

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de pharmacie



ANNEE 2005

THESE N° 301/4

**PROCEDURE D'ENREGISTREMENT DES MEDICAMENTS
AUX ETATS - UNIS**

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 14 janvier 2005

par

Mademoiselle GUERARD Amélie

Née le 28 janvier 1979

à Saint Hilaire du Harcouët (Manche)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur Dominique CHULIA.....	Président
Madame Cécile PASCARETTI, <i>Docteur en pharmacie</i>	Juge
Madame Marylène VIANA, <i>Maître de conférences</i>	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de conférences

PROFESSEURS

BENEYTOU Jean-Louis

BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE-CHIMIE MINERALE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE-CRYPTOLOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

Président de Thèse

Madame Dominique CHULIA,
Professeur de Pharmacie Galénique,

Je suis très sensible à l'honneur
que vous me faites en acceptant
de présider ce jury de soutenance.

Veillez accepter l'expression
de mon profond respect.

Directeur de Thèse

Madame Cécile PASCARETTI,
Docteur en pharmacie,

Vous avez fait l'honneur
de diriger ce travail.

Je vous remercie pour votre aide,
vos conseils et vos critiques tout
au long de cette étude.

Veillez agréer l'expression de
mon profond respect.

Juge

Madame Marylène VIANA,
Maître de conférences,

Vous avez accepté d'être
membre de ce jury.

Veillez agréer l'expression
de ma gratitude respectueuse.

A mes parents,

Pour l'affection et le réconfort que je trouve toujours auprès d'eux.

A toute ma famille,

A mes amis.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : composition du titre 21, chapitre I, du CFR

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : organisation de la FDA

Figure 2 : organisation du CDER

Figure 3 : organisation de l'*Office of New Drugs*

Figure 4 : procédure d'évaluation et d'obtention d'un IND

Figure 5 : procédure d'évaluation et d'obtention d'un NDA

ABBREVIATIONS

ACF : *Administration for Children and Families*
AMM : *Autorisation de Mise sur le Marché*
AHRQ : *Agency for Healthcare Research and Quality*
ANDA : *Abbreviated New Drug Application*
AoA : *Administration on Aging*
ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry*
BPC : *Bonnes Pratiques de Clinique*
BPF : *Bonnes Pratiques de Fabrication*
BPL : *Bonnes Pratiques de Laboratoire*
CBER : *Center for Biologics Evaluation and Research*
CDC : *Center for Disease Control*
CDER : *Center for Drug Evaluation and Research*
CDRH : *Center for Devices and Radiological Health*
CFSAN : *Center for Food Safety and Applied Nutrition*
CFR : *Code of Federal Regulations*
CMC : *Chemistry, Manufacturing and Controls*
CMS : *Center for Medicare and Medicaid Services*
CTD : *Common Technical Document*
CVM : *Center for Veterinary Medicine*
DHEW : *Department of Health, Education, and Welfare*
DHHS : *Department of Health Human Services*
DMF : *Drug Master File*
e-CFR : *Electronic Code of Federal Regulations*
FDA : *Food and Drug Administration*
FDAMA : *Food and Drug Administration Modernization Act*
FR : *Federal Register*
GCP : *Good Clinical Practice*
GLP : *Good Laboratory Practice*
GMP : *Good Manufacturing Practice*
HRSA : *Health Resources and Services Administration*

ICH : *International Conference on Harmonisation*
IND : *Investigational New Drug*
IHS : *Indian Health Service*
IRB : *Institutional Review Boards*
NCTR : *National Center for Toxicological Research*
NDA : *New Drug Application*
NIH : *National Institutes of Health*
OC : *Office of the Commissioner*
ODE : *Office of Drug*
ORA : *Office of Regulatory Affairs*
OMP : *Office of Medical Policy*
OTC : *Over The Counter*
PDUFA : *Prescription Drug User Fee Act*
PHS : *Public Health Service*
PSC : *Program Support Center*
RCP : *Résumé des Caractéristiques du Produit*
SAMHSA : *Substance Abuse and Mental Health Services Administration*
SIDA : *Syndrome d'Immunodéficience Acquise*

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE :

L'AUTORITE DE SANTE AMERICAINE :

LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

1 LA FDA ET LES INSTITUTIONS AMERICAINES

1.1 Introduction

1.2 Les institutions fédérales

- 1.2.1 Le président des Etats-Unis : chef de l'exécutif
- 1.2.2 Le Congrès : détenteur du pouvoir législatif
- 1.2.3 La Cour Suprême : sommet de la hiérarchie judiciaire
- 1.2.4 Le ministère américain de la santé

2 HISTORIQUE DE LA REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS

3 ROLE DE LA FDA

4 ORGANISATION DE LA FDA

4.1 Généralités

4.2 Office of Commissioner (OC)

4.3 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

- 4.3.1 Généralités
- 4.3.2 Mission
- 4.3.3 Organisation

5 DOCUMENTATION DE LA FDA

5.1 Code of Federal Regulations (CFR)

- 5.1.1 Généralités
- 5.1.2 Règles de nomenclature
- 5.1.3 Réglementation fédérale concernant l'enregistrement des médicaments éthiques

5.2 Les recommandations de la FDA

5.3 Les Good Manufacturing Practice , Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice (GMP, GLC, GCP)

DEUXIEME PARTIE :

L'INVESTIGATIONAL NEW DRUG

ET

LE NEW DRUG APPLICATION

1 GENERALITES

1.1 Les études pré-cliniques

1.2 Les études cliniques

- 1.2.1 Etude de phase I
- 1.2.2 Etude de phase II
- 1.2.3 Etude de phase III
- 1.2.4 Etude de phase IV

2 IND

2.1 Définition

2.2 Contenu et format

2.3 Amendement de l'IND

- 2.3.1 Nouveau protocole
- 2.3.2 Modification d'un protocole
- 2.3.3 Supplément d'information

2.4 Rapport annuel (Annual report)

2.5 Procédure d'évaluation

- 2.5.1 Evaluation du dossier par la FDA
- 2.5.2 Le chef de projet
- 2.5.3 Début ou rejet de l'essai clinique (*Clinical Hold Decision*)
- 2.5.4 Communication des causes de rejet de l'essai clinique (*Notify Sponsor*)
- 2.5.5 Informations à l'industriel des manques (*Sponsor Notified of Deficiencies*)
- 2.5.6 Réunions avec l'industriel (*Meetings with sponsor*)

3 NDA

3.1 Définition

3.2 Classification

3.3 Contenu et format

3.4 Procédure d'évaluation

- 3.4.1 Recevabilité du dossier
- 3.4.2 Lettre de refus du dossier (*Refuse to File Letter Issued*)
- 3.4.3 Evaluation scientifique du dossier par la FDA (*Reviews complete and acceptable*)
- 3.4.4 Insuffisances facilement corrigeables
- 3.4.5 Amendements (*Additional Informations*)
- 3.4.6 Réunions de comités d'experts (*Advisory Committees*)
- 3.4.7 Réunions avec l'industriel (*Meetings with sponsor*)
- 3.4.8 Evaluation du labelling (*Labelling Review*)
- 3.4.9 Evaluation du labelling par l'industriel (*Sponsor Revises*)
- 3.4.10 Inspections du (des) site(s) de fabrication et du (des) centre(s) d'essai clinique (*Inspection Acceptables*)
- 3.4.11 Réunion de fin d'évaluation (*End of Review Conference*)

3.5 Cas particulier de procédures d'enregistrement

- 3.5.1 Développement/ évaluation accélérée (*Accelerated Development / review ou Fast Track Designation*)
- 3.5.2 *Parallel Track*
- 3.5.3 *Treatment IND*

3.6 Sous partie E (Subpart E)

4 CONSULTATION ENTRE LES COMPAGNIES ET LA FDA

4.1 Les types de réunions

- 4.1.1 Les réunions de type A
- 4.1.2 Les réunions de type B
- 4.1.3 Les réunions de type C

4.2 Procédure de demande de réunions

4.3 Dossier d'information

4.4 Conduite de réunions

TROISIEME PARTIE :

ETUDE DE CAS :

ENREGISTREMENT DE C[®] AUX ETATS-UNIS

1 GENERALITES

- 1.1 *Pourquoi un enregistrement aux Etats Unis ?*
- 1.2 *Mise en place d'une équipe projet et d'un chef de projet*
- 1.3 *Mise en place d'une équipe américaine*

2 PREPARATION DE LA SOUMISSION DE L'IND ET DU NDA

2.1 Préparation et soumission de l'IND

2.2 Préparation et soumission du NDA

3 DEROULEMENT DE LA PROCEDURE D'EVALUATION DU DOSSIER D'IND

3.1 Evaluation du dossier par la FDA

3.2 Amendements

3.3 Rapport annuel (Annual report)

4 DEROULEMENT DE LA PROCEDURE D'EVALUATION DU DOSSIER DE NDA

4.1 Recevabilité du dossier

4.2 Evaluation du dossier par la FDA

4.3 Inspections de Pre-NDA (Pre-NDA Inspections)

4.4 Réunions de comités d'experts (Advisory Committee)

4.5 Lettre de non approbation (Non Approvable Letter)

4.6 Réunions avec l'industriels (Meetings with sponsor)

4.7 Mise en place d'un plan d'action en interne

4.8 Amendements

4.9 Evaluation du labelling (Labelling review)

4.10 Lettre d'approbation (Approval Letter)

5 CONCLUSION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Certains termes anglais sont consacrés par l'usage et nous ne les avons pas traduits.

INTRODUCTION

La démarche d'un enregistrement d'un médicament éthique aux Etats-Unis est un processus lourd et complexe, nécessitant un investissement important en terme de temps et de moyens.

Afin de répondre à de nombreuses interrogations d'industriels désireux d'enregistrer et de commercialiser leurs spécialités pharmaceutiques aux Etats-Unis, il nous a paru utile de décrire les étapes de la procédure d'enregistrement d'un médicament.

En effet tout au long du développement d'un médicament dont la durée moyenne est de quatorze ans, de nombreuses contraintes réglementaires existent. Aux Etats-Unis, la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) se traduit par :

- un dépôt d' *Investigational New Drug* : IND au cours du développement, pour des essais cliniques chez l'homme uniquement réalisés aux Etats-Unis.
- la soumission d'un *New Drug Application* : NDA en fin de développement et quel que soit le lieu de la réalisation des essais cliniques.

A travers ce document, nous verrons l'importance de l'autorité de santé américaine : la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le processus d'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique. C'est pourquoi, nous avons souhaité présenter cette institution, son rôle, son fonctionnement.

Enfin, pour avoir une approche plus pragmatique, nous exposerons la démarche de l'enregistrement d'un médicament, réalisée par le laboratoire Merck Santé s.a.s.

**PREMIERE PARTIE : L'AUTORITE DE SANTE
AMERICAINE : *LA FOOD AND DRUG
ADMINISTRATION (FDA)***

L'autorité de santé américaine : la *Food and Drug Administration* (FDA) est une agence gouvernementale localisée à Washington. Elle a pour mission principale d'assurer la sécurité sanitaire des produits de grande consommation (alimentation, médicaments, produits biologiques et cosmétiques, etc...).

Dans cette première partie, nous situerons la FDA au sein des institutions américaines et définirons ses missions, son organisation,... afin de comprendre le déroulement des procédures d'enregistrement des médicaments.

1 LA FDA ET LES INSTITUTIONS AMERICAINES

1.1 Introduction

La constitution américaine [1], la plus ancienne du monde, a été adoptée en 1787. Elle a été progressivement modifiée par le vote de vingt huit amendements.

Le gouvernement des Etats-Unis repose sur une démocratie fédérale.

Chaque Etat (treize à l'origine, cinquante aujourd'hui), dirigé par un gouverneur élu, a sa propre constitution avec ses propres lois intérieures, ses propres domaines de souveraineté comme l'enseignement, la police...

Ce système permet de laisser à chaque Etat le soin de gérer un grand nombre de questions importantes de façon indépendante.

Mais chaque Etat reconnaît au-dessus de lui l'autorité des institutions fédérales de l'Union.

La capitale fédérale est Washington.

1.2 Les institutions fédérales

1.2.1 Le président des Etats-Unis : chef de l'exécutif

Il est élu pour quatre ans, et rééligible une seule fois. Avec lui, est élu un vice-président qui lui succède en cas de maladie, de mort ou de démission. Il réside à la Maison Blanche à

Washington. Les électeurs américains n'élisent pas directement leur président : le scrutin est au suffrage indirect. Ils choisissent de grands électeurs qui se réunissent à Washington pour élire officiellement le président et le vice-président.

Le président est le chef de l'Etat Fédéral, il représente et personnifie l'unité du pays. Il est aussi le chef du gouvernement, il nomme les secrétaires d'Etat (équivalent de nos ministres) qui forment le cabinet (nommé aussi l'administration).

Le président dispose d'un droit de veto suspensif sur les lois votées par le Congrès.

Chef de l'armée et de la diplomatie, il ne peut toutefois déclarer la guerre, pouvoir qui appartient au Congrès, ni signer les traités, pouvoir du Sénat [2].

1.2.2 Le Congrès : détenteur du pouvoir législatif

Le Congrès vote les lois et le budget. Il contrôle l'exécutif et l'administration par le moyen de commissions spécialisées et d'enquêtes. Enfin il peut proposer et voter des amendements à la constitution [2].

Il se compose de deux assemblées élues au suffrage universel direct :

- la Chambre des représentants
- le Sénat

Elles siègent au Capitole, à Washington.

La Chambre des représentants compte quatre cent trente cinq membres élus pour deux ans. Chaque Etat est représenté proportionnellement à sa population. En plus de voter les lois fédérales, la Chambre des représentants :

- détient l'initiative pour le vote du budget. Le Sénat peut cependant amender ou rejeter ses propositions.
- peut élire le Président des États-Unis, si aucune majorité ne peut être trouvée au sein des grands électeurs.

Le Sénat compte cent membres élus pour six ans et renouvelables par tiers tous les deux ans. Chaque État a deux sénateurs quelle que soit sa population. Le rôle du Sénat est

principalement de voter les lois fédérales. Mais un certain nombre de ses fonctions font également de lui un contrôleur et un conseiller de l'action du gouvernement. C'est ainsi qu'il :

- donne son accord à la nomination des secrétaires d'État.
- donne son accord à la nomination des juges à la Cour Suprême.
- donne son accord à la nomination des ambassadeurs et des hauts fonctionnaires fédéraux.
- autorise à la majorité des deux tiers (ce qui représente soixante sept sénateurs sur cent) la ratification des Traités par le Président.

1.2.3 La Cour Suprême : sommet de la hiérarchie judiciaire

Elle comprend neuf membres, nommés à vie par le président avec l'accord du Sénat.

Elle arbitre les conflits entre les Etats, entre un Etat et l'Union, entre un citoyen et l'Union.

Elle vérifie la constitutionnalité des lois votées par le Congrès et des décisions prises par la Maison Blanche [2].

L'annexe 1 [3] résume le fonctionnement des institutions américaines.

1.2.4 Le ministère américain de la santé

Le *Department of Health Human Services* (DHHS) correspond en France au ministère de la santé.

Il comprend différentes agences fédérales [4], dont la FDA impliquée dans la réglementation des médicaments :

- *National Institutes of Health* (NIH)
- *Food and Drug Administration* (FDA)
- *Center for Disease Control* (CDC)
- *Indian Health Service* (IHS)
- *Health Resources and Services Administration* (HRSA)
- *Substance Abuse and Mental Health Services* (SAMHSA)
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *Center for Medicare and Medicaid Services* (CMS)

- *Administration for Children and Families* (ACF)
- *Administration on Aging* (AoA)
- *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR)
- *Program Support Center* (PSC)

L'annexe 2 [5] montre l'organisation du DHHS.

Les autres ministères, qui forment le gouvernement sont les suivants :

- *Department of Agriculture* (Ministère de l'Agriculture)
- *Department of Veterans Affairs* (Ministère des Anciens Combattants)
- *Department of Commerce* (Ministère du Commerce)
- *Department of Defense* (Ministère de la Défense)
- *Department of Education* (Ministère de l'Éducation)
- *Department of Energy* (Ministère de l'Énergie)
- *Department of State* (Ministère d'État - Ministère des Affaires Étrangères)
- *Department of Housing and Urban Development* (Ministère de l'Habitat et du Développement Urbain)
- *Department of the Interior* (Ministère de l'Intérieur)
- *Department of Justice* (Ministère de la Justice)
- *Department of Homeland Security* (Ministère de la Sécurité Intérieure)
- *Department of Labor* (Ministère du Travail)
- *Department of Transportation* (Ministère des Transports)
- *Department of the Treasury* (Ministère des Finances)

2 HISTORIQUE DE LA RÉGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS

La FDA et l'environnement réglementaire des médicaments reposent sur des textes de référence relativement anciens.

La chronologie ci-dessous mentionne les événements et les dates de publication des documents les plus significatifs de l'histoire de la réglementation des médicaments aux États-Unis [6]:

- 1820 :** Première édition de *U.S.Pharmacopeia*, le premier registre médical des médicaments aux Etats-Unis.
- 1848 :** Le *Drug Importation Act* est voté par le Congrès. Ce texte exige que les douanes américaines bloquent l'entrée des médicaments altérés en provenance de l'étranger.
- 1862 :** Le **président Abraham Lincoln** nomme un chimiste au sein du Département de l'Agriculture. C'est le début du *Bureau of Chemistry*, le précurseur de la FDA.
- 1902 :** Après plusieurs décès dus à l'utilisation d'une mauvaise antitoxine diphtérique, le *Biologics Control Act* est voté pour garantir la pureté et la sécurité des sérums, des vaccins et des produits similaires utilisés dans la prévention ou le traitement des maladies humaines.
- 1906 :** Principalement à cause de l'utilisation de poison dans la nourriture, le *Food and Drug Act* est adopté par le Congrès et signé par le président Théodore Roosevelt. Cette loi interdit le commerce, d'un Etat à un autre des Etats-Unis, de boissons, de nourriture et de médicaments mal étiquetés et frelatés.
- 1927 :** Le *Bureau of Chemistry* change de nom pour devenir la *Food and Drug and Insecticides Administration* qui est ensuite renommée en 1930 en tant que *Food and Drug Administration (FDA)*.
- 1938 :** Suite à la mort de 107 personnes, la plupart étant des enfants qui ont pris de l'Elixir Sulphanilamide empoisonné, le Congrès décide de réviser la loi de 1906 et vote le *Federal Food, Drug and Cosmetic Act (« Wiley Act »)*. Cette loi :
- étend le contrôle de la FDA aux cosmétiques et aux dispositifs médicaux.
 - exige que la sécurité des nouveaux médicaments soit démontrée avant qu'ils ne soient mis sur le marché.
 - autorise les inspections des sites de fabrication.

- 1940 :** La **FDA est transférée** du Département de l'Agriculture au *Federal Security Agency*.
- 1953 :** Le *Federal Security Agency* devient le *Department of Health, Education, and Welfare* (HEW).
- 1962 :** La **thalidomide**, un nouveau somnifère, est responsable de la naissance de milliers de nouveau-nés atteints de phocomélie en Europe Occidentale.
Suite à cela, le **Kefauver-Harris Drug amendment** est voté afin de renforcer la sécurité pour les nouveaux médicaments et d'affirmer pour la première fois la nécessité pour une firme pharmaceutique de montrer l'efficacité de leurs produits avant leur commercialisation.
- 1968 :** La FDA est transposée au sein du *Public Health Service* qui se situe à l'intérieur du *Department of Health, Education, and Welfare* (HEW).
- 1988 :** Le **Food and Drug Administration Act** fait officiellement de la FDA une agence du *Department of Health Human Services* (DHHS).
- 1992 :** Le **Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)** exige que les fabricants de médicaments et de produits biologiques payent des droits pour les demandes d'enregistrement de produits et pour les amendements. De plus, ces compagnies doivent payer des frais annuels par établissements et par produits. La FDA utilisera ces fonds pour recruter plus de personnels [7].
- 1997 :** Le **Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)** constitue la plus grande réforme de l'agence depuis 1938. Cette loi renouvelle le PDUFA de 1992 pour cinq années : c'est le **PDUFA II**.
- 2002 :** Le PDUFA II est renouvelé pour cinq ans : c'est le **PDUFA III**.

3 ROLE DE LA FDA

Le FDAMA voté en 1997 affirme le rôle de santé publique de la FDA et définit les missions de l'agence [8] :

- **favoriser la santé publique** en passant en revue promptement et efficacement la recherche clinique et en prenant une action appropriée par rapport à la commercialisation des produits.
- **protéger la santé publique** en s'assurant que :
 - la nourriture est sûre, saine et correctement étiquetée.
 - les médicaments humains, vétérinaires et les dispositifs médicaux sont sûrs et efficaces.
 - les produits de beauté sont sûrs et correctement étiquetés.
 - l'utilisation des produits radiologiques n'entraîne pas une exposition inutile au rayonnement.
- **poursuivre l'harmonisation réglementaire internationale** en collaborant avec des représentants d'autres pays afin de réduire le fardeau de la réglementation et de coordonner les exigences réglementaires.

Le principe fondamental de la FDA est qu'aucun produit ne puisse être commercialisé sur le marché aux Etats-Unis tant que « l'évidence substantielle de la sécurité et l'efficacité » n'est pas prouvée (*Federal Food Drug and Cosmetic Act*).

L'évidence substantielle signifie :

- d'une part du point de vue de la sécurité : risque acceptable démontré par des tests réalisés chez les animaux, chez les volontaires sains et les patients.
- d'autre part pour l'efficacité : bénéfice démontré chez les patients.

4 ORGANISATION DE LA FDA

4.1 Généralités

La FDA fait partie de la branche exécutive du gouvernement des Etats-Unis. Elle fait partie du DHHS.

La FDA emploie environ neuf mille personnes, qui suivent la fabrication, l'importation, la distribution..., de tous types de produits. Pour mener à bien sa mission de protection du consommateur, la FDA dispose de mille évaluateurs et inspecteurs qui couvrent les quatre vingt quinze mille compagnies des Etats-Unis régies par cette agence [9].

Pour effectuer ses missions, la FDA dispose de huit centres ou offices :

- *Office of the Commissioner (OC)*
- *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*
- *Office of Regulatory Affairs (ORA)*
- *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*
- *Center for Devices and Radiological Health (CDRH)*
- *Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)*
- *Center for Veterinary Medicine (CVM)*
- *National Center for Toxicological Research (NCTR)*

La figure 1 montre l'organisation de la FDA.

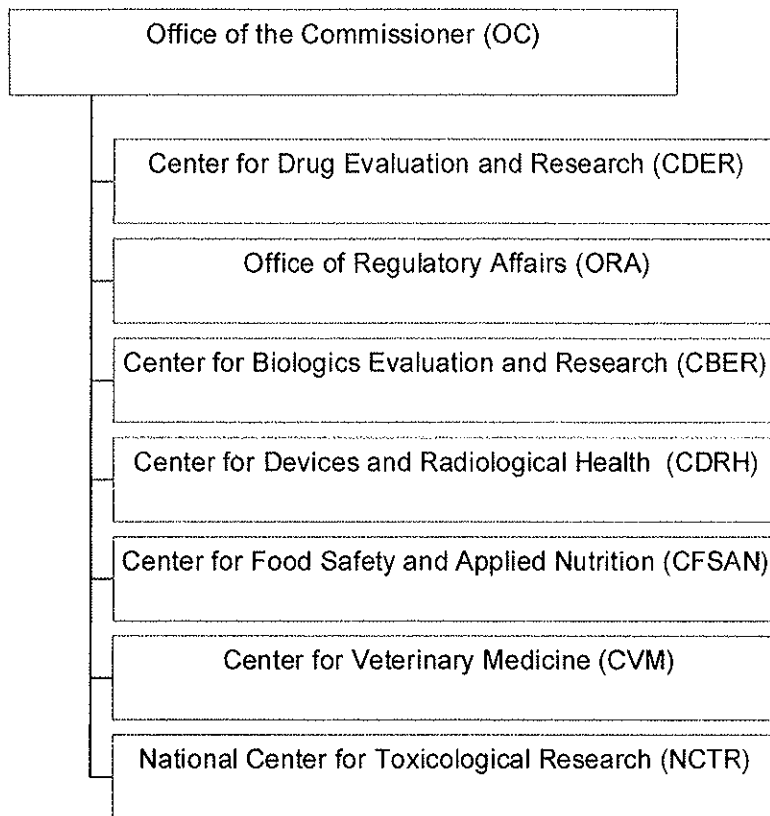


Figure 1 : organisation de la FDA

Seuls deux centres ou offices : l'OC et le CDER seront étudiés par la suite car seuls impliqués dans les procédures d'enregistrement des médicaments humains éthiques.

4.2 Office of Commissioner (OC)

L'*Office of Commissioner* (OC) surveille toutes les unités de l'agence et est responsable de l'exécution efficace de la mission de la FDA.

4.3 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

4.3.1 Généralités

Le *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) est le plus grand des centres de la FDA. Près de la moitié de ses employés sont des scientifiques. Le CDER est le corps réglementaire et scientifique qui supervise le développement et la mise sur le marché de tous les médicaments.

Un guide pratique nommé *The CDER Handbook*, présentant le CDER, a été élaboré pour le public, les professionnels de santé et les firmes [10].

4.3.2 Mission

La mission du CDER est d'assurer la mise sur le marché américain de médicaments sûrs et efficaces [10].

Le CDER est structuré de la façon suivante :

4.3.2.1 Les médicaments éthiques

Le CDER évalue les médicaments éthiques au plan de la sécurité et de l'efficacité avant qu'ils ne soient mis en vente. Cette évaluation permet de s'assurer que les médicaments approuvés sont conformes à des normes strictes de sécurité, d'efficacité et de qualité.

Il intervient dans le processus de développement et d'enregistrement de ces médicaments en évaluant les dossiers en cours de développement (IND) et les dossiers de soumission de nouveaux médicaments (NDA).

4.3.2.2 Les génériques

Le rôle du CDER consiste aussi à s'assurer que les médicaments génériques disponibles pour le public américain sont sûrs et efficaces.

Pour cela, il évalue les dossiers de soumission des médicaments génériques (*Abbreviated New Drug Application* (ANDA)).

4.3.2.3 Les médicaments OTC (*Over The Counter*)

Les médicaments OTC sont disponibles sans prescription. Le rôle du CDER est d'établir des monographies pour chaque classe de médicament. Si le produit est conforme à la monographie, il peut être commercialisé sans autorisation de mise sur le marché délivrée par la FDA.

4.3.2.4 Le suivi après mise sur le marché

Une autre activité du CDER est de surveiller la sécurité et l'efficacité des médicaments qui sont déjà disponibles auprès du public américain.

Ses domaines d'applications sont les suivants :

- surveillance après commercialisation
- contrôle de la publicité des médicaments prescrits et de l'étiquetage promotionnel
- inspection de l'industrie pharmaceutique
- approvisionnement du marché (gestion de la pénurie de médicament)
- rapport bénéfice/risque (évaluation de la toxicité)

4.3.2.5 Autres activités

Ce centre est impliqué dans d'autres activités qui contribuent à sa mission :

- médicaments orphelins
- évaluation environnementale
- gestion de listing des médicaments et sites pharmaceutiques autorisés
- santé de la femme enceinte
- initiatives pédiatriques
- *International Conference Harmonisation (ICH)* (Conférences sur l'Harmonisation Internationale)

4.3.3 Organisation

4.3.3.1 Introduction

Il est important de présenter l'organisation du CDER car celle ci permet de comprendre l'interaction entre les divisions et bureaux responsables de l'approbation des médicaments.

Le CDER est supervisé par l'*Office of the Center Director* et organisé en treize bureaux :

- *Office of Medical Policy*
- *Office of Executive Programs*
- *Office of New Drugs*

- *Office of Pharmacoepidemiology and Statistical Science*
- *Office of Management*
- *Office of Regulatory Policy*
- *Office of Pharmaceutical Science*
- *Office of Counter Terrorism and Pediatric Drug Development*
- *Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics*
- *Office of Training and Communications*
- *Office of Compliance*
- *Office of Information technology*
- *Office of Information Management*

Un organigramme, en annexe 3 [11], détaille l'organisation de tous les services du centre.

La figure 2 montre l'organisation du CDER.

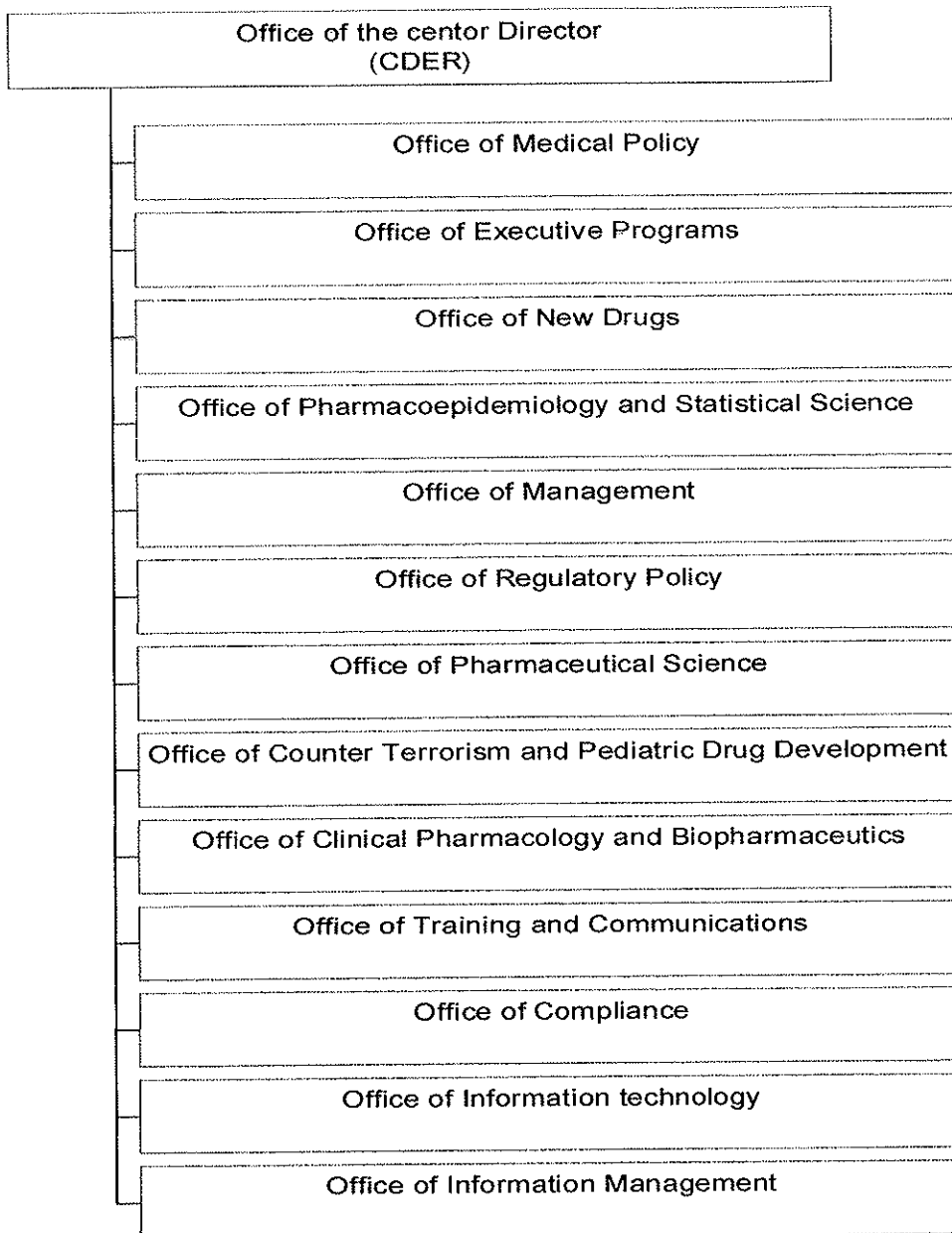


Figure 2 : organisation du CDER

L'*Office of New Drugs*, acteur majeur dans l'enregistrement des médicaments, sera plus particulièrement abordé.

En ce qui concerne l'enregistrement des médicaments génériques, l'acteur majeur est l'*Office of Generics Drugs*, au sein de l'*Office of Pharmaceutical Science*.

4.3.3.2 Office of New Drugs

L'*Office of New Drugs* est composé de six bureaux appelés *Offices of Drug Evaluation* (ODE) qui sont eux-mêmes constitués de divisions d'évaluation, comme le montre l'annexe et la figure 3.

Les divisions sont organisées sur la base des classes thérapeutiques des nouveaux produits et elles disposent d'experts dans chaque domaine pharmaco-thérapeutique.

La figure 3 schématise l'organisation de l'*Office of New Drugs*.

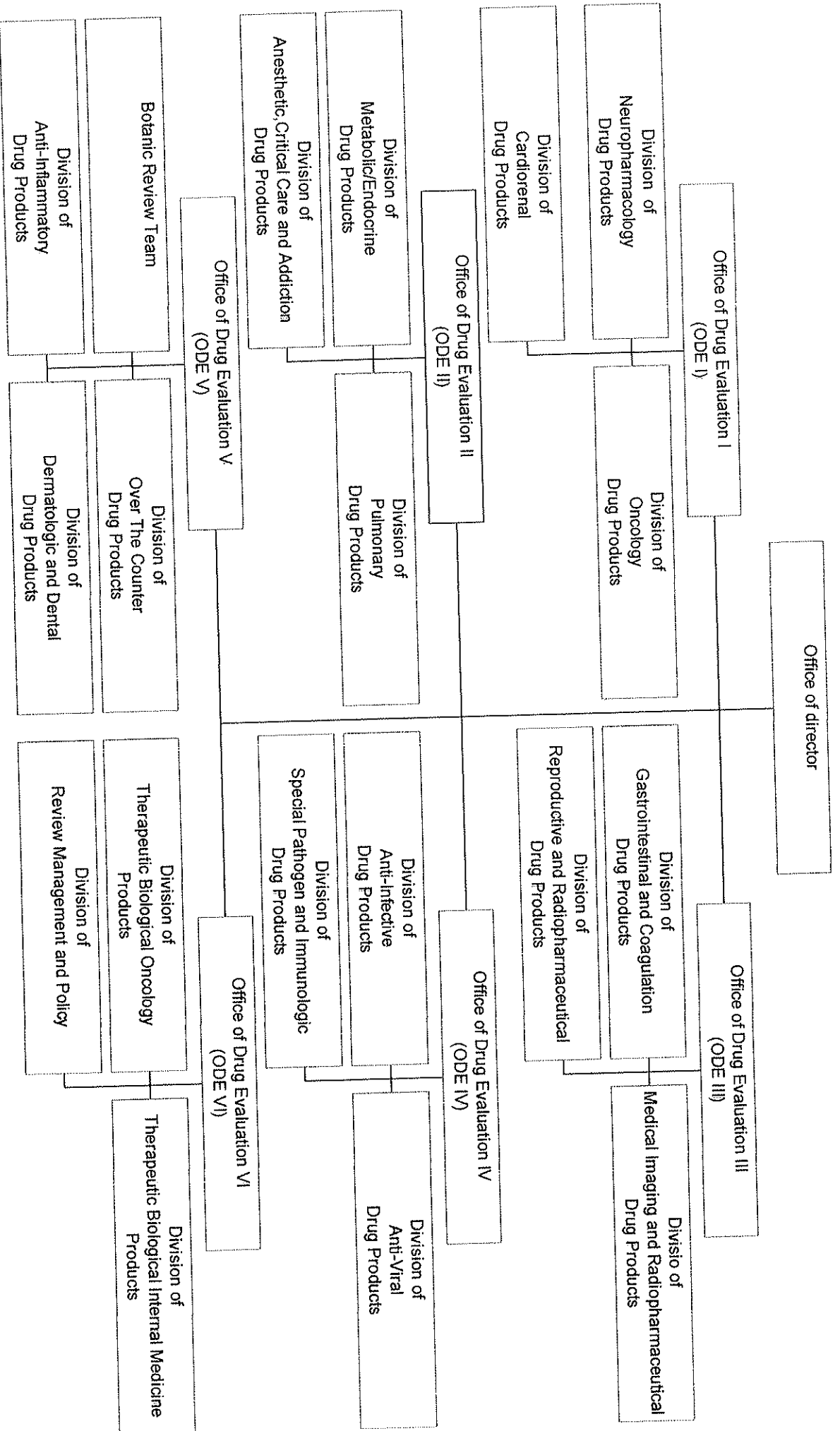


Figure 3 : organisation de l'Office of New Drugs

4.3.3.3 Les divisions d'évaluation du CDER

Les divisions d'évaluation précédemment décrites sont structurées de la même façon.

Chaque unité est dirigée par un directeur de division qui est généralement un médecin. La plupart des divisions a également des directeurs adjoints.

Chaque division est composée d'une structure d'évaluation de six disciplines. Ainsi, les évaluations d'IND et de NDA sont conduites par des personnes compétentes dans les domaines techniques suivants :

- chimie
- pharmacologie
- pharmacocinétique
- clinique
- microbiologie
- statistique

Evaluation chimique (*Chemistry Review*)

Chaque division emploie une équipe de chimistes responsables de l'évaluation de la partie pharmaceutique du NDA et de l'IND.

Les experts chimistes évaluent la fabrication, les contrôles analytiques, la stabilité du principe actif et du produit fini. Ils vérifient entre autre la reproductibilité de la fabrication, la qualité pharmaceutique ainsi que la stabilité du médicament.

Evaluation pharmacologique (*Pharmacology Review*)

L'équipe d'experts pharmacologues/toxicologues évalue les résultats des essais pratiqués sur les animaux. Ils étudient la relation des effets du médicament chez les animaux aux effets potentiels chez l'homme.

Evaluation biopharmaceutique (*Biopharmaceutical Review*)

Les pharmacocinéticiens évaluent la biodisponibilité, l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination du principe actif chez l'homme.

Evaluation clinique (*Medical Review*)

Les experts médicaux sont responsables de l'évaluation des sections cliniques des soumissions, comme l'évaluation des protocoles cliniques de l'IND, des résultats d'études cliniques soumis dans le NDA. Dans la plupart des divisions, les experts cliniques ont un rôle principal dans l'évaluation de l'IND et du NDA, et sont responsables de la synthèse des tests toxicologiques, pharmacologiques et cliniques réalisés sur les animaux et les humains.

Evaluation microbiologique (*Microbiology Review*)

Des informations microbiologiques sont uniquement requises pour des NDA dont le mécanisme d'action des médicaments affecte les systèmes bactériens. Les études in vivo et in vitro effectuées sur la cible de microorganismes considérée, sont critiquées pour établir l'efficacité du produit.

Evaluation statistique (*Statistical Review*)

Les statisticiens ont comme tâche principale d'évaluer la méthodologie utilisée pour conduire les études cliniques et les méthodes statistiques utilisées pour analyser les données cliniques brutes. Le but de ces évaluations est de permettre aux experts médicaux d'avoir une confirmation des conclusions des études cliniques faites par l'industriel, de les extrapoler à une population plus large de patients.

5 DOCUMENTATION DE LA FDA

5.1 Code of Federal Regulations (CFR)

5.1.1 Généralités

Le *Code of Federal Regulations* (CFR) regroupe tous les textes d'application de la loi américaine [12]. En regard du CFR, le *Federal Register* (FR) correspond au journal officiel où sont publiées les nouvelles réglementations ainsi que leurs décrets d'application.

Le CFR est divisé en cinquante titres (*titles*). Chaque titre est composé de chapitres qui en général portent le nom d'une agence. Ensuite, chaque chapitre est divisé en parties relatives à des domaines de réglementations spécifiques.

Le titre 21, chapitre I, du CFR concerne la FDA. Le tableau I montre la composition de ce titre :

Tableau I : composition du titre 21, chapitre I, du CFR

<i>Title ou Titre</i>	<i>Volume</i>	<i>Chapitre</i>	<i>Partie</i>	<i>Entité Réglementaire</i>
<i>Title 21</i>	1	I	1-99	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>Food and</i>	2		100-169	<i>Department of Health and</i>
<i>Drugs</i>	3		170-199	<i>Human</i>
	4		200-299	
	5		300-499	
	6		500-599	
	7		600-799	
	8		800-1299	

5.1.2 Règles de nomenclature

Pour citer un article du CFR, il faut respecter la nomenclature suivante :

- le numéro du titre
- ensuite la mention CFR

- puis le numéro de la partie suivie d'un point et du numéro du paragraphe et des alinéas

Exemple :

21 CFR 312.20 : *Requirement for an IND*

21 CFR 312.23 : *IND content and format*

5.1.3 Réglementation fédérale concernant l'enregistrement des médicaments éthiques

La réglementation relative aux procédures d'enregistrement des médicaments éthiques figure principalement dans les parties:

- 21 CFR 312 : *Investigational New Drug Application*
- 21 CFR 314 : *Applications for FDA Approval to market a New Drug*

La composition de ces parties est détaillée dans les annexes 4 et 5.

En plus des textes contenus dans les parties 21 CFR 312 et 21 CFR 314, d'autres textes concernent l'enregistrement :

21 CFR 316 : *Orphan Drug*

21 CFR 210 et 211: *Good Manufacturing Practices*

21 CFR 58 : *Good Laboratories Practices for Animal Studies*

21 CFR 50 : *Protection of Human Subjects*

21 CFR 56 : *Institutional Review Boards*

21 CFR 201 : *Drug Labelling*

Toute cette réglementation est disponible sur internet : *Electronic Code of Federal Regulations (e-CFR)* [13].

5.2 Les recommandations de la FDA

L'agence publie souvent des recommandations appelées *guidelines* et *points to consider* répondant à des questions réglementaires spécifiques.

Ces deux types de documents sont considérés comme étant une interprétation de la réglementation et font office de guide, de conseils pour l'industriel dans le développement d'un médicament. Même s'ils ne font pas force de loi, il est fortement recommandé de les appliquer.

Un *point to consider* est souvent moins détaillé et beaucoup plus évolutif dans le temps que le *guideline*. Ces *points to consider* servent à représenter le consensus actuel de la FDA et l'association américaine d'industriels. C'est une sorte de « première ébauche du *guideline* ». Souvent l'agence commence par publier un *point to consider* puis lorsque le consensus est atteint, elle publie un *guideline*.

Les règles concernant les *guidelines* et les *points to consider* figurent dans le titre 10 CFR 115.

Ces deux types de documents sont mis à disposition sur le site internet de la FDA [14].

5.3 Les Good Manufacturing Practice , Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice (GMP, GLC, GCP)

Les *Good Manufacturing Practice, Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice* (GMP, GLP, GCP) sont également des référentiels incontournables pour la mise sur le marché des médicaments. C'est l'équivalent des Bonnes Pratiques en Europe.

Les Bonnes Pratiques représentent un ensemble de directives provenant de l'expérience de toute une profession, destiné à amener chacun à se remettre en cause et s'organiser pour maîtriser le niveau de qualité de sa production.

Ces règles de bonnes pratiques sont définies dans le titre 21 CFR 210 et 21 CFR 211.

**DEUXIEME PARTIE : *L'INVESTIGATIONAL NEW
DRUG ET LE NEW DRUG APPLICATION***

La complexité du processus d'enregistrement aux Etats-Unis justifie de consacrer un chapitre aux procédures d'enregistrement et préalablement de rappeler les phases de développement clinique d'un médicament.

1 GENERALITES

Les phases de développement clinique d'une nouvelle entité chimique sont divisées en trois parties :

- phase pré-clinique
- phase clinique (phases I, II, III)
- phase de lancement et de surveillance (phase IV)

De nombreuses contraintes réglementaires apparaissent aux cours de ces différentes phases.

Les différentes phases de développement cliniques et les principales contraintes réglementaires sont schématisées en annexe 6 [10].

1.1 Les études pré-cliniques

Le but principal du développement pré-clinique d'un nouveau médicament est de déterminer :

- si le produit est sûr pour commencer l'utilisation chez l'homme
- et
- s'il montre une activité pharmacologique suffisante pour justifier d'un développement commercial.

Les études pré-cliniques commencent par le screening qui consiste, à analyser les effets de la molécule injectée à un animal. C'est une méthode exhaustive, lente, qui associe l'exploration pharmacologique systématique [15].

Deux types de tests sont alors effectués sur l'animal :

- des tests courts : ces tests durent de deux semaines à trois mois, cela dépend de l'utilisation future pour la substance.

- des tests longs : ces tests sont effectués plusieurs mois sur l'animal. Ils peuvent continuer pendant les essais chez l'homme. Ils permettent de détecter des risques potentiels de cancer à long terme.

Les principaux tests réalisés sont des tests pharmaco et toxico cinétiques.

Une fois la molécule identifiée comme un candidat viable pour le développement, l'industriel rassemble les données nécessaires confirmant que le produit n'exposera pas l'homme à des risques inattendus dans les essais cliniques à venir.

1.2 Les études cliniques

Le passage de la phase pré-clinique à clinique est régi par l'approbation de l'IND délivrée par la FDA, dans le cas d'essais cliniques réalisés aux Etats Unis.

L'*Institutional Review Boards* (IRB) travaille en étroite collaboration avec la FDA. Cet institut vérifie que les conditions de la protection des personnes sont respectées. L'IRB est l'équivalent du Comité d'Ethique en Europe.

1.2.1 Etude de phase I

Les études de phase I étudient la tolérance et le métabolisme.

Des quantités croissantes, à doses uniques ou multiples, du médicament sont administrées à des volontaires sains.

A cette étape, il est impossible de proposer de nouveaux médicaments à des malades en substituant à leur traitement habituel une substance encore insuffisamment connue.

Cette phase permet d'obtenir des informations sur la pharmacocinétique du produit ainsi que d'évaluer les grandes lignes de son profil de tolérance.

Elles sont conduites chez des volontaires sains [15].

1.2.2 Etude de phase II

Les études de phase II étudient l'efficacité du produit sur de petites populations de patients du fait de l'impossibilité de démontrer un effet thérapeutique chez des volontaires sains.

Il s'agit de voir si le nouveau médicament a l'effet thérapeutique espéré sans entraîner trop d'effets secondaires démontrant ainsi un rapport bénéfice / tolérance favorable ou au moins équivalent à ce qui existe déjà.

Les paramètres pharmacocinétiques du produit sont réévalués. La dose optimale, c'est à dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur avec le moins d'effets secondaires, est établie [15].

Les études de phase II se composent :

- des études de phase IIa dites études pilotes ou de faisabilité
- des études de phase IIb dites études pivotales ou bien contrôlées

1.2.3 Etude de phase III

Les études de phase III correspondent à un essai thérapeutique chez une population de patients étendue.

Pratiquement dans les conditions quasi « normales » d'emploi, l'industriel vérifie et confirme le rapport efficacité-tolérance sur un grand groupe de malades.

Sont aussi déterminées entre autres les précautions d'emploi chez les personnes à risque et les interactions avec d'autres produits associés.

Selon le type de médicament, les essais peuvent concerner quelques dizaines de patients à plusieurs centaines [15].

1.2.4 Etude de phase IV

Les études de phase IV se déroulent lorsque le produit est commercialisé.

La recherche poursuit ses investigations avec des essais qui :

- aident à une meilleure connaissance du produit, de son rapport bénéfice/risque,
- permettent une meilleure utilisation et compréhension des mécanismes d'action dans les indications retenues par le NDA,
- délivrent une information supplémentaire aux médecins prescripteurs [15].

2 IND

2.1 Définition

L'IND constitue un dossier de demande d'essais cliniques chez l'homme. Il est déposé auprès de la FDA et du comité d'éthique par le laboratoire pharmaceutique pour le début d'une étude de phase I, de phase II, de phase III ou de phase IV réalisée aux Etats-Unis.

Il est obligatoire pour tout essai clinique réalisé aux Etats-Unis :

- avec un produit non commercialisé aux Etats-Unis.
- avec un produit déjà commercialisé aux Etats-Unis mais dont l'indication et/ou la voie d'administration seraient différentes de celles existantes.

Son but principal est d'éviter d'exposer les sujets en expérimentation à des risques déraisonnables.

Un IND est délivré par produit. Si un premier essai clinique a été effectué aux Etats-Unis et a donc fait l'objet d'un IND, lors d'un deuxième essai clinique pour le même produit, seule une mise à jour de l'IND est nécessaire.

L'IND inclut trois grands types d'informations :

- les études pharmacologiques et toxicologiques réalisées sur l'animal
- les informations sur la fabrication du médicament
- les protocoles d'essais cliniques et les informations pour l'investigateur

2.2 Contenu et format

L'IND comporte dix items [21 CFR 312.23], numérotés de 1 à 10 :

- **Cover sheet (Form FDA-1571) – Item 1**

La FDA demande au laboratoire de remplir un formulaire de demande : *Form FDA-1571*.

Le contenu de la *Form FDA-1571* est détaillé dans l'annexe 7 [16].

- **Table of contents – Item 2**

La table des matières doit être claire, concise et détaillée pour faciliter l'évaluation.

- **Introductory statement – Item 3**

Cette partie donne les informations suivantes, si elles sont disponibles au moment du dépôt du dossier :

- le nom, le principe actif, la classe pharmacologique, la structure, la formulation, la voie d'administration
- les principaux objectifs et la durée prévue des études cliniques proposées
- un bref résumé d'expériences antérieures chez l'homme
- quelques actions réglementaires non américaines

- **General investigational plan (souvent inclus dans Item 3) – Item 4**

Dans cette partie sont fournies :

- le rationnel des études cliniques proposées
- les indications à étudier
- les types d'essais cliniques à conduire dans les prochaines années
- les risques anticipés déjà évalués lors des études pré-cliniques ou des précédentes expériences chez l'homme

- **Investigator's brochure – Item 5**

Cette brochure est principalement constituée d'un résumé de toutes les données pré-cliniques et cliniques connues de l'industriel. Ce document inclut aussi un chapitre sur les principales caractéristiques du produit pour le ou les investigateur(s).

Cette brochure doit être rédigée en accord avec le *guideline ICH E6 (Good Clinical Practice consolidated)* [17].

- **Protocol for each planned study – Item 6**

Dans cet item est inclus le(s) protocole(s) clinique(s).

Un protocole est une sorte de procédure à suivre pour mener à bien l'essai clinique.

Le protocole d'étude doit être rédigé selon le *guideline ICH E6*.

- **Chemistry, Manufacturing and Control data – Item 7**

Cette partie qualité est constituée :

- d'informations sur le principe actif
- d'informations sur le produit fini
- d'informations sur le placebo (si approprié)
- d'une évaluation de l'environnement

- **Pharmacology and toxicology information – Item 8**

Les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles sont incluses :

Pharmacologie : y sont retrouvées :

- une description des effets et mécanismes pharmacologiques in vivo et in vitro
- une extrapolation chez l'homme.

Toxicologie : un résumé des études toxicologiques suivantes est fourni :

- aiguë (jusqu'à 24 h)

- subaiguë ou subchronique (jusqu'à 3 mois)
- spécifique (apparenté à la voie d'administration).
- chronique
- génotoxique/mutagénique
- carcinogénique
- toxicologie reproductive
- toxicocinétique

La soumission de l'IND peut être basée sur des rapports de toxicologie à l'état de *draft* à condition que les rapports finaux soient disponibles cent vingt jours après le début des études cliniques.

- **Previous human experience – Item 9**

Si disponible, cette partie est constituée de :

- résumé des expériences cliniques publiées (incluant la pharmacologie) ou réalisées hors Etats-Unis
- résumé des expériences de mise sur le marché hors Etats-Unis
- liste des pays où le produit est mis sur le marché en dehors des Etats-Unis et les actions réglementaires significatives

- **Additional information – Item 10**

Cette dernière partie contient :

- les *Pre-IND meeting minutes* (compte rendu des réunions Pre-IND)
- les références bibliographiques

2.3 Amendement de l'IND

2.3.1 Nouveau protocole

Chaque nouveau protocole doit faire l'objet d'un amendement [21 CFR 312.30]. Le laboratoire doit le soumettre à la FDA pour évaluation trois semaines avant le début de l'étude envisagée.

L'IRB doit aussi donner son avis sur ce protocole et s'il est positif, l'étude peut débuter.

2.3.2 Modification d'un protocole

Une demande de modification du protocole doit être soumise à la FDA dans les cas suivants [21 CFR 312.30] :

- pour un essai de phase I, uniquement en cas de doute vis à vis de la sécurité du sujet.
- pour des essais de phases II, III ou IV, une demande à l'agence est obligatoire pour des raisons de sécurité du patient, de changement d'objectif ou une modification de la qualité scientifique de l'étude (modification du dosage ou d'une posologie, modification de la conception d'une étude, addition de nouveaux tests, introduction dans l'étude d'un nouvel investigateur).

2.3.3 Supplément d'information

L'industriel doit déclarer à l'agence, en temps utile, toute nouvelle information sur l'évolution de l'étude (par exemple : toxicité nouvelle).

L'amendement de l'IND contient [21 CFR 312.30] :

- une déclaration de la nature et de l'objectif du supplément
- toutes les données pertinentes permettant une évaluation adéquate
- éventuellement une demande de commentaire

2.4 Rapport annuel (Annual report)

Le laboratoire doit fournir chaque année, au plus tard soixante jours après la date anniversaire du dépôt de l'IND, un *annual report* à la FDA [21 CFR 321.33].

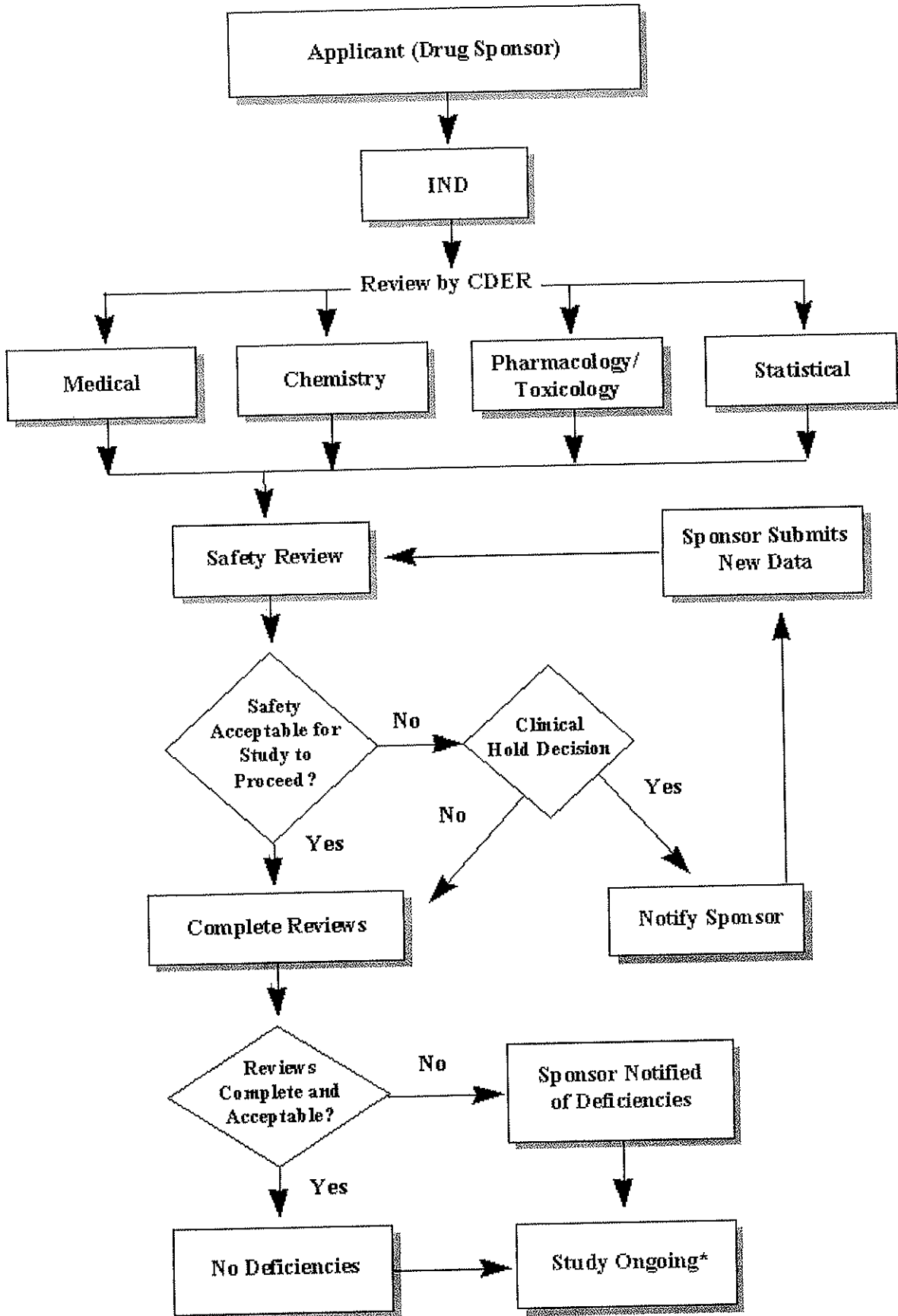
Ce rapport contient :

- des informations sur les études cliniques : un bref résumé du statut de chaque étude en cours ou achevée pendant l'année précédente. Le résumé inclut les données suivantes :
 - le titre de l'étude, son but, la date prévue de fin de l'étude, une déclaration brève identifiant la population

- le nombre total de sujets initialement inclus dans l'étude : le nombre de sujets entrés dans l'étude jusqu'à présent, par tranche d'âge, genre et races; le nombre de sujets dont la participation dans l'étude est achevée; et le nombre de sujets ayant abandonné l'étude quelle qu'en soit la raison
 - si l'étude est terminée ou si des résultats intermédiaires sont disponibles, un résumé des résultats est joint
- des informations obtenues pendant les essais cliniques et non cliniques de l'année précédente, dont :
- une analyse des effets indésirables les plus fréquents et les plus sérieux
 - une liste des sujets décédés pendant la participation aux essais, avec les causes de décès pour chaque sujet
 - une description brève des mécanismes d'action du médicament, par exemple, des informations sur la biodisponibilité
 - une liste des études pré-cliniques terminées ou en cours et un résumé des principaux résultats
 - un résumé des changements pharmaceutiques ou microbiologiques réalisés
 - une mise à jour du *General Investigation Plan* pour l'année à venir
 - si la brochure investigateur a été révisée, une description de la révision et une copie de la nouvelle brochure
 - une description de toute modification de protocole clinique
 - un résumé d'événements significatifs survenus à l'étranger, comme l'approbation, le retrait ou la suspension de commercialiser du médicament

2.5 Procédure d'évaluation

L'évaluation et l'approbation de l'IND comportent plusieurs étapes (figure 4) [10] :



*While sponsor answers any deficiencies

Figure 4 : procédure d'évaluation et d'obtention d'un IND [10]

2.5.1 Evaluation du dossier par la FDA

A réception de l'IND, la FDA attribue un numéro d'IND et une division d'experts en fonction de la classe thérapeutique du médicament.

Quatre types d'experts (*reviewers*) sont concernés dans chaque division :

- chimistes
- pharmacologues et toxicologues
- cliniciens
- statisticiens
- s'y ajoute des experts en microbiologie si approprié

Durant l'évaluation de l'IND, les experts s'assurent de la sécurité des patients/sujets et évaluent l'adéquation entre le programme clinique et la conception de l'étude, la méthodologie utilisée, la qualité et l'intégrité des données soumises.

La FDA (le CDER) a trente jours calendaires pour examiner le dossier et décider des actions à entreprendre.

2.5.2 Le chef de projet

Dès la prise en charge de l'IND par la FDA, un chef de projet au sein de la FDA est nommé.

Le chef de projet (*Project manager*) orchestre et coordonne les interactions de l'équipe d'évaluation. Il évalue aussi la conformité avec les réglementations en vigueur.

Il est la personne contact avec l'industriel.

2.5.3 Début ou rejet de l'essai clinique (*Clinical Hold Decision*)

Si la FDA n'émet pas de réserve sous trente jours après la réception de l'IND, l'IND est dit « ouvert » ou « actif », et l'essai clinique peut débuter.

En revanche, si la FDA estime que l'essai clinique expose les patients/sujets à des risques inacceptables ou si le programme clinique est inapproprié ou si elle a des incertitudes sur le contenu de l'IND, l'agence décide dans les trente jours calendaires de réagir par une *Clinical Hold Decision* auprès du laboratoire demandeur.

En conséquence, l'essai clinique ne peut pas débiter.

2.5.4 Communication des causes de rejet de l'essai clinique (*Notify Sponsor*)

Dès que l'IND est placé en *Clinical Hold Decision*, le laboratoire pharmaceutique est averti, par téléphone, par le directeur de division. La division envoie dans les cinq jours suivant l'appel téléphonique, une lettre décrivant les raisons du *Clinical Hold Decision*. Cette lettre est signée par le directeur de division. Les causes peuvent être :

- un manque de qualification des investigateurs
- une brochure investigateur incorrecte ou incomplète
- un protocole non correctement élaboré
- un manque de données pour la sécurité
- une exposition des patients à des risques inacceptables

L'IRB peut aussi mettre une étude en *Clinical Hold Decision* s'il a des doutes ou des incertitudes.

La FDA peut mettre un programme en *Clinical Hold Decision* à n'importe quel moment du développement du produit (phase I, phase II, phase III ou de phase IV).

Le laboratoire répond généralement à la FDA en envoyant une *IND Clinical Hold Response*. La division examine la réponse de l'industriel et décide ou non sous trente jours de lever sa décision.

Si le CDER n'a pas répondu à l'*IND Clinical Hold Response* sous trente jours calendaires, l'issue est favorable. Le directeur de division téléphone à l'industriel et discute des actions à mener pour achever la révision de l'IND. S'il est décidé que le statut de *Clinical Hold Decision* n'est pas levé, cette *Clinical Hold Decision* est automatiquement envoyé au directeur de l'office qui a quatorze jours pour se prononcer.

Si la décision est favorable, la division téléphone au laboratoire et envoie une lettre. La lettre est envoyée dans les cinq jours suivant l'appel. Cependant, l'essai peut commencer dès l'annonce par téléphone.

Si la décision est défavorable, une nouvelle série de questions est envoyée au laboratoire.

2.5.5 Informations à l'industriel des manques (*Sponsor Notified of Deficiencies*)

Si l'IND est trouvé insuffisant par le directeur de l'office et que les experts estiment qu'il n'est pas nécessaire de retarder les études cliniques, la division téléphone et envoie une *Deficiency Letter* à l'industriel pour l'informer qu'il peut commencer les études planifiées mais qu'il doit fournir des données supplémentaires pour compléter l'IND.

2.5.6 Réunions avec l'industriel (*Meetings with sponsor*)

Durant l'évaluation de l'IND, la FDA communique souvent avec l'industriel. Ces communications peuvent se faire par téléphone, lettres, fax ou réunions (face à face ou vidéoconférence).

3 NDA

3.1 Définition

Pour commercialiser un médicament aux Etats-Unis, l'industriel doit soumettre, auprès de la FDA, une demande d'AMM, appelée NDA. Les données rassemblées durant les études pré-cliniques et cliniques figurant dans l'IND font partie du NDA.

Pour soumettre un NDA aux Etats-Unis, tout laboratoire pharmaceutique étranger doit avoir une filiale américaine ou un agent agissant pour son compte.

3.2 Classification

Le CDER classe les NDA selon un code qui reflète à la fois le type de médicament et son utilisation.

Les chiffres de 1 à 7 sont utilisés pour décrire le type de médicament :

- 1- nouvelle entité chimique
- 2- nouveau sel d'un médicament déjà approuvé
- 3- nouvelle formulation d'un médicament déjà approuvé
- 4- nouvelle combinaison de deux principes actifs ou plus, connus
- 5- produit déjà commercialisé mais nouveau fabricant
- 6- nouvelle indication d'un produit déjà commercialisé
- 7- produit déjà commercialisé n'ayant pas de NDA approuvé

Les lettres suivantes décrivent la priorité des NDA :

S- NDA standard pour des médicaments similaires à ceux déjà disponibles sur le marché.

P- NDA prioritaire pour des médicaments représentant une avancée significative par rapport aux traitements existants.

3.3 Contenu et format

En 2000, l'harmonisation réglementaire internationale initiée dans le cadre ICH a défini un format commun de dossier à soumettre aux autorités réglementaires pour enregistrer tout médicament dans les trois zones géographiques ICH (Europe, Etats-Unis et Japon) [18]. Il s'agit du format dit CTD (*Common Technical Document*).

Ce format CTD est devenu obligatoire au Japon et en Europe respectivement depuis le 1^{ier} juillet et 1^{ier} octobre 2003. Aux Etats-Unis, il n'est pas encore obligatoire mais fortement recommandé.

A ce jour, l'intérêt de l'industriel est de soumettre son NDA sous format CTD et selon les recommandations ICH. Ce format est structuré de la façon suivante [19] :

- *Administrative information and prescribing information* – Module 1 (Ce module est spécifique à chaque pays. La FDA demande au laboratoire de remplir un formulaire de demande : *Form FDA-356h*. Le contenu de la *Form FDA-356h* est détaillé dans l'annexe 8 [16].)

- *Overviews and summaries* – Module 2
- *Quality* – Module 3 et *Drug Master File (DMF)*
- *Non clinical study reports* – Module 4
- *Clinical Study reports* – Module 5

Dans l'annexe 9 [20], sont présentés les grands chapitres retrouvés dans un dossier au format CTD.

Un DMF est un dossier contenant des informations très confidentielles sur les principes actifs ou les excipients ou les articles de conditionnement selon le type de DMF. Ce dossier est soumis à la FDA par le détenteur du DMF et non pas par le demandeur ou titulaire du NDA sauf si ce dernier est aussi le détenteur du DMF.

Cette procédure de dépôt parallèle permet aux détenteurs des DMF de ne pas divulguer les données concernées aux titulaires d'AMM qui utilisent leurs produits dans le développement de leurs médicaments.

Une lettre d'accès est versée au NDA, module 3 à la place des données sur le(s) principe(s) actif(s) et/ou excipients et/ou articles de conditionnement. Un exemple de ce type de lettre est joint en annexe 10.

La FDA n'évalue ces DMF que dans le cadre de l'évaluation d'un IND ou NDA et envoie les questions aux détenteurs des DMF. Si ces derniers ne répondent pas, l'IND ou le NDA n'est pas délivré même si toutes les réponses aux questions adressées au titulaire de l'IND et du NDA sont fournies.

Le DMF est défini à la partie 21 CFR 420. Un *guideline (Guideline for Drug Master Files)* [14] est aussi à disposition.

3.4 Procédure d'évaluation

L'évaluation et l'approbation du NDA se déroulent en plusieurs étapes comme l'indique la figure 5 [10]:

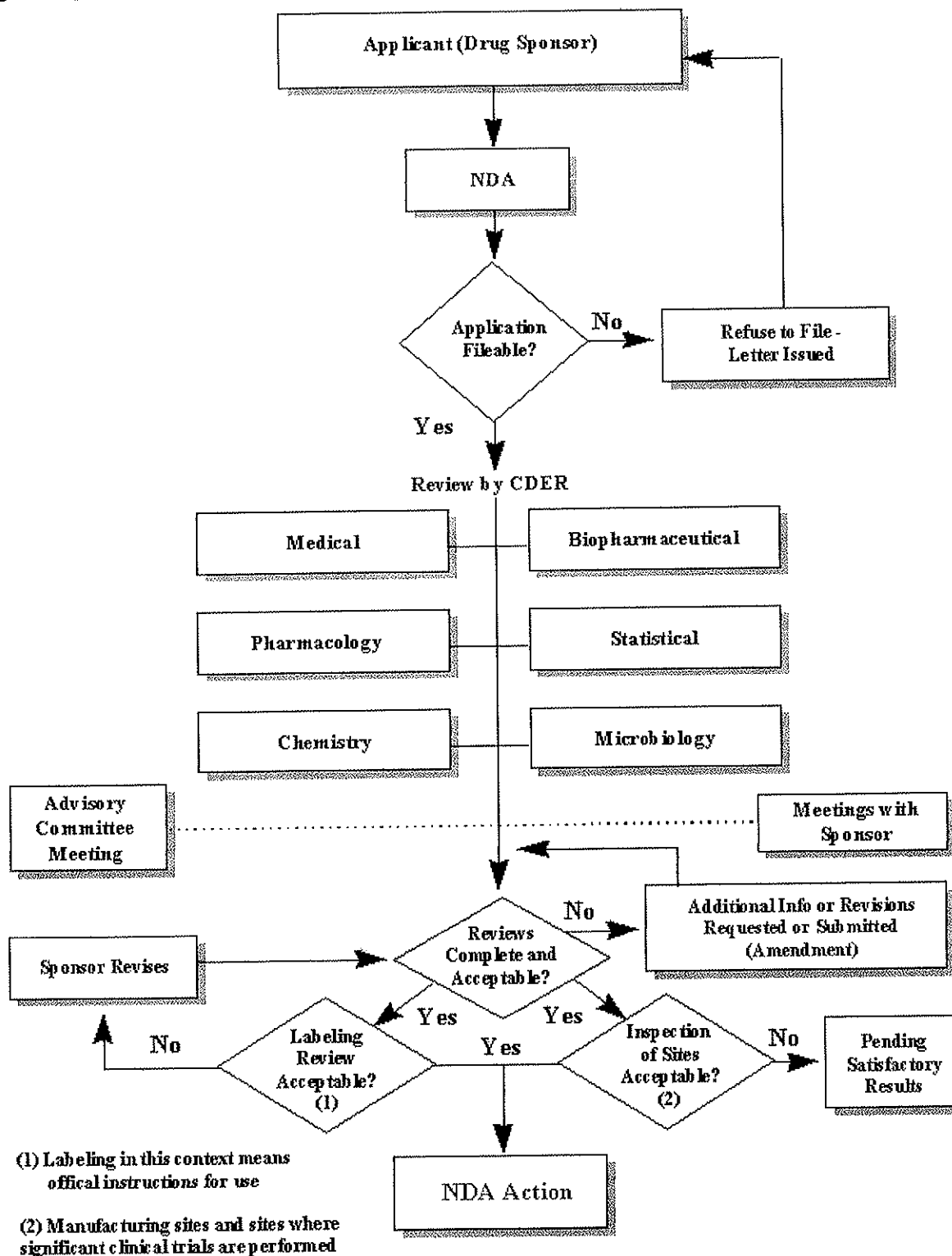


Figure 5 : procédure d'évaluation et d'obtention d'un NDA [10]

3.4.1 Recevabilité du dossier

A réception du NDA, la FDA attribue un numéro et une division d'experts en fonction de la classe thérapeutique du médicament.

En règle générale, c'est la même division qui était en charge de l'évaluation de l'IND.

Dans une première étape, la FDA examine la recevabilité, c'est à dire le format et les données administratives. Les données scientifiques à ce stade ne sont pas évaluées. Lors de son évaluation, la FDA s'assure que les données sont suffisantes (*Application Fileable ?*) pour chaque partie soumise. Une réunion interne au sein de la FDA au jour quarante cinq après la réception du NDA a lieu pour déterminer si le dossier est complet. La décision finale et formelle est délivrée au laboratoire au jour soixante.

Si la FDA considère que le dossier de NDA est recevable, l'évaluation scientifique par le CDER commence :

- pour un NDA standard : la durée de l'évaluation est de dix mois
- pour un NDA prioritaire : la durée de l'évaluation est de six mois

3.4.2 Lettre de refus du dossier (*Refuse to File Letter Issued*)

Lorsqu'un dossier de NDA est incomplet en terme de recevabilité, il fait l'objet d'une *Refuse to File Letter Issued*. Dans ce cas, l'industriel reçoit une lettre détaillant la décision prise et les manques du dossier.

Cette décision doit être expédiée dans les soixante jours calendaires suivant la réception du NDA par le CDER.

Les raisons du refus peuvent concerner des sections incomplètes comme par exemple ne contenant pas de traductions anglaises, l'absence de certificats, un dossier mal organisé....

3.4.3 Evaluation scientifique du dossier par la FDA (*Reviews complete and acceptable*)

Comme pour l'IND, des experts (*reviewers*) sont désignés en fonction de la classe thérapeutique du médicament.

L'équipe d'experts, dans chaque division, est constituée de :

- chimistes
- pharmacologues et toxicologues
- pharmacocinéticiens
- cliniciens
- statisticiens
- et experts en microbiologie si approprié

Les experts (*reviewers*) sont dirigés par des experts superviseurs (*supervisory reviewer*).

Chaque expert évalue la section du NDA relative à son champ de compétence. Durant l'évaluation, l'expert confirme et valide les conclusions de l'industriel en terme de sécurité et d'efficacité du médicament. La relecture par l'expert impose une ré-analyse ou une extension des analyses faites par l'industriel. Par exemple, les experts médicaux peuvent analyser l'efficacité d'un médicament chez une population particulière non analysée dans la soumission originale (sujets âgés, insuffisants rénaux...). Un expert peut être en désaccord avec l'évaluation du laboratoire. Dans ces cas présents, il pourra demander un complément d'information ou une ré-analyse à l'industriel.

Durant l'évaluation, une étroite communication entre les membres de l'équipe d'experts peut s'établir. Si l'interprétation des résultats des études cliniques faite par l'expert médical est différente de celle de l'industriel, l'expert demandera aux statisticiens d'analyser ces résultats. De même, l'expert en pharmacologie peut travailler en étroite collaboration avec les statisticiens pour évaluer le risque significatif de cancer provoqué par le médicament chez l'animal.

Quand l'évaluation est terminée, chaque expert établit par écrit ses conclusions et ses recommandations sur le NDA. Avant envoi au directeur de la division, les experts

superviseurs peuvent poser des questions sur ces évaluations et demander un complément d'information à leurs experts. Ensuite, le directeur de division évalue les conclusions faites par les experts et décide de l'action à entreprendre par la division, on parle de *Division Director's Memo*. Le résultat de cette décision est une *Action Letter* qui permet de fournir une *Approval, Approvable or Non-Approvable decision*. En phase finale, les conclusions de l'évaluation, la *Division Director's Memo*, l' *Action Letter* sont envoyés au directeur d'office pour approbation et signature.

3.4.4 Insuffisances facilement corrigibles

Le CDER informe rapidement les industriels de son besoin d'avoir plus de données pour faciliter l'évaluation du dossier par les experts. Ces demandes sont qualifiées d'insuffisances facilement corrigibles. Le laboratoire soumet alors un amendement au NDA.

Malgré de nombreux échanges entre la FDA et le laboratoire, les conclusions scientifiques de l'évaluation sont adressées en fin de procédure d'enregistrement dans la lettre dite *Action Letter*.

3.4.5 Amendements (*Additional Informations*)

Au cours de l'évaluation, sur demande de la FDA dans la majorité des cas, l'industriel verse au NDA des informations supplémentaires. Par exemple, l'industriel peut soumettre une nouvelle analyse de données déposées au préalable ou des informations pour combler des insuffisances du dossier.

De telles informations fournies pour une demande d'enregistrement sont considérées comme des amendements au NDA. La soumission de ces amendements allonge le temps d'évaluation du NDA.

3.4.6 Réunions de comités d'experts (*Advisory Committees*)

Lors de l'évaluation scientifique, le CDER peut être amené à utiliser des groupes d'experts indépendants : *Advisory Committees* afin d'obtenir des conseils extérieurs et de bénéficier

d'une expertise plus large. Le CDER n'est pas obligé de tenir compte des recommandations des *Committees*, mais l'agence les considère comme très importantes.

Le CDER peut demander l'opinion de ces groupes sur un médicament de nouvelle classe thérapeutique, mais aussi sur une nouvelle indication thérapeutique majeure d'un médicament déjà mis sur le marché. Ces experts peuvent également examiner des questions concernant la conduite d'une étude clinique, et ou l'interprétation des résultats d'efficacité et sécurité du médicament et ou le rapport bénéfice/risque du produit.

Quelque fois la mise en place de ces consultations a lieu lorsqu'il y a un profond désaccord entre le laboratoire et l'agence sur l'indication thérapeutique du médicament supportée par les données.

L' *Advisory Committees* intervient aussi dans des demandes de mise sur le marché ayant un impact direct sur la santé publique par exemple les médicaments contre le SIDA.

Ces experts peuvent aussi conseiller le CDER sur la nécessité d'une information relative au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), à l'étiquetage ou l'aider dans la rédaction des *guidelines*.

Lorsque ces consultations sont nécessaires, la FDA informe la compagnie. Le demandeur de l'AMM prépare et soumet à la FDA un document de synthèse incluant les données majeures du NDA. Avant envoi à l' *Advisory Committee*, la FDA évalue ce document et si besoin demande des compléments à l'industriel ou organise une réunion préparatoire.

Après évaluation des données et ou des points de désaccord par ce groupe d'experts, une réunion a lieu. La FDA et le demandeur présentent des transparents avec les messages clés du NDA et des points/questions à discuter. Une discussion ouverte avec les experts suit. Le laboratoire fait souvent appel à un expert externe pour cette réunion.

Pour clôturer cette consultation, la et les décisions sont prises par un vote.

3.4.7 Réunions avec l'industriel (*Meetings with sponsor*)

En parallèle de l'évaluation du dossier NDA, et contrairement aux autorités européennes, la FDA communique beaucoup avec l'industriel. Ces communications peuvent se faire par téléphone, lettres, fax ou réunions (face à face ou vidéoconférence). Nous détaillerons par la suite les différents types de consultations existantes entre les laboratoires pharmaceutiques et la FDA.

3.4.8 Evaluation du labelling (*Labelling Review*)

En fin d'évaluation scientifique et lorsque cette dernière est favorable, les experts évaluent le *draft labelling package* : RCP, notice, étiquetage, en accord avec les exigences réglementaires des médicaments de prescription et les données scientifiques soumises par la compagnie.

Chaque rubrique proposée par l'industriel pour le RCP, la notice et l'étiquetage doit être justifiée par les données soumises dans le dossier de NDA : des références croisées au dossier d'AMM sont incluses dans les documents pour faciliter l'évaluation. La réglementation concernant le *labelling* est décrite dans le 21 CFR 201 *Labelling*.

Le RCP ou *package insert* comprend les chapitres suivants [21 CFR 201.56] :

- *Description* (Description)
- *Clinical Pharmacology* (Pharmacologie clinique)
- *Clinical studies* (Etudes cliniques)
- *Indications and Usage* (Indications et usages)
- *Contra-Indication* (Contre-indications)
- *Precautions* (Précautions d'emploi)
- *Adverse Reactions* (Effets secondaires)
- *Drug Abuse/Dependence* (Dépendance alcoolique /Dépendance)
- *Overdosage* (Surdosage)
- *Dosage/Administration* (Posologie/Administration)
- *How Supplied* (Comment utiliser le médicament)

Aux Etats-Unis, le RCP et la notice forment un seul document et sont plus détaillés qu'en Europe, ces documents sont destinés aux prescripteurs et pharmaciens qui déconditionnent le médicament.

3.4.9 Evaluation du labelling par l'industriel (*Sponsor Revises*)

Si la FDA n'est pas en accord avec le *draft labelling* proposé par la firme, elle contacte le laboratoire et lui indique les modifications à faire. Les commentaires de la FDA peuvent concerner tous les aspects du RCP, de la notice et de l'étiquetage. Par exemple, la FDA peut faire des remarques sur les indications et les précautions d'emploi (données scientifiques)... ou suggérer des changements de format ou d'écriture.

Ces échanges peuvent durer quelques semaines. Souvent, le laboratoire soumet plusieurs versions du RCP ou de l'étiquetage avant l'accord de la FDA. Des réunions entre experts de l'agence et de la firme ont souvent lieu pour trouver un consensus.

3.4.10 Inspections du (des) site(s) de fabrication et du (des) centre(s) d'essai clinique (*Inspection Acceptables*)

En fin de processus d'enregistrement, la division d'évaluation, si besoin, initie une demande d'inspection du (des) site(s) de fabrication et du (des) centre(s) d'essai clinique. La FDA effectue des inspections pour, entre autres :

- vérifier l'exactitude des informations relatives à la fabrication du produit fini ou principe actif soumises dans le NDA
- vérifier les contrôles de fabrication décrits dans le NDA
- collecter des échantillons afin de les analyser dans les laboratoires de la FDA. Ces échantillons peuvent faire l'objet de plusieurs analyses, incluant des validations de méthodes, des vérifications de méthodes
- vérifier l'application des *Good Manufacturing Practice* (GMP), *Good Laboratory Practice* (GLP) et des *Good Clinical Practice* (GCP)
- vérifier la cohérence entre le(s) rapport(s) des essais cliniques soumis dans le NDA avec les cahiers d'observations et les bases de données...

Ces inspections sont généralement effectuées avant que le médicament soit autorisé pour les produits :

- répertoriés comme nouvelle entité chimique
- ayant une marge thérapeutique étroite
- faisant l'objet d'une première autorisation pour l'industriel
- soumis par des firmes qui n'étaient pas en conformité avec les GMP, GLP ou GCP ou n'ayant pas fait l'objet d'une inspection depuis longtemps.

Les résultats de ces inspections peuvent affecter la décision finale. Si, lors de ces inspections, le site de fabrication ou le centre d'essai clinique ne respecte pas les conditions GMP/GLP ou GCP, et ou ne répondent pas aux exigences réglementaires de la FDA, la division d'expert peut refuser de donner l'AMM jusqu'à ce que le laboratoire ait apporté des améliorations et des corrections.

3.4.11 Réunion de fin d'évaluation (*End of Review Conference*)

A la fin de l'évaluation du NDA, trois types de lettres peuvent être envoyés à la firme :

- *Not Approvable Letter* : elle liste les insuffisances du dossier et explique les raisons du refus de l'AMM
- *Approvable Letter* : elle informe que le médicament peut être autorisé si le laboratoire effectue quelques changements ou apporte des informations supplémentaires. Elle liste les insuffisances mineures à corriger. Souvent elle implique des changements au niveau du RCP, de la notice et de l'étiquetage, et demande un engagement à faire des études non cliniques et ou cliniques, et ou des travaux pharmaceutiques après autorisation (*Post Approval Commitment*).
- *Approval Letter* : elle déclare que le médicament est autorisé.

Dans ces deux derniers cas, le médicament peut être commercialisé immédiatement.

Si l'action prise est une *Approvable Letter* ou une *Not Approvable Letter*, la FDA donne la possibilité à l'industriel de la rencontrer afin de détailler et expliquer les insuffisances du

dossier. Le but de cette *End of Review Conference* est de pouvoir re-soumettre une mise à jour du NDA acceptable le plus rapidement possible. Les demandes pour ces réunions sont à adresser au directeur de division responsable de l'évaluation de la demande d'enregistrement.

3.5 Cas particulier de procédures d'enregistrement

A côté de la procédure d'enregistrement classique précédemment décrite, des procédures particulières existent.

3.5.1 Développement/ évaluation accélérée (*Accelerated Development / review ou Fast Track Designation*)

Cette procédure permet d'accélérer le programme de développement et l'évaluation de médicaments qui offrent un bénéfice thérapeutique prometteur comparé aux traitements ou thérapies existants pour des pathologies majeures mettant en jeu le pronostic vital du patient [10].

Une autorisation de mise sur le marché provisoire est délivrée, le laboratoire doit s'engager à faire des études de phase IV pour démontrer que le médicament offre le bénéfice thérapeutique annoncé. Si les études de phase IV n'apportent pas ce bénéfice attendu, la FDA peut suspendre la commercialisation du médicament.

Cette procédure est notamment utilisée pour les médicaments orphelins. Un médicament est désigné comme orphelin s'il répond aux critères suivants :

- il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique affectant moins de deux cent mille américains
- en raison du faible nombre de patients concerné, il ne peut générer par sa commercialisation de retour sur investissement suffisant
- il n'existe aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisé en Europe pour la maladie considérée ; s'il en existe, le médicament orphelin procurera un bénéfice notable aux personnes malades par rapport aux thérapies déjà existantes.

Une *guidance* est à la disposition des industriels (*Fast track Drug Development Programs – Designation, Development, and Application Review*) [14].

3.5.2 Parallel Track

Cette procédure a été mise en place pour les patients atteints du SIDA ne pouvant plus avoir recours aux thérapies disponibles sur le marché, développant des résistances et n'étant plus capable de participer à des études cliniques. Ainsi ces patients peuvent recevoir des médicaments d'investigation ayant des résultats cliniques prometteurs.

3.5.3 Treatment IND

Le *Treatment IND* est soumis, pour un médicament expérimental montrant des résultats d'essais cliniques prometteurs, et destiné à des pathologies menaçant le pronostic vital.

Durant l'investigation des essais, le médicament peut être utilisé par des patients non inclus dans les essais pour laquelle aucune alternative thérapeutique n'existe.

En outre, il est stipulé, qu'il ne doit pas y avoir d'exposition à un risque déraisonnable et additionnel. Il est aussi demandé de recueillir le consentement éclairé des patients avant toute administration.

En retour, les laboratoires doivent s'engager à poursuivre les études à terme, jusqu'à la commercialisation du produit [21 CFR 312.14].

3.6 Sous partie E (Subpart E)

La *subpart E* est un ensemble de réglementations [21 CFR 312] qui rassemble des procédures relatives à l'évaluation accélérée de nouveaux médicaments destinés à traiter des personnes souffrant de maladies menaçant leur pronostic vital ou de maladies psychiatriques et où il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques [10].

4 CONSULTATION ENTRE LES COMPAGNIES ET LA FDA

Comme précédemment évoqué, la FDA échange beaucoup avec les industriels durant le développement d'un médicament.

Des règles, conseils pour mener à bien ces réunions, communications, sont décrits dans un *guideline (Guidance for Industry Formal Meetings With Sponsors and Applicants for Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) Products)* [14] [21].

4.1 Les types de réunions

Il existe trois types de réunions :

4.1.1 Les réunions de type A

Une réunion de type A est une réunion nécessaire pour la poursuite du programme de développement du médicament et par conséquent elle doit avoir lieu le plus rapidement possible.

Lors de ces réunions sont abordés des points précis et critiques du développement du médicament. L'évaluation des protocoles spéciaux appelés *Special Protocol Assessment* et les *Clinical Holds Decision ...*, sont par exemple l'objet de ces réunions.

Les réunions de type A doivent être tenues dans les trente jours à réception par la FDA d'une demande écrite de réunion par la compagnie.

Special Protocol Assessment

Un laboratoire ayant besoin d'un avis sur un protocole pharmaceutique, pré-cliniques ou cliniques peut soumettre un *Special Protocol Assessment*.

Les demandes *Special Protocol Assessment* peuvent concerner tout type de protocoles comme :

- des protocoles d'études recherchant les éventuels effets cancérigènes sur les animaux

- des protocoles d'études de stabilité, de compatibilité pharmaceutique
- des protocoles d'études pré-cliniques ou cliniques atypiques
- des protocoles cliniques pour des essais de phase III dont les données constitueront la première base pour démontrer l'efficacité du produit.

Le CDER évalue le protocole selon les exigences scientifiques et réglementaires en vigueur, dans les quarante cinq jours à réception du protocole. La FDA donne un avis positif ou délivre une liste de questions. Ainsi le laboratoire peut demander une réunion de type A pour apporter des réponses aux questions ou commentaires de la FDA.

Une *guidance (Special Protocol Assessment)* [14] détaille la procédure à suivre pour ce type de soumission.

4.1.2 Les réunions de type B

Les réunions de type B sont les suivantes : *pre-IND*, *End-of-phase I*, *End-of-phase II/Pre-Phase III* et *Pre-NDA*.

La FDA honore les demandes des réunions de type B sauf circonstances particulières (par exemple l'information ou les données soumises ne sont pas suffisantes pour donner lieu à une réunion productive).

Les réunions de type B sont prévues dans les soixante jours à réception par l'agence de la demande écrite de réunion par la compagnie.

Ces réunions sont des étapes importantes dans le développement d'un médicament et une *guidance (IND Meetings for Human Drugs and Biologics)* [14] définissant ces réunions est à la disposition des industriels.

4.1.2.1 Réunion de Pre-IND (*Pre-IND Meeting*)

L'objectif du *Pre-IND meeting* est d'obtenir un avis de la FDA relatif à l'adéquation des programmes d'études non cliniques ou cliniques avant de commencer les études envisagées.

A travers cette réunion, l'industriel peut aussi demander des conseils par rapport à des problèmes pharmaceutiques qui pourraient affecter le développement du produit.

Ces réunions sont souvent conduites avec la division qui sera en charge de l'évaluation de l'IND et du NDA.

A moins que l'objet du meeting soit relatif à une *Clinical Hold Decision*, l'avis reçu à l'issue d'une réunion est purement consultatif. L'industriel choisit ou non de suivre les recommandations des experts de la FDA.

4.1.2.2 Réunion de fin de phase II (*End of phase II Meeting*)

Cette réunion est la plus importante durant le développement d'un produit.

Le but principal d'une réunion *End of phase II* est de donner l'occasion aux laboratoires et à la division chargée de l'évaluation de faire un point sur l'avancement du programme de développement du médicament.

Au cours de ces réunions sont commentés la méthodologie, les critères d'efficacité et de sécurité, les dosages et les modes d'administration,... retenus par le laboratoire avant le lancement des études de phase III. Ainsi, le laboratoire s'assure auprès de la FDA que ces études sont convenablement bien conçues. Ceci permet d'une part de garantir la sécurité du patient et d'autre part d'obtenir des résultats significatifs du point de vue de l'efficacité et de la sécurité.

L'industriel doit être en mesure de confirmer que les données non cliniques et cliniques déjà obtenues supportent la phase III.

A ce stade, les compagnies peuvent aussi demander les exigences requises pour la réalisation d'une étude pédiatrique.

En conséquence, cette réunion permet d'identifier les informations complémentaires pour supporter un NDA.

L'avis n'est pas contraignant, mais il est fortement recommandé de suivre les conseils de la FDA pour obtenir le plus rapidement possible une *Approval Letter*.

4.1.2.3 Réunion de Pre-NDA (*Pre-NDA Meeting*)

Les réunions *pre-NDA meeting* permettent à la firme de présenter les données qu'elle souhaite faire figurer dans le NDA et de s'assurer qu'elles sont en conformité avec les exigences et attentes de la FDA. Cette réunion n'est pas seulement scientifique, le format du dossier est aussi discuté.

Pendant cette réunion, le laboratoire peut présenter:

- un résumé des études pré-cliniques et cliniques qui seront soumises dans le NDA
- l'organisation des données qui seront incluses dans le NDA

Cette réunion peut être l'objet d'échanges sur des points précis, des questions de fin du développement du médicament et d'études supplémentaires à réaliser pour répondre pleinement aux exigences réglementaires d'un enregistrement,....

Enfin, cette réunion peut être organisée pour exposer des propositions de réponses aux questions précédemment soulevées par la FDA lors de précédentes consultations.

En général, cette réunion a lieu six mois à douze mois avant la soumission du NDA.

4.1.3 Les réunions de type C

Une réunion de type C est toute réunion autre qu'une réunion de type A ou de type B.

Les réunions de type C doivent se tenir dans les soixante quinze jours à réception par l'agence de la demande écrite de réunion par la compagnie.

4.2 Procédure de demande de réunions

La procédure de demande de réunion consiste à envoyer une lettre ou un fax à la FDA demandant une réunion.

Dans la demande, le laboratoire mentionne, si approprié :

- le numéro d'IND ou de NDA
- le nom et structure chimique du produit
- la classe thérapeutique et ou les indications proposées
- le type de réunion demandé
- les objectifs de la réunion
- les données qu'il souhaite soumettre pour discussion, et comment la réunion s'insère dans le plan de développement du médicament.

Le laboratoire envoie également un ordre du jour, indique les participants, et notamment les experts métiers de la FDA souhaités. Enfin, il indique dans sa lettre de demande la date de soumission des pièces du dossier d'information et propose des dates et heures de réunion en conséquence.

Une fois que la demande de rencontre est exprimée par l'industriel, la FDA désigne un *Project manager* qui se charge d'évaluer la requête, d'agir comme personne faisant le lien entre l'agence et le demandeur externe, de prévenir d'autres bureaux si nécessaire, et de planifier la rencontre.

4.3 Dossier d'information

Les laboratoires soumettent un dossier d'information à la FDA deux semaines avant une réunion de type A ou de type C et au moins quatre semaines avant une réunion de type B. Ce document est appelé *briefing document*.

Ce dossier contient un résumé des données cliniques et ou un résumé des données pré cliniques et ou un résumé de données pharmaceutiques selon l'état d'avancement du développement du médicament et le type/objectif de la réunion. En introduction de ce document sont rappelés le but de la réunion, des informations générales sur le produit tels que nom, indications, dosage, forme, voie d'administration et posologie... . En dernière partie, est retrouvée une liste de questions précises groupées par disciplines.

4.4 Conduite de réunions

Le représentant de la FDA, le *project manager* qui préside la réunion, initie les débats en faisant les présentations des experts et en énonçant les objectifs de la réunion.

Ces réunions ne sont pas seulement des présentations de données mais doivent être fortement interactives. Les experts de la firme et de la FDA échangent leurs avis et en final essayent de trouver un consensus sur des points critiques ou de désaccords, sur les questions posées par la firme incluses dans le dossier d'information. La FDA pour ces réunions prépare en avance les réponses aux questions soulevées dans le document d'information.

A la fin de la réunion, le président récapitule tous les points importants de la discussion, les points d'accords et de désaccords, les décisions et les recommandations.

Le compte rendu (*minutes*) est écrit par la FDA et est envoyé à la compagnie dans les trente jours qui suivent la réunion.

Les compagnies peuvent fournir à la FDA leur propre compte rendu si elles veulent préciser des points particuliers et ou commenter le compte rendu envoyé par la FDA.

TROISIEME PARTIE : ETUDE DE CAS :
ENREGISTREMENT DE C[®] AUX ETATS-UNIS

L'objectif de cette troisième partie est d'illustrer la théorie d'un enregistrement aux Etats-Unis par un cas concret.

Ainsi, nous aborderons les étapes clés du processus d'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique ayant déjà une AMM en Europe. A travers cet exemple, les difficultés, les challenges,...auxquels doit faire face un laboratoire pharmaceutique français seront mis en exergue.

1 GENERALITES

1.1 Pourquoi un enregistrement aux Etats Unis ?

Dans son portefeuille de produits commercialisés, Merck Santé s.a.s. avait un certain nombre de produits dont C[®], principalement vendu en Europe. L'obtention d'une AMM aux Etats-Unis permettrait à Merck Santé s.a.s. d'accéder à un nouveau marché attractif, les Etats-Unis. Cet enregistrement renforcerait aussi l'image du groupe dans un domaine thérapeutique spécifique au niveau mondial. En effet, l'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique dans de nombreux pays est suspendu à un enregistrement obtenu aux Etats-Unis et ou en Europe.

1.2 Mise en place d'une équipe projet et d'un chef de projet

La première étape de ce challenge américain fut de mettre en place une équipe projet. Son objectif était l'obtention de l'enregistrement et la commercialisation de C[®] aux Etats-Unis dans le délai le plus court possible afin d'être sur le marché avant des concurrents potentiels.

L'équipe projet était composée :

- du chef de projet
- du gestionnaire de projet
- de personnes représentant la partie pharmaceutique du dossier (*Chemical Manufacture Control (CMC)*) et la production pharmaceutique
- de personnes représentant la partie toxicologique du dossier
- de personnes représentant les parties pharmacologiques, pharmacocinétique humaine et animale du dossier

- de personnes représentant la partie clinique du dossier
- de personnes représentant la partie biostatistique des études cliniques ou pré-cliniques
- de personnes représentant l'assurance qualité pharmaceutique, pré-clinique et clinique
- de personnes représentant les aspects réglementaires et marketing du projet

La mission du chef de projet était d'arriver à l'objectif prévu dans les temps impartis et en respectant le budget alloué. Il devait par conséquent suivre le bon déroulement de toutes les étapes clés de cet enregistrement, et prendre les mesures adéquates en cas de dérive du planning ou du budget.

Le gestionnaire de projet assistait le chef de projet et les membres de l'équipe projet dans le développement et la stratégie du projet. Il était responsable du management des réunions de l'équipe projet, de la rédaction des comptes-rendus de ces réunions, des outils de planification.

La mission des membres de l'équipe projet était de coordonner toutes les activités relatives à leur département afin d'atteindre les objectifs fixés en accord avec les critères de coût, délai, et qualité préalablement définis.

1.3 Mise en place d'une équipe américaine

Comme précédemment mentionné, pour soumettre aux Etats-Unis un dossier d'enregistrement d'une spécialité pharmaceutique, tout laboratoire étranger doit avoir une filiale américaine ou un agent agissant pour le compte de la compagnie demandeuse de cet enregistrement.

Ainsi la filiale ou l'agent soumet tous les documents en son nom et constitue le seul point de contact pour la FDA.

Dans le cas de l'enregistrement de C[®], Merck Santé s.a.s fit appel à un agent qui était constitué de deux représentants réglementaires et d'un clinicien. Ces personnes furent incluses dans l'équipe projet dès sa création.

2 PREPARATION DE LA SOUMISSION DE L'IND ET DU NDA

2.1 Préparation et soumission de l'IND

La première étape dans la préparation des dossiers réglementaires pour l'approbation de C[®] fut l'élaboration d'un IND. L'élaboration et la soumission de ce document étaient obligatoires car une étude clinique et d'autres études non cliniques allaient être initiées aux Etats-Unis.

Avant de soumettre cet IND, Merck Santé s.a.s demanda une réunion appelée *Pre-IND meeting* à la FDA. Le laboratoire souhaitait avoir l'avis de la FDA sur le contenu et l'organisation du dossier d'IND ainsi que sur le programme de développement envisagé.

Cette réunion de type B fut conduite avec la division en charge de l'évaluation de l'IND : *Division of Anesthetic, Critical Care and Addiction Drug Products*.

Quatre semaines avant cette rencontre, le laboratoire soumit un dossier d'information appelé *package pre-IND meeting, briefing document*.

Ce dossier contenait :

- des généralités sur C[®] telles que la structure chimique, les indications thérapeutiques, le mode et la voie d'administration...
- un résumé des données sur la fabrication et le contrôle du principe actif et du produit fini
- une liste des études pré-cliniques
- une liste des études cliniques
- le plan de développement de la future étude clinique : le synopsis du protocole
- le RCP de l'union européenne
- l'agenda final (le déroulement de la réunion) et la liste des participants
- les questions du laboratoire

Durant les trois mois qui suivirent cette réunion, la rédaction de l'IND fut réalisée suivant les conseils de la FDA.

Dans la mesure où ce produit avait déjà une AMM européenne, l'IND fut principalement construit à partir de toutes les données pharmaceutiques, pré-cliniques et cliniques du dossier européen tout en respectant le *guideline* ICH E6. Pour répondre à la réglementation américaine, des données complémentaires furent aussi incluses dans ce dossier.

2.2 Préparation et soumission du NDA

Dans un deuxième temps, à la fin de l'étude clinique réalisée aux Etats-Unis, la préparation du dossier NDA commença.

La construction du dossier NDA s'articula autour des données présentes dans l'IND et des résultats d'études complémentaires faites pour répondre aux exigences de la FDA.

Des mises à jour par rapport aux données du dossier européen furent nécessaires d'une part parce que la réglementation européenne et américaine étaient différentes et d'autre part du fait de l'évolution des exigences réglementaires et des connaissances scientifiques depuis le dépôt du dossier européen.

Chaque partie de l'IND et du NDA fut écrite et revue par les experts métiers constituant l'équipe projet. Le rôle de l'assurance qualité ainsi que des affaires réglementaires était de vérifier la cohérence des données entre les différentes parties et de veiller à ce que les rapports soient bien rédigés selon les exigences réglementaires en vigueur.

Tout au long du développement, l'assurance qualité et les affaires réglementaires s'assuraient que les études cliniques, pré-cliniques et pharmaceutiques étaient réalisées selon les *guidelines* et les bonnes pratiques en vigueur.

Une fois que tous les acteurs de l'équipe projet approuvèrent le dossier réglementaire, les affaires réglementaires déposèrent le dossier auprès de la FDA.

3 DEROULEMENT DE LA PROCEDURE D'EVALUATION DU DOSSIER D'IND

3.1 Evaluation du dossier par la FDA

Trois mois après le *pre-IND meeting*, le dossier d'IND fut soumis à la FDA.

Dans les sept jours qui suivirent le dépôt, la FDA attribua un numéro d'IND et affecta le dossier à une division pour évaluation. Durant les trente jours après la soumission, le laboratoire ne reçut pas de *Clinical Hold Decision*, ainsi l'essai clinique put débuter.

3.2 Amendements

Après l'obtention de l'IND et pendant le déroulement de l'étude clinique, de nombreux amendements furent déposés.

Ces amendements étaient essentiellement des modifications des protocoles cliniques, des changements d'investigateurs, des soumissions de protocoles pour de nouvelles études, des déclarations des effets secondaires rencontrés lors des études cliniques et des changements pharmaceutiques.

Tout au long de la durée de vie du produit, cet IND sera mis à jour, par exemple toutes les données sur des études de phase IV planifiées après l'obtention du NDA seront incluses.

3.3 Rapport annuel (Annual report)

Tous les ans et ceci pendant toute la durée de vie du produit C[®], un *annual report* est soumis à la FDA. Ce rapport est constitué des documents suivants, si approprié :

- un résumé sur chaque étude en cours
- un résumé des changements pharmaceutiques
- le plan de développement
- une mise à jour de la brochure investigateur
- un résumé des actions réglementaires et « marketing » dans les pays où le produit est enregistré et commercialisé (autorisation, retrait ou suspension)
- des déclarations des effets secondaires hors Etats-Unis

4 DEROULEMENT DE LA PROCEDURE D'EVALUATION DU DOSSIER DE NDA

4.1 Recevabilité du dossier

Après cinq années de développement, l'agent agissant pour le compte de Merck Santé s.a.s soumit le dossier de NDA à la FDA. Ceci montre qu'une AMM en Europe ne dispense pas de réaliser des travaux supplémentaires pour satisfaire aux exigences de la FDA.

A réception de ce NDA, la FDA attribua un numéro de dossier et affecta le NDA à une division en rapport avec le domaine thérapeutique du produit.

La FDA examina en premier lieu sa recevabilité. Pendant cette période, des questions relatives au format et données administratives furent l'objet de nombreux échanges entre la FDA et l'agent. Tous les points soulevés par la division d'évaluation étaient mineurs et l'évaluation scientifique put débiter un mois et demi après la soumission.

4.2 Evaluation du dossier par la FDA

Une fois la procédure de recevabilité terminée, la FDA commença l'évaluation scientifique.

Cette première évaluation dura six mois car la procédure d'enregistrement était désignée comme *Fast Track*. Pendant cette période, environ une centaine d'échanges entre la FDA, par l'intermédiaire du *project manager*, et l'agent eurent lieu sur toutes les parties du dossier. Pendant cette évaluation, la FDA demanda l'avis d'un *Advisory Committee*, et réalisa des *Pre-NDA Inspections* de sites cliniques et de production.

Une vingtaine d'amendements fut déposé suite à la réception d'insuffisances facilement corrigibles.

Malgré les issues favorables de l' *Advisory Committee* et des *Pre-NDA Inspections*, le laboratoire reçut une *Deficiency Letter*.

4.3 Inspections de Pre-NDA (Pre-NDA Inspections)

Quatre mois après le dépôt du NDA, une *Pre-NDA Inspection* se déroula sur les sites de production du produit fini et du principe actif. Cette inspection dura une semaine.

L'objectif de cette inspection était, entre autres, de vérifier la mise en application des bonnes pratiques de fabrication et la conformité au dossier pharmaceutique du NDA.

Après chaque journée, une réunion bilan fut tenue entre les inspecteurs de la FDA et les responsables du centre de production afin de faire un point sur les insuffisances et sur les documents à fournir pour la suite de l'inspection. A la fin de la semaine, un procès verbal fut remis par les inspecteurs FDA au laboratoire décrivant les actions correctrices mineures à mettre en place.

Dans le même temps, une inspection eut lieu dans deux centres d'essai clinique où s'étaient déroulées deux des études pivotales européennes. Le déroulement des inspections était basé sur le même schéma que l'inspection pharmaceutique décrite ci dessus.

Les responsables assurance qualité pharmaceutique ou clinique étaient les interlocuteurs de la FDA durant ces inspections.

L'issue de ces inspections fut favorable.

4.4 Réunions de comités d'experts (Advisory Committee)

Environ, cinq mois après le dépôt du NDA un *Advisory Committee* fut réuni à la demande de la FDA. L'objectif de cet *Advisory Committee meeting* était principalement de donner un avis sur l'efficacité du produit et le bénéfice médical rendu potentiel pour les patients américains.

A la fin de cette séance, un vote eut lieu, 8 voix s'étaient prononcées en faveur du produit et 2 voix contre.

Comme précédemment évoqué, la FDA n'est pas obligée de suivre les conseils de l'*Advisory Committee*, en effet dans l'enregistrement de C[®], malgré l'avis favorable du comité, la FDA transmet une *Non Approvable Letter* au laboratoire concerné.

4.5 Lettre de non approbation (Non Approvable Letter)

Dans les six mois suivant le dépôt du NDA, Merck Santé s.a.s. reçut une *Non Approvable Letter*.

La majorité des questions concernait principalement les données de sécurité. Par ailleurs sur cette lettre, se trouvait une demande de complément d'informations sur les données d'efficacité. Le reste des questions était relatif à la partie toxicologique, la partie pharmacocinétique humaine et la partie *Chemical Manufacture Control* (CMC).

4.6 Réunions avec l'industriels (Meetings with sponsor)

Faisant suite à la réception de la *Non Approvable Letter* une demande de réunion de type A avec de la FDA fut immédiatement proposée par le laboratoire.

Environ quatre mois après la réception de la *Non Approvable Letter*, la réunion se déroula entre experts du laboratoire et de la FDA. L'objectif de cette réunion était de commenter et de clarifier les questions de la *Non Approvable Letter*. Une documentation (*briefing document*) fut préparée et envoyée trois semaines avant la réunion. A la suite de cette réunion, un compte rendu rédigé par la FDA fut remis au laboratoire, suivi d'un courrier envoyé par le laboratoire confirmant l'intention de mettre à jour ce NDA.

4.7 Mise en place d'un plan d'action en interne

Chaque expert métier analysa les questions et informa le groupe projet de la faisabilité, des coûts, des ressources humaines et du planning à mettre en place pour satisfaire la demande de la FDA.

Le pilote du projet exposa cette analyse au comité directeur général du groupe Merck afin d'obtenir un *go / no go* pour la poursuite de l'enregistrement de ce produit aux Etats-Unis.

Une fois le *go* reçu de la part du comité directeur, un plan d'action fut mis en place par l'équipe projet pour répondre au mieux aux questions de la FDA.

Plus tard, cinq mois après le meeting post *Non Approvable Letter* avec la FDA, une nouvelle réunion avait lieu entre Merck Santé s.a.s et la division d'évaluation du CDER. A travers cette réunion, l'objectif du laboratoire était de présenter sa stratégie de réponses aux questions soulevées dans la *Non Approvable Letter*. Ici aussi, un *briefing document* fut préparé et les points clés de cette réunion furent consignés par la FDA.

Par la suite, aucune nouvelle réunion ne fut nécessaire mais le déroulement de la procédure d'enregistrement fut géré par de nombreux échanges par fax et téléphone entre le *project manager* de la FDA et l'agent du laboratoire.

4.8 Amendements

Tout au long de la procédure d'enregistrement, des amendements au NDA furent déposés ; les réponses aux questions, aux demandes de complément d'information de la FDA constituaient principalement le contenu de ces amendements ; mais aussi des protocoles d'études (avant démarrage d'études) ou des *briefing documents* exigés avant toute réunion avec la FDA pouvaient être soumis à l'avis de la FDA.

Après la réception de la *Non Approvable Letter*, toutes les réponses aux questions furent soumises à la FDA au fur et à mesure de leur disponibilité. Généralement, une évaluation par le CDER était faite immédiatement à la suite du dépôt et la FDA communiquait son avis et ses éventuels questions/commentaires avant la fin de la procédure d'enregistrement.

Les réponses à la *Non Approvable Letter*, demandaient un investissement lourd à l'équipe projet : à titre d'exemple, environ deux mille cahiers d'observations furent photocopiés et traduits, une centaine de bases de données fut ré analysée, environ cent réunions équipe projet se déroulèrent. Enfin, le NDA et ses amendements représentèrent environ trois cent volumes de données.

Six mois après le dépôt du dernier amendement, une *Action Letter*, qui était dans notre cas une *Approval Letter*, marqua la fin de la procédure d'enregistrement.

4.9 Evaluation du labelling (Labelling review)

Un mois avant la réception de l'*Approval Letter*, la FDA proposa un *package insert* : RCP, notice, étiquetage, sur la base de ce que le laboratoire avait soumis lors du dépôt du NDA. Dès la réception de cette proposition, le groupe projet se réunit et fit une contre proposition à la FDA sur certains points; plusieurs échanges par mails ou téléconférences furent nécessaires pour aboutir au *package insert* final.

4.10 Lettre d'approbation (Approval Letter)

Deux ans et demi après le dépôt du NDA, la FDA délivra une AMM de C[®] : *Approval Letter*.

Dès la réception de l'*Approval Letter*, la compagnie envoya un communiqué de presse pour diffusion dans les revues internationales informant de l'obtention de l'AMM de sa spécialité pharmaceutique et de sa future disponibilité sur le marché américain.

5 CONCLUSION

Ce cas a permis de montrer les difficultés que peuvent rencontrer les laboratoires pharmaceutiques pour l'obtention d'une AMM aux Etats-Unis, même si la spécialité pharmaceutique est déjà enregistrée dans le reste du monde, notamment en Europe.

CONCLUSION

La rédaction de ce document nous a permis de comprendre d'une part le fonctionnement de l'autorité de santé américaine (FDA) et d'autre part les principales étapes auxquelles doit faire face un laboratoire pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament humain et éthique aux Etats-Unis.

Comme évoqué dans ce document, l'objectif principal de la FDA est de garantir la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques pour lesquelles l'efficacité et la sécurité ont été prouvées. Elle veille aussi au respect de la réglementation et propose de nombreux textes réglementaires aux laboratoires afin qu'ils puissent développer leurs produits selon les exigences de qualité de la FDA.

Les deux premières parties de cette thèse ont montré que l'obtention de l'AMM d'un produit pharmaceutique éthique aux Etats-Unis est un projet à part entière, complexe, avec de nombreux jalons et obstacles à franchir.

La description du cas pratique dans la troisième partie fait prendre conscience que l'enregistrement aux Etats-Unis d'une spécialité pharmaceutique est un investissement lourd en terme de ressources matérielles et humaines. Nous retiendrons aussi que la détention d'AMMs en Europe n'accélère pas le processus d'enregistrement aux Etats-Unis et que l'évaluation des données peut être différente entre l'Europe et les Etats-Unis bien que beaucoup de textes réglementaires soient communs entre ces pays.

Enfin, notons que la réussite de ce challenge nécessite de la part du laboratoire pharmaceutique d'avoir le support de sa direction et une équipe projet motivée et réactive.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Constitution des Etats-Unis d'Amérique.[en ligne]. Disponible sur : usinfo.state.gov/usa/infousa/facts/funddocs/constfr.htm. (Page consultée le 18/05/2004).
- [2] Portrait des USA, Service d'information du département d'Etat. – Un gouvernement à l'écoute des citoyens, la séparation des pouvoirs et le processus démocratique. [en ligne]. Disponible sur : usinfo.state.gov/francais/pubs/frportus/frch4.htm. (Page consultée le 10/05/2004).
- [3] VEILLON M. – La Food and Drug Administration et la réglementation du médicament biologique. Thèse de doctorat en pharmacie. – Lyon : Université Claude Bernard, 2000. – 158 p.
- [4] FDA, Department of Health Human Services. – HHS: What we do. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.hhs.gov/about/whatwedo.html/>. (Page consultée le 17/05/2004).
- [5] FDA, Department of Health Human Services. – Department of Health and Human Services Organizational. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.hhs.gov/about/orgchart.html>. (Page consultée le 17/05/2004).
- [6] FDA. – Milestones in U.S. Food and Drug Law History. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cfsan.fda.gov/mileston.html>. (Page consultée le 05/05/2004)
- [7] FDA. – Overview of PDUFA. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/oc/pdufa/report2003/overview2003.html>. (Page consultée le 10/05/2004)
- [8] FDA. – Organization. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.eduneering.com/fda/courses/FDATour3/tourFDA-content-02.html>. (Page consultée le 20/02/2004).
- [9] FDA. – History of the FDA. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/oc/historyoffda/default.htm>. (Page consultée le 05/05/2004).

- [10] FDA. – The CDER Handbook. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.fda.gov/cder/handbook/startpag.htm>. (Page consultée le 05/05/2004).
- [11] FDA. – CDER organization charts and directories. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.fda.gov/cder/cderorg.htm>. (Page consultée le 05/05/2004)
- [12] Code of federal regulations. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.gpoaccess.gov/cfr/about.html>. (Page consultée le 06/05/2004).
- [13] Electronic Code of federal Regulations (e-CFR). [En ligne]. Disponible sur :
http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/text-idx?&c=ecfr&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl.
(Page consultée le 06/05/2004).
- [14] FDA. – Guidance for Industry. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. (Page consultée le 06/05/2004).
- [15] Leem. – Les différentes étapes de la recherche et du développement d'une nouvelle molécule jusqu'à l'AMM. [en ligne]. Disponible sur :
<http://www.leem.fr/industrie/medicament/RetD4.htm>. (Page consultée le 03/06/2004).
- [16] FDA. – Form FDA-1571, Form FDA-356h. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/fdaforms/cder.html>. (Page consultée le 06/05/2004).
- [17] ICH. - E6: Good Clinical Practice : Consolidated Guideline. [en ligne]. Disponible sur :
http://www.ich.org/UrlGrpServer.jserv?@_ID=276&@_TEMPLATE=254. (Page consultée le 06/06/2004).
- [18] RICHARD J. – La mise en place du Common Technical Document (CTD) en Europe. Thèse de doctorat en pharmacie. – Lyon : Université de Claude Bernard, 2003. – 72 p.
- [19] Pharmacos. – Notice to applicants, volume 2B, Common Technical Document. [en ligne]. Disponible sur : http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/B/ctd_06-2004.pdf.
(Page consultée le 13/08/2004).

[20] EMEA. – Organisation of the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use M4. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/288799enm.pdf>. (Page consultée le 13/08/2004).

[21] FERAOUN F. – Consultations entre les compagnies pharmaceutiques et les autorités réglementaires : comparaison entre la FDA et l'EMA, critiques et améliorations possibles. Thèse de doctorat en pharmacie. – Paris : Université Paris V, René Descartes, 2001. – 129

ANNEXES

Annexe 1 : fonctionnement des institutions américaines [3]

Annexe 2 : organisation du DHHS [5]

Annexe 3 : organisation détaillée du CDER [11]

Annexe 4 : 21 CFR 312 : *Investigational New Drug Application* [13]

Annexe 5 : 21 CFR 314 : *Applications for FDA Approval to market a New Drug* [13]

Annexe 6 : les différentes phases de développement clinique d'une nouvelle entité chimique aux Etats-Unis [10]

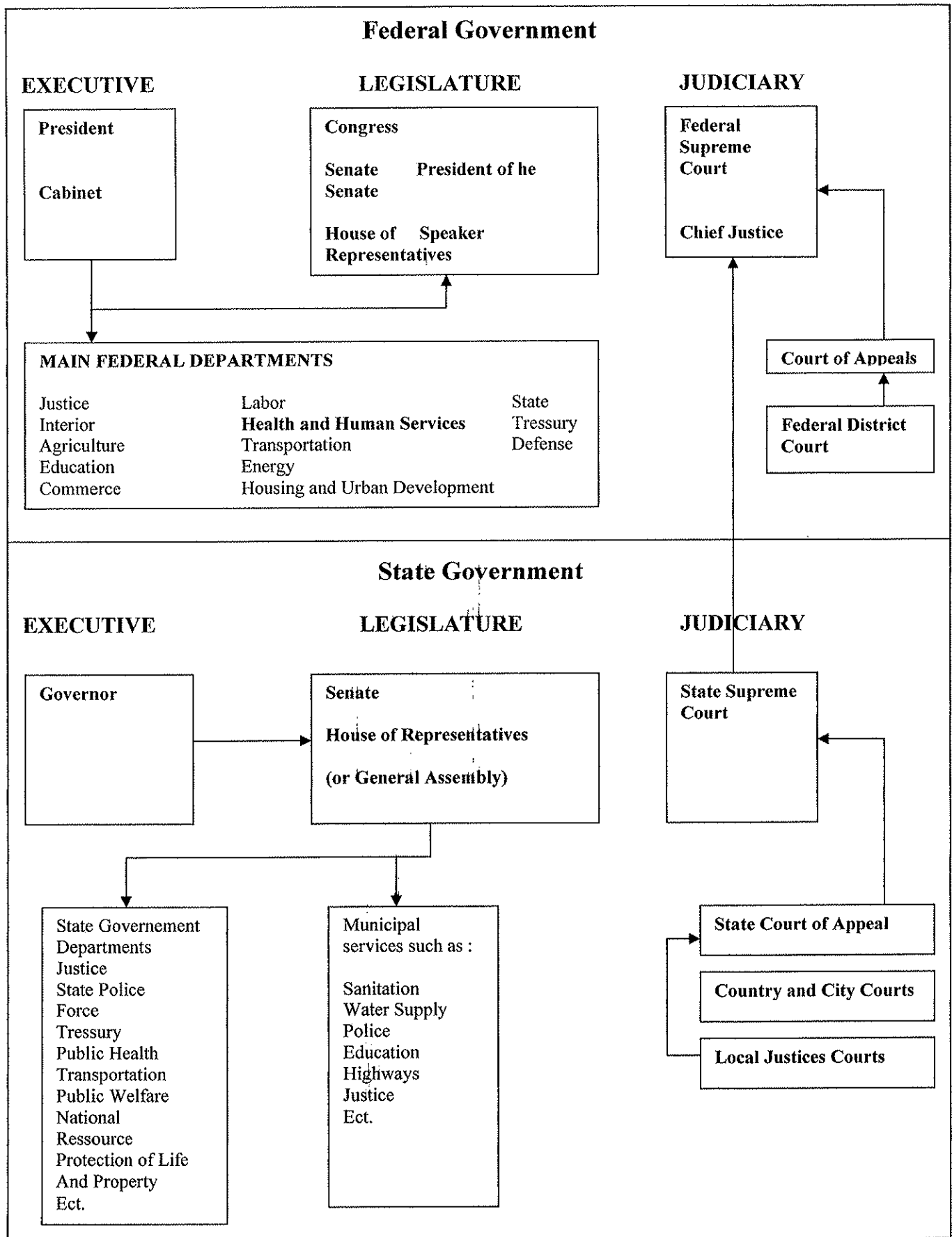
Annexe 7 : *Form FDA-1571* [16]

Annexe 8 : *Form FDA-356h* [16]

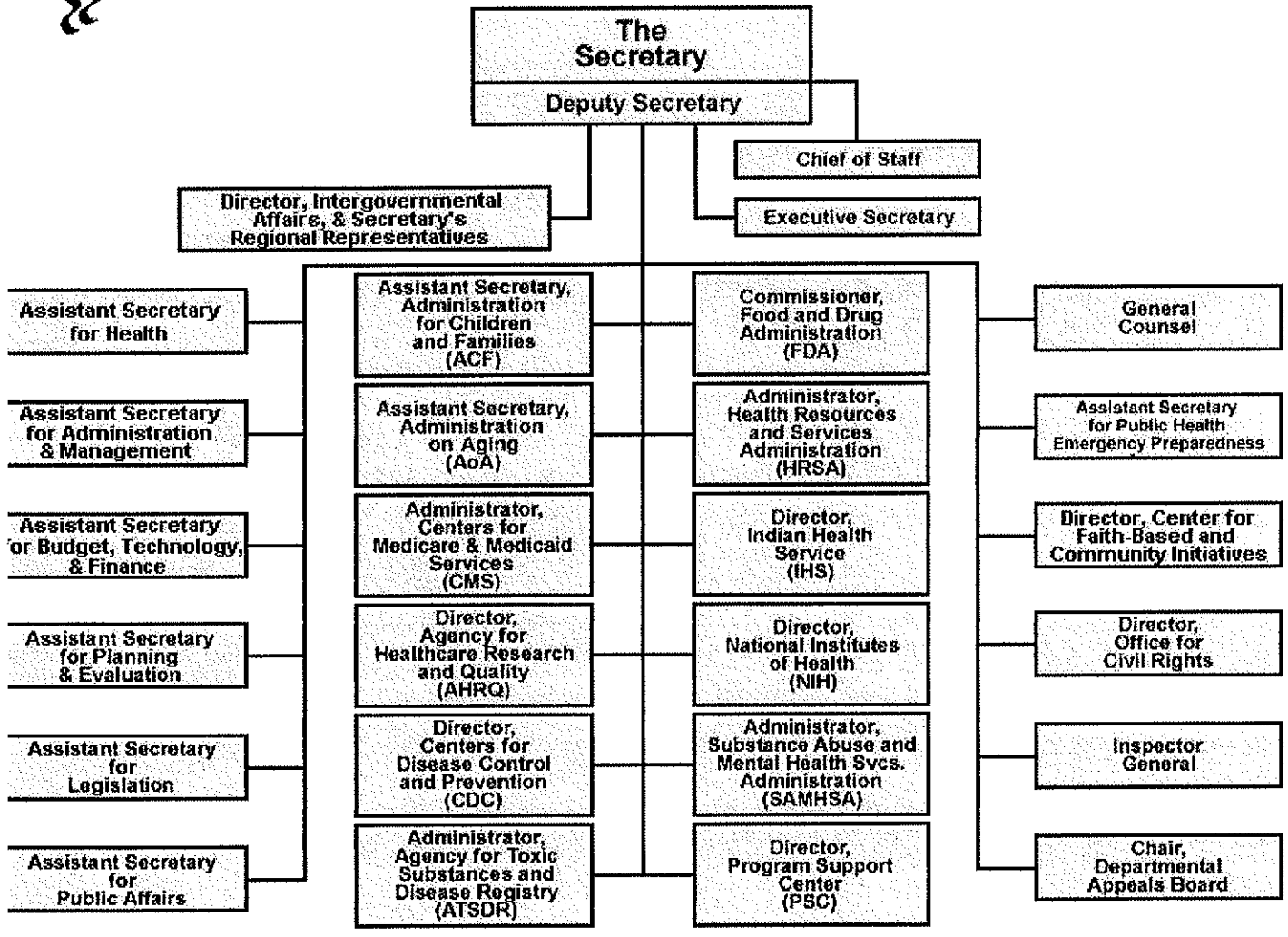
Annexe 9 : M4 ICH : *Organization of the CTD* [20]

Annexe 10 : lettre d'accès au DMF

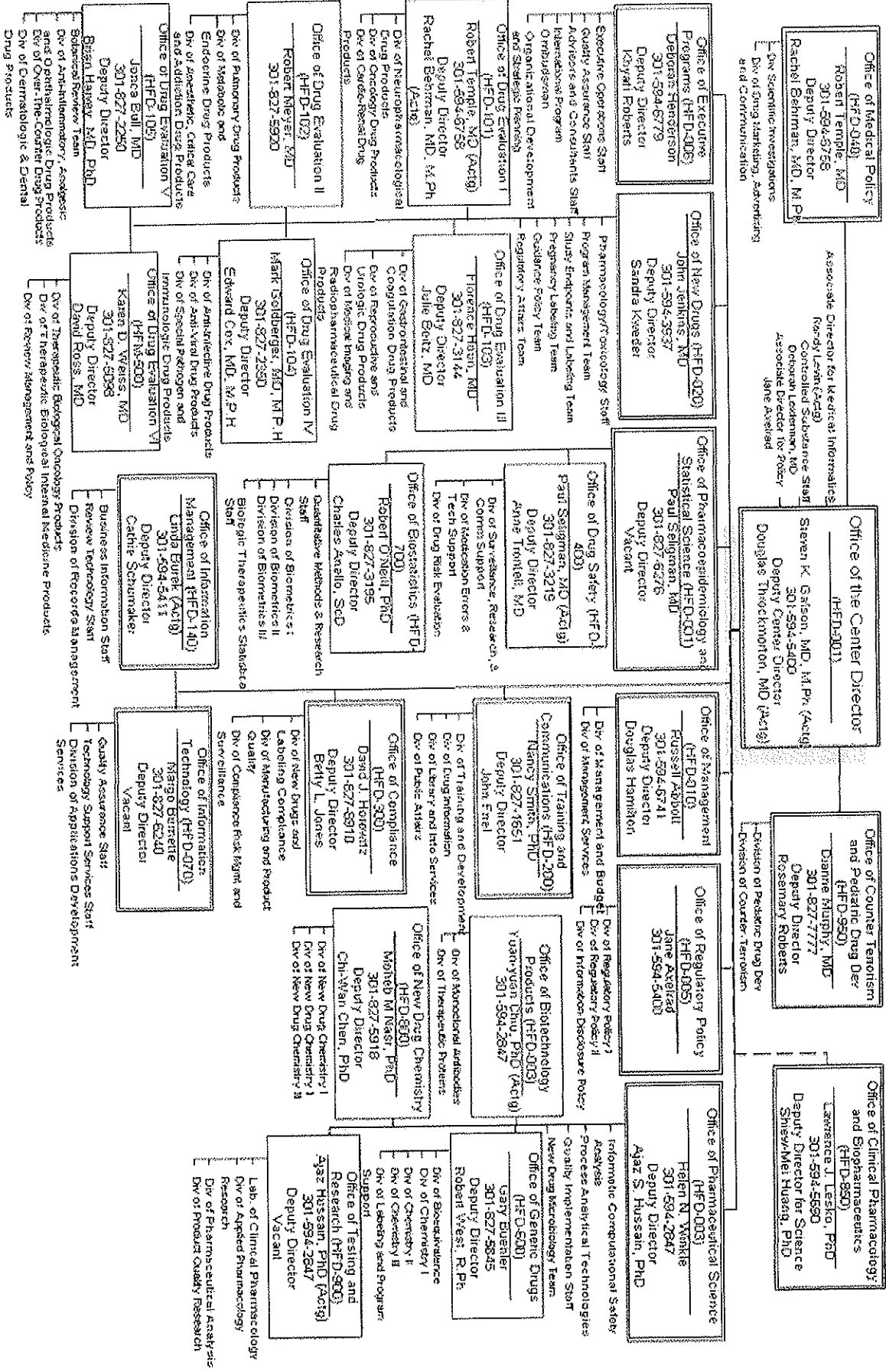
Annexe 1 : fonctionnement des institutions américaines [3]



Annexe 2 : organisation du DHHS [5]



Annexe 3 : organisation détaillée du CDER [11]



Annexe 4 : 21 CFR 312 : *Investigational New Drug
Application* [13]

Electronic Code of Federal Regulations (e-CFR)
BETA TEST SITE
e-CFR Data is current as of August 10, 2004

Title 21: Food and Drugs

[Browse Previous](#) | [Browse Next](#)

5.1.1.1.1 PART 312—INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION

Section Contents

Subpart A—General Provisions

- [§ 312.1 Scope.](#)
- [§ 312.2 Applicability.](#)
- [§ 312.3 Definitions and interpretations.](#)
- [§ 312.6 Labeling of an investigational new drug.](#)
- [§ 312.7 Promotion and charging for investigational drugs.](#)
- [§ 312.10 Waivers.](#)

Subpart B—Investigational New Drug Application (IND)

- [§ 312.20 Requirement for an IND.](#)
- [§ 312.21 Phases of an investigation.](#)
- [§ 312.22 General principles of the IND submission.](#)
- [§ 312.23 IND content and format.](#)
- [§ 312.30 Protocol amendments.](#)
- [§ 312.31 Information amendments.](#)
- [§ 312.32 IND safety reports.](#)
- [§ 312.33 Annual reports.](#)
- [§ 312.34 Treatment use of an investigational new drug.](#)
- [§ 312.35 Submissions for treatment use.](#)
- [§ 312.36 Emergency use of an investigational new drug \(IND\).](#)
- [§ 312.38 Withdrawal of an IND.](#)

Subpart C—Administrative Actions

- [§ 312.40 General requirements for use of an investigational new drug in a clinical investigation.](#)
- [§ 312.41 Comment and advice on an IND.](#)
- [§ 312.42 Clinical holds and requests for modification.](#)
- [§ 312.44 Termination.](#)
- [§ 312.45 Inactive status.](#)
- [§ 312.47 Meetings.](#)
- [§ 312.48 Dispute resolution.](#)

Subpart D—Responsibilities of Sponsors and Investigators

- [§ 312.50 General responsibilities of sponsors.](#)
- [§ 312.52 Transfer of obligations to a contract research organization.](#)
- [§ 312.53 Selecting investigators and monitors.](#)

- § 312.54 Emergency research under §50.24 of this chapter.
- § 312.55 Informing investigators.
- § 312.56 Review of ongoing investigations.
- § 312.57 Recordkeeping and record retention.
- § 312.58 Inspection of sponsor's records and reports.
- § 312.59 Disposition of unused supply of investigational drug.
- § 312.60 General responsibilities of investigators.
- § 312.61 Control of the investigational drug.
- § 312.62 Investigator recordkeeping and record retention.
- § 312.64 Investigator reports.
- § 312.66 Assurance of IRB review.
- § 312.68 Inspection of investigator's records and reports.
- § 312.69 Handling of controlled substances.
- § 312.70 Disqualification of a clinical investigator.

Subpart E—Drugs Intended to Treat Life-threatening and Severely-debilitating Illnesses

- § 312.80 Purpose.
- § 312.81 Scope.
- § 312.82 Early consultation.
- § 312.83 Treatment protocols.
- § 312.84 Risk-benefit analysis in review of marketing applications for drugs to treat life-threatening and severely-debilitating illnesses.
- § 312.85 Phase 4 studies.
- § 312.86 Focused FDA regulatory research.
- § 312.87 Active monitoring of conduct and evaluation of clinical trials.
- § 312.88 Safeguards for patient safety.

Subpart F—Miscellaneous

- § 312.110 Import and export requirements.
- § 312.120 Foreign clinical studies not conducted under an IND.
- § 312.130 Availability for public disclosure of data and information in an IND.
- § 312.140 Address for correspondence.
- § 312.145 Guidance documents.

Subpart G—Drugs for Investigational Use in Laboratory Research Animals or In Vitro Tests

- § 312.160 Drugs for investigational use in laboratory research animals or in vitro tests.
<http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/>

Authority: 21 U.S.C. 321, 331, 351, 352, 353, 355, 371; 42 U.S.C. 262.

Source: 52 FR 8831, Mar. 19, 1987, unless otherwise noted.

Annexe 5: 21 CFR 314 : *Applications for FDA Approval to market a New Drug* [13]

Electronic Code of Federal Regulations (e-CFR)
BETA TEST SITE
e-CFR Data is current as of August 10, 2004

Title 21: Food and Drugs

[Browse Previous](#) | [Browse Next](#)

5.1.1.1.2 PART 314—APPLICATIONS FOR FDA APPROVAL TO MARKET A NEW DRUG

Section Contents

Subpart A—General Provisions

- [§ 314.1 Scope of this part.](#)
- [§ 314.2 Purpose.](#)
- [§ 314.3 Definitions.](#)

Subpart B—Applications

- [§ 314.50 Content and format of an application.](#)
- [§ 314.52 Notice of certification of invalidity or noninfringement of a patent.](#)
- [§ 314.53 Submission of patent information.](#)
- [§ 314.54 Procedure for submission of an application requiring investigations for approval of a new indication for, or other change from, a listed drug.](#)
- [§ 314.55 Pediatric use information.](#)
- [§ 314.60 Amendments to an unapproved application.](#)
- [§ 314.65 Withdrawal by the applicant of an unapproved application.](#)
- [§ 314.70 Supplements and other changes to an approved application.](#)
- [§ 314.71 Procedures for submission of a supplement to an approved application.](#)
- [§ 314.72 Change in ownership of an application.](#)
- [§ 314.80 Postmarketing reporting of adverse drug experiences.](#)
- [§ 314.81 Other postmarketing reports.](#)
- [§ 314.90 Waivers.](#)

Subpart C—Abbreviated Applications

- [§ 314.92 Drug products for which abbreviated applications may be submitted.](#)
- [§ 314.93 Petition to request a change from a listed drug.](#)
- [§ 314.94 Content and format of an abbreviated application.](#)
- [§ 314.95 Notice of certification of invalidity or noninfringement of a patent.](#)
- [§ 314.96 Amendments to an unapproved abbreviated application.](#)
- [§ 314.97 Supplements and other changes to an approved abbreviated application.](#)
- [§ 314.98 Postmarketing reports.](#)
- [§ 314.99 Other responsibilities of an applicant of an abbreviated application.](#)

Subpart D—FDA Action on Applications and Abbreviated Applications

- [§ 314.100 Timeframes for reviewing applications and abbreviated applications.](#)
- [§ 314.101 Filing an application and receiving an abbreviated new drug application.](#)
- [§ 314.102 Communications between FDA and applicants.](#)

- § 314.103 Dispute resolution.
§ 314.104 Drugs with potential for abuse.
§ 314.105 Approval of an application and an abbreviated application.
§ 314.106 Foreign data.
§ 314.107 Effective date of approval of a 505(b)(2) application or abbreviated new drug application under section 505(j) of the act.
§ 314.108 New drug product exclusivity.
§ 314.110 Approvable letter to the applicant.
§ 314.120 Not approvable letter to the applicant.
§ 314.122 Submitting an abbreviated application for, or a 505(j)(2)(C) petition that relies on, a listed drug that is no longer marketed.
§ 314.125 Refusal to approve an application.
§ 314.126 Adequate and well-controlled studies.
§ 314.127 Refusal to approve an abbreviated new drug application.
§ 314.150 Withdrawal of approval of an application or abbreviated application.
§ 314.151 Withdrawal of approval of an abbreviated new drug application under section 505(j)(5) of the act.
§ 314.152 Notice of withdrawal of approval of an application or abbreviated application for a new drug.
§ 314.153 Suspension of approval of an abbreviated new drug application.
§ 314.160 Approval of an application or abbreviated application for which approval was previously refused, suspended, or withdrawn.
§ 314.161 Determination of reasons for voluntary withdrawal of a listed drug.
§ 314.162 Removal of a drug product from the list.
§ 314.170 Adulteration and misbranding of an approved drug.

Subpart E—Hearing Procedures for New Drugs

- § 314.200 Notice of opportunity for hearing; notice of participation and request for hearing; grant or denial of hearing.
§ 314.201 Procedure for hearings.
§ 314.235 Judicial review.

Subpart F [Reserved]

Subpart G—Miscellaneous Provisions

- § 314.410 Imports and exports of new drugs.
§ 314.420 Drug master files.
§ 314.430 Availability for public disclosure of data and information in an application or abbreviated application.
§ 314.440 Addresses for applications and abbreviated applications.
§ 314.445 Guidance documents.

Subpart H—Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses

- § 314.500 Scope.
§ 314.510 Approval based on a surrogate endpoint or on an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity.

§ 314.520 Approval with restrictions to assure safe use.

§ 314.530 Withdrawal procedures.

§ 314.540 Postmarketing safety reporting.

§ 314.550 Promotional materials.

§ 314.560 Termination of requirements.

Subpart I—Approval of New Drugs When Human Efficacy Studies Are Not Ethical or Feasible

§ 314.600 Scope.

§ 314.610 Approval based on evidence of effectiveness from studies in animals.

§ 314.620 Withdrawal procedures.

§ 314.630 Postmarketing safety reporting.

§ 314.640 Promotional materials.

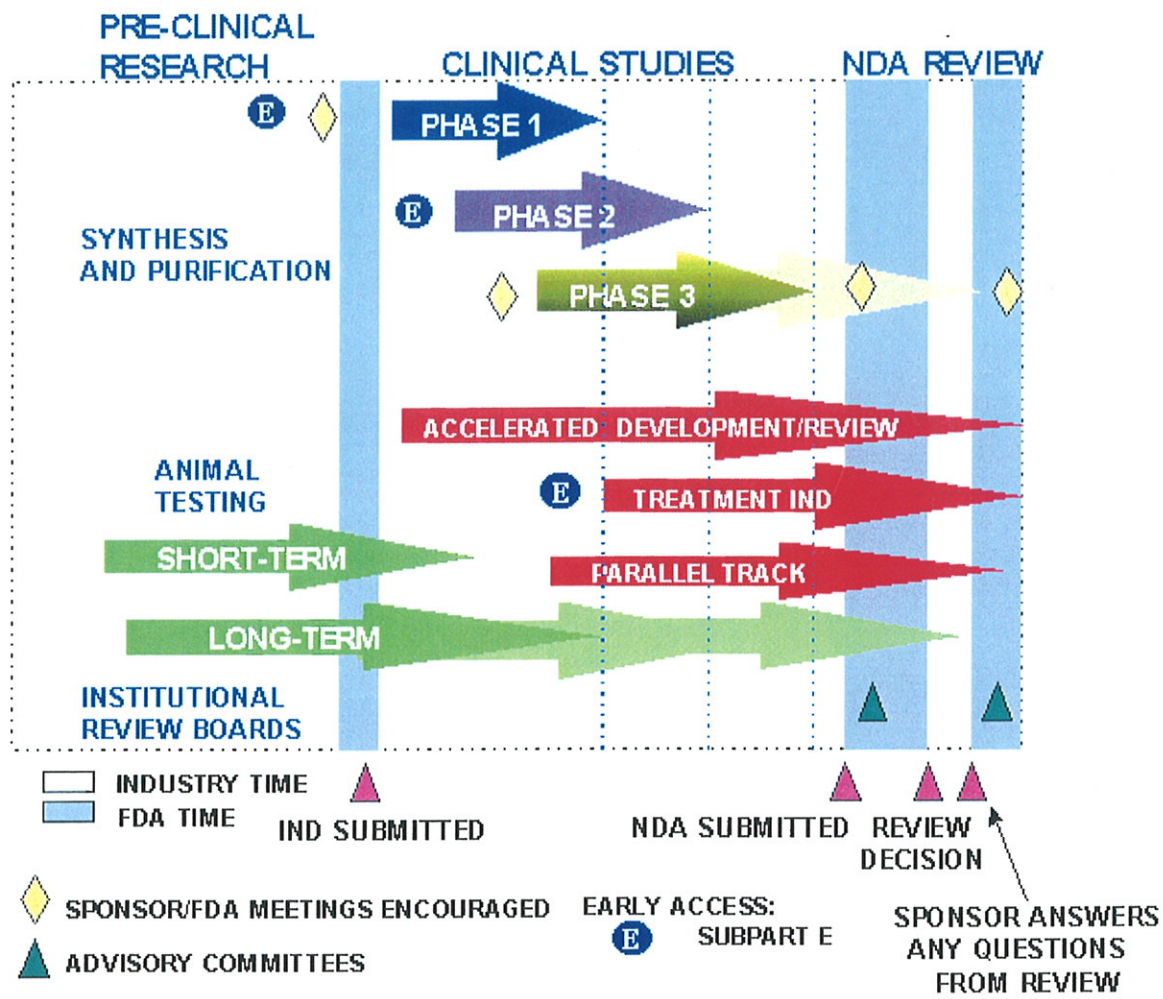
§ 314.650 Termination of requirements.

Authority: 21 U.S.C. 321, 331, 351, 352, 353, 355, 355a, 356, 356a, 356b, 356c, 371, 374, 379e.

Source: 50 FR 7493, Feb. 22, 1985, unless otherwise noted.

Editorial Note: Nomenclature changes to part 314 can be found at 69 FR 13717, Mar. 24, 2004.

**Annexe 6 : les différentes phases de développement clinique
d'une nouvelle entité chimique aux Etats-Unis [10]**



Annexe 7 : *Form FDA-1571* [16]

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES PUBLIC HEALTH SERVICE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND) (TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)		Form Approved: OMB No. 0910-0014. Expiration Date: January 31, 2006 See OMB Statement on Reverse.
1. NAME OF SPONSOR		2. DATE OF SUBMISSION
3. ADDRESS (Number, Street, City, State and Zip Code)		4. TELEPHONE NUMBER (Include Area Code)
5. NAME(S) OF DRUG (Include all available names: Trade, Generic, Chemical, Code)		6. IND NUMBER (If previously assigned)
7. INDICATION(S) (Covered by this submission)		
8. PHASE(S) OF CLINICAL INVESTIGATION TO BE CONDUCTED: <input type="checkbox"/> PHASE 1 <input type="checkbox"/> PHASE 2 <input type="checkbox"/> PHASE 3 <input type="checkbox"/> OTHER _____ (Specify)		
9. LIST NUMBERS OF ALL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATIONS (21 CFR Part 312), NEW DRUG OR ANTIBIOTIC APPLICATIONS (21 CFR Part 314), DRUG MASTER FILES (21 CFR Part 314.420), AND PRODUCT LICENSE APPLICATIONS (21 CFR Part 601) REFERRED TO IN THIS APPLICATION.		
10. IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000." The next submission (e.g., amendment, report, or correspondence) should be numbered "Serial Number: 0001." Subsequent submissions should be numbered consecutively in the order in which they are submitted.		SERIAL NUMBER _____
11. THIS SUBMISSION CONTAINS THE FOLLOWING: (Check all that apply)		
<input type="checkbox"/> INITIAL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND) <input type="checkbox"/> RESPONSE TO CLINICAL HOLD		
PROTOCOL AMENDMENT(S): <input type="checkbox"/> NEW PROTOCOL <input type="checkbox"/> CHANGE IN PROTOCOL <input type="checkbox"/> NEW INVESTIGATOR <input type="checkbox"/> RESPONSE TO FDA REQUEST FOR INFORMATION <input type="checkbox"/> REQUEST FOR REINSTATEMENT OF IND THAT IS WITHDRAWN, INACTIVATED, TERMINATED OR DISCONTINUED	INFORMATION AMENDMENT(S): <input type="checkbox"/> CHEMISTRY/MICROBIOLOGY <input type="checkbox"/> PHARMACOLOGY/TOXICOLOGY <input type="checkbox"/> CLINICAL <input type="checkbox"/> ANNUAL REPORT <input type="checkbox"/> OTHER _____ (Specify)	IND SAFETY REPORT(S): <input type="checkbox"/> INITIAL WRITTEN REPORT <input type="checkbox"/> FOLLOW-UP TO A WRITTEN REPORT <input type="checkbox"/> GENERAL CORRESPONDENCE
CHECK ONLY IF APPLICABLE		
JUSTIFICATION STATEMENT MUST BE SUBMITTED WITH APPLICATION FOR ANY CHECKED BELOW. REFER TO THE CITED CFR SECTION FOR FURTHER INFORMATION.		
<input type="checkbox"/> TREATMENT IND 21 CFR 312.35(b) <input type="checkbox"/> TREATMENT PROTOCOL 21 CFR 312.35(a) <input type="checkbox"/> CHARGE REQUEST/NOTIFICATION 21 CFR 312.7(d)		
FOR FDA USE ONLY		
CDR/DBIND/DGD RECEIPT STAMP	DDR RECEIPT STAMP	DIVISION ASSIGNMENT:
		IND NUMBER ASSIGNED:

12.

CONTENTS OF APPLICATIONThis application contains the following items: *(Check all that apply)*

1. Form FDA 1571 [21 CFR 312.23(a)(1)]
2. Table of Contents [21 CFR 312.23(a)(2)]
3. Introductory statement [21 CFR 312.23(a)(3)]
4. General Investigational plan [21 CFR 312.23(a)(3)]
5. Investigator's brochure [21 CFR 312.23(a)(5)]
6. Protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)]
- a. Study protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)]
- b. Investigator data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572
- c. Facilities data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572
- d. Institutional Review Board data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572
7. Chemistry, manufacturing, and control data [21 CFR 312.23(a)(7)]
- Environmental assessment or claim for exclusion [21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)]
8. Pharmacology and toxicology data [21 CFR 312.23(a)(8)]
9. Previous human experience [21 CFR 312.23(a)(9)]
10. Additional information [21 CFR 312.23(a)(10)]

13. IS ANY PART OF THE CLINICAL STUDY TO BE CONDUCTED BY A CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? YES NOIF YES, WILL ANY SPONSOR OBLIGATIONS BE TRANSFERRED TO THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? YES NO

IF YES, ATTACH A STATEMENT CONTAINING THE NAME AND ADDRESS OF THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION, IDENTIFICATION OF THE CLINICAL STUDY, AND A LISTING OF THE OBLIGATIONS TRANSFERRED.

14. NAME AND TITLE OF THE PERSON RESPONSIBLE FOR MONITORING THE CONDUCT AND PROGRESS OF THE CLINICAL INVESTIGATIONS

15. NAME(S) AND TITLE(S) OF THE PERSON(S) RESPONSIBLE FOR REVIEW AND EVALUATION OF INFORMATION RELEVANT TO THE SAFETY OF THE DRUG

I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.

16. NAME OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE

17. SIGNATURE OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE

18. ADDRESS (Number, Street, City, State and Zip Code)

19. TELEPHONE NUMBER (Include Area Code)

20. DATE

(WARNING: A willfully false statement is a criminal offense. U.S.C. Title 18, Sec. 1001.)

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Food and Drug Administration
 CBER (HFM-99)
 1401 Rockville Pike
 Rockville, MD 20852-1448

Food and Drug Administration
 CDER (HFD-94)
 12229 Wilkins Avenue
 Rockville, MD 20852

"An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number."

Please **DO NOT RETURN** this application to this address.

Annexe 8 : *Form FDA-356h* [16]

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

**APPLICATION TO MARKET A NEW DRUG, BIOLOGIC,
OR AN ANTIBIOTIC DRUG FOR HUMAN USE**
(Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 314 & 601)

Form Approved: OMB No. 0910-0338

5.1.1.1.2.1.1

Expiration Date:
August 31, 2005

See OMB Statement on page 2.

FOR FDA USE ONLY

APPLICATION NUMBER

APPLICANT INFORMATION

NAME OF APPLICANT		DATE OF SUBMISSION	
TELEPHONE NO. <i>(Include Area Code)</i>		FACSIMILE (FAX) Number <i>(Include Area Code)</i>	
APPLICANT ADDRESS <i>(Number, Street, City, State, Country, ZIP Code or Mail Code, and U.S. License number if previously issued):</i>		AUTHORIZED U.S. AGENT NAME & ADDRESS <i>(Number, Street, City, State, ZIP Code, telephone & FAX number) IF APPLICABLE</i>	

PRODUCT DESCRIPTION

NEW DRUG OR ANTIBIOTIC APPLICATION NUMBER, OR BIOLOGICS LICENSE APPLICATION NUMBER <i>(If previously issued)</i>		
ESTABLISHED NAME <i>(e.g., Proper name, USP/USAN name)</i>		PROPRIETARY NAME <i>(trade name) IF ANY</i>
CHEMICAL/BIOCHEMICAL/BLOOD PRODUCT NAME <i>(If any)</i>		CODE NAME <i>(If any)</i>
DOSAGE FORM:	STRENGTHS:	ROUTE OF ADMINISTRATION:

(PROPOSED) INDICATION(S) FOR USE:

APPLICATION DESCRIPTION

APPLICATION TYPE *(check one)* NEW DRUG APPLICATION (CDA, 21 CFR 314.50) ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATION (ANDA, 21 CFR 314.94)
 BIOLOGICS LICENSE APPLICATION (BLA, 21 CFR Part 601)

IF AN NDA, IDENTIFY THE APPROPRIATE TYPE 505 (b)(1) 505 (b)(2)

IF AN ANDA, OR 505(b)(2), IDENTIFY THE REFERENCE LISTED DRUG PRODUCT THAT IS THE BASIS FOR THE SUBMISSION

Name of Drug _____ Holder of Approved Application _____

TYPE OF SUBMISSION *(check one)* ORIGINAL APPLICATION AMENDMENT TO APENDING APPLICATION RESUBMISSION
 PRESUBMISSION ANNUAL REPORT ESTABLISHMENT DESCRIPTION SUPPLEMENT EFFICACY SUPPLEMENT
 LABELING SUPPLEMENT CHEMISTRY MANUFACTURING AND CONTROLS SUPPLEMENT OTHER

IF A SUBMISSION OF PARTIAL APPLICATION, PROVIDE LETTER DATE OF AGREEMENT TO PARTIAL SUBMISSION: _____

IF A SUPPLEMENT, IDENTIFY THE APPROPRIATE CATEGORY CBE CBE-30 Prior Approval (PA)

REASON FOR SUBMISSION

PROPOSED MARKETING STATUS *(check one)* PRESCRIPTION PRODUCT (Rx) OVER THE COUNTER PRODUCT (OTC)

NUMBER OF VOLUMES SUBMITTED _____ THIS APPLICATION IS PAPER PAPER AND ELECTRONIC ELECTRONIC

ESTABLISHMENT INFORMATION (Full establishment information should be provided in the body of the Application.)
Provide locations of all manufacturing, packaging and control sites for drug substance and drug product (continuation sheets may be used if necessary). Include name, address, contact, telephone number, registration number (CFN), DMF number, and manufacturing steps and/or type of testing (e.g. Final dosage form, Stability testing) conducted at the site. Please indicate whether the site is ready for inspection or, if not, when it will be ready.

Cross References (list related License Applications, INDs, NDAs, PMAs, 510(k)s, IDEs, BMFs, and DMFs referenced in the current application)

This application contains the following items: (Check all that apply)	
<input type="checkbox"/>	1. Index
<input type="checkbox"/>	2. Labeling (check one) <input type="checkbox"/> Draft Labeling <input type="checkbox"/> Final Printed Labeling
<input type="checkbox"/>	3. Summary (21 CFR 314.50 (c))
<input type="checkbox"/>	4. Chemistry section
<input type="checkbox"/>	A. Chemistry, manufacturing, and controls information (e.g., 21 CFR 314.50(d)(1); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	B. Samples (21 CFR 314.50 (e)(1); 21 CFR 601.2 (a)) (Submit only upon FDA's request)
<input type="checkbox"/>	C. Methods validation package (e.g., 21 CFR 314.50(e)(2)(i); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	5. Nonclinical pharmacology and toxicology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(2); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	6. Human pharmacokinetics and bioavailability section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(3); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	7. Clinical Microbiology (e.g., 21 CFR 314.50(d)(4))
<input type="checkbox"/>	8. Clinical data section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	9. Safety update report (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5)(vi)(b); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	10. Statistical section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(6); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	11. Case report tabulations (e.g., 21 CFR 314.50(f)(1); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	12. Case report forms (e.g., 21 CFR 314.50 (f)(2); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	13. Patent information on any patent which claims the drug (21 U.S.C. 355(b) or (c))
<input type="checkbox"/>	14. A patent certification with respect to any patent which claims the drug (21 U.S.C. 355 (b)(2) or (j)(2)(A))
<input type="checkbox"/>	15. Establishment description (21 CFR Part 600, if applicable)
<input type="checkbox"/>	16. Debarment certification (FD&C Act 306 (k)(1))
<input type="checkbox"/>	17. Field copy certification (21 CFR 314.50 (l)(3))
<input type="checkbox"/>	18. User Fee Cover Sheet (Form FDA 3397)
<input type="checkbox"/>	19. Financial Information (21 CFR Part 54)
<input type="checkbox"/>	20. OTHER (Specify)

5.1.2 CERTIFICATION

I agree to update this application with new safety information about the product that may reasonably affect the statement of contraindications, warnings, precautions, or adverse reactions in the draft labeling. I agree to submit safety update reports as provided for by regulation or as requested by FDA. If this application is approved, I agree to comply with all applicable laws and regulations that apply to approved applications, including, but not limited to the following:

1. Good manufacturing practice regulations in 21 CFR Parts 210, 211 or applicable regulations, Parts 606, and/or 820.
2. Biological establishment standards in 21 CFR Part 600.
3. Labeling regulations in 21 CFR Parts 201, 606, 610, 660, and/or 809.
4. In the case of a prescription drug or biological product, prescription drug advertising regulations in 21 CFR Part 202.
5. Regulations on making changes in application in FD&C Act section 506A, 21 CFR 314.71, 314.72, 314.97, 314.99, and 601.12.
6. Regulations on Reports in 21 CFR 314.80, 314.81, 600.80, and 600.81.
7. Local, state and Federal environmental impact laws.

If this application applies to a drug product that FDA has proposed for scheduling under the Controlled Substances Act, I agree not to market the product until the Drug Enforcement Administration makes a final scheduling decision.

The data and information in this submission have been reviewed and, to the best of my knowledge are certified to be true and accurate.
Warning: A willfully false statement is a criminal offense, U.S. Code, title 18, section 1001.

SIGNATURE OF RESPONSIBLE OFFICIAL OR AGENT	TYPED NAME AND TITLE	DATE:
ADDRESS (Street, City, State, and ZIP Code)		Telephone Number ()

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 24 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing and reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

5.2 Department of Health and Human Services
 Food and Drug Administration Food and Drug Administration An agency may not conduct or sponsor, and a person is
 CDER, HFD-99 CDER (HFD-94) not required to respond to, a collection of information
 1401 Rockville Pike 12229 Wilkins Avenue unless it displays a currently valid OMB control number.
 Rockville, MD 20852-1448 Rockville, MD 20852

INSTRUCTIONS FOR FILLING OUT FORM FDA 356h

APPLICANT INFORMATION This section should include the name, street address, telephone and facsimile numbers of the legal person or entity submitting the application in the appropriate areas. Note that, in the case of biological products, this is the name of the legal entity or person to whom the license will be issued. The name, street address and telephone number of the legal person or entity authorized to represent a non-U.S. applicant should be entered in the indicated area. Only one person should sign the form.

PRODUCT DESCRIPTION This section should include all of the information necessary to identify the product that is the subject of this submission. For new applications, the proposed indication should be given. For supplements to an approved application, please give the approved indications for use.

APPLICATION INFORMATION If this submission is an ANDA or 505(b)(2), this section should include the name of the approved drug that is the basis of the application and identify the holder of the approved application in the indicated areas.

TYPE OF SUBMISSION should be indicated by checking the appropriate box:

Original Application = a complete new application that has never before been submitted;

Amendment to a Pending Application = all submissions to pending original applications, or pending supplements to approved applications, including responses to Information Request Letters;

Resubmission = a complete response to an action letter, or submission of an application that has been the subject of a withdrawal or a refusal to file action;

Presubmission = information submitted prior to the submission of a complete new application;

Annual Report = periodic reports for licensed biological products (for NDAs Form FDA-2252 should be used as required in 21 CFR 314.81 (b)(2));

Establishment Description Supplement = supplements to the information contained in the Establishment Description section (#15) for biological products;

Efficacy Supplement = submissions for such changes as a new indication or dosage regimen for an approved product, a comparative efficacy claim naming another product, or a significant alteration in the patient population; e.g., prescription to Over-The-Counter switch;

Labeling Supplement = all label change supplements required under 21 CFR 314.70 and 21 CFR 601.12 that do not qualify as efficacy supplements;

Chemistry, Manufacturing, and Controls Supplement = manufacturing change supplement submissions as provided in 21 CFR 314.70, 21 CFR 314.71, 21 CFR 314.72 and 21 CFR 601.12;

Other = any submission that does not fit in one of the other categories (e.g., Phase IV response). If this box is checked the type of submission can be explained in the **REASON FOR SUBMISSION** block.

Submission of Partial Application Letter date of agreement to partial submission should be provided. Also, provide copy of scheduled plan.

CBE "Supplement-Changes Being Effected" supplement submission for certain moderate changes for which distribution can occur when FDA receives the supplement as provided in 21 CFR 314.70 and

Annexe 9 : M4 ICH : *Organization of the CTD* [20]

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**ORGANISATION OF THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE
REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE
M4**

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting
on November 8, 2000, this guideline is recommended for
adoption to the three regulatory parties to ICH

(Numbering and Section Headers have been edited for consistency and use in e-CTD as
agreed at the Washington DC Meeting, September 11-12, 2002)

(The Annex : Granularity Document has been revised at the Steering Committee held in
Osaka, November 11, 2003 and has been corrected on January 13, 2004 : The table for
Module 2 has a row for 2.3.S.7 added)

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has
been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process.
At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies
of the European Union, Japan and USA.*

ORGANISATION OF THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached *Step 4* of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on November 8, 2000, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

(Numbering and Section Headers have been edited for consistency and use in e-CTD as agreed at the Washington DC Meeting, September 11-12, 2002)

(The Annex : Granularity Document has been revised at the Steering Committee held in Osaka, November 11, 2003 and has been corrected on January 13, 2004 : The table for Module 2 has a row for 2.3.S.7 added)

OBJECTIVE OF THE GUIDELINE

This guideline presents the agreed upon common format for the preparation of a well-structured Common Technical Document for applications that will be submitted to regulatory authorities. A common format for the technical documentation will significantly reduce the time and resources needed to compile applications for registration of human pharmaceuticals and will ease the preparation of electronic submissions. Regulatory reviews and communication with the applicant will be facilitated by a standard document of common elements. In addition, exchange of regulatory information between Regulatory Authorities will be simplified.

BACKGROUND

Through the ICH process, considerable harmonisation has been achieved among the three regions in the technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use. However, until now, there has been no harmonisation of the organisation of the registration documents. Each region has its own requirements for the organisation of the technical reports in the submission and for the preparation of the summaries and tables. In Japan, the applicants must prepare the GAIYO, which organises and presents a summary of the technical information. In Europe, Expert Reports and tabulated summaries are required, and written summaries are recommended. The U.S. FDA has guidance regarding the format and content of the New Drug Application. To avoid the need to generate and compile different registration dossiers, this guideline describes a format for the Common Technical Document that will be acceptable in all three regions.

SCOPE OF THE GUIDELINE

This guideline primarily addresses the organisation of the information to be presented in registration applications for new pharmaceuticals (including biotechnology-derived products).

This guideline is not intended to indicate what studies are required. It merely indicates an appropriate format for the data that have been acquired. Applicants should not modify the overall organisation of the Common Technical Document as outlined in the guideline. However, in the Nonclinical and Clinical Summaries, applicants can modify individual formats if needed to provide the best possible presentation of the technical information, in order to facilitate the understanding and evaluation of the results.

GENERAL PRINCIPLES

Throughout the Common Technical Document, the display of information should be unambiguous and transparent, in order to facilitate the review of the basic data and to help a reviewer become quickly oriented to the application contents. Text and tables should be prepared using margins that allow the document to be printed on both A4 paper (E.U. and Japan) and 8.5 x 11" paper (U.S.). The left-hand margin should be sufficiently large that information is not obscured by the method of binding. Font sizes for text and tables should be of a style and size that are large enough to be easily legible, even after photocopying. Times New Roman, 12-point font, is recommended for narrative text. Every page should be numbered, according to the granularity document. Acronyms and abbreviations should be defined the first time they are used in each module. References should be cited in accordance with the current edition of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)¹.

ORGANISATION OF THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT

The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific. Modules 2, 3, 4, and 5 are intended to be common for all regions. Conformance with this guideline should ensure that these four modules are provided in a format acceptable to the regulatory authorities.

Module 1. Administrative Information and Prescribing Information

This module should contain documents specific to each region; for example, application forms or the proposed label for use in the region. The content and format of this module can be specified by the relevant regulatory authorities.

Module 2. Common Technical Document Summaries

Module 2 should begin with a general introduction to the pharmaceutical, including its pharmacologic class, mode of action, and proposed clinical use. In general, the Introduction should not exceed one page.

Module 2 should contain 7 sections in the following order :

- CTD Table of Contents
- CTD Introduction
- Quality Overall Summary
- Nonclinical Overview
- Clinical Overview
- Nonclinical Written and Tabulated Summaries
- Clinical Summary

The organisation of these summaries is described in Guidelines for M4Q, M4S, and M4E.

¹ The first edition of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* was conceived by the Vancouver Group and was published in 1979.

Module 3. Quality

Information on Quality should be presented in the structured format described in Guideline M4Q.

Module 4. Nonclinical Study Reports

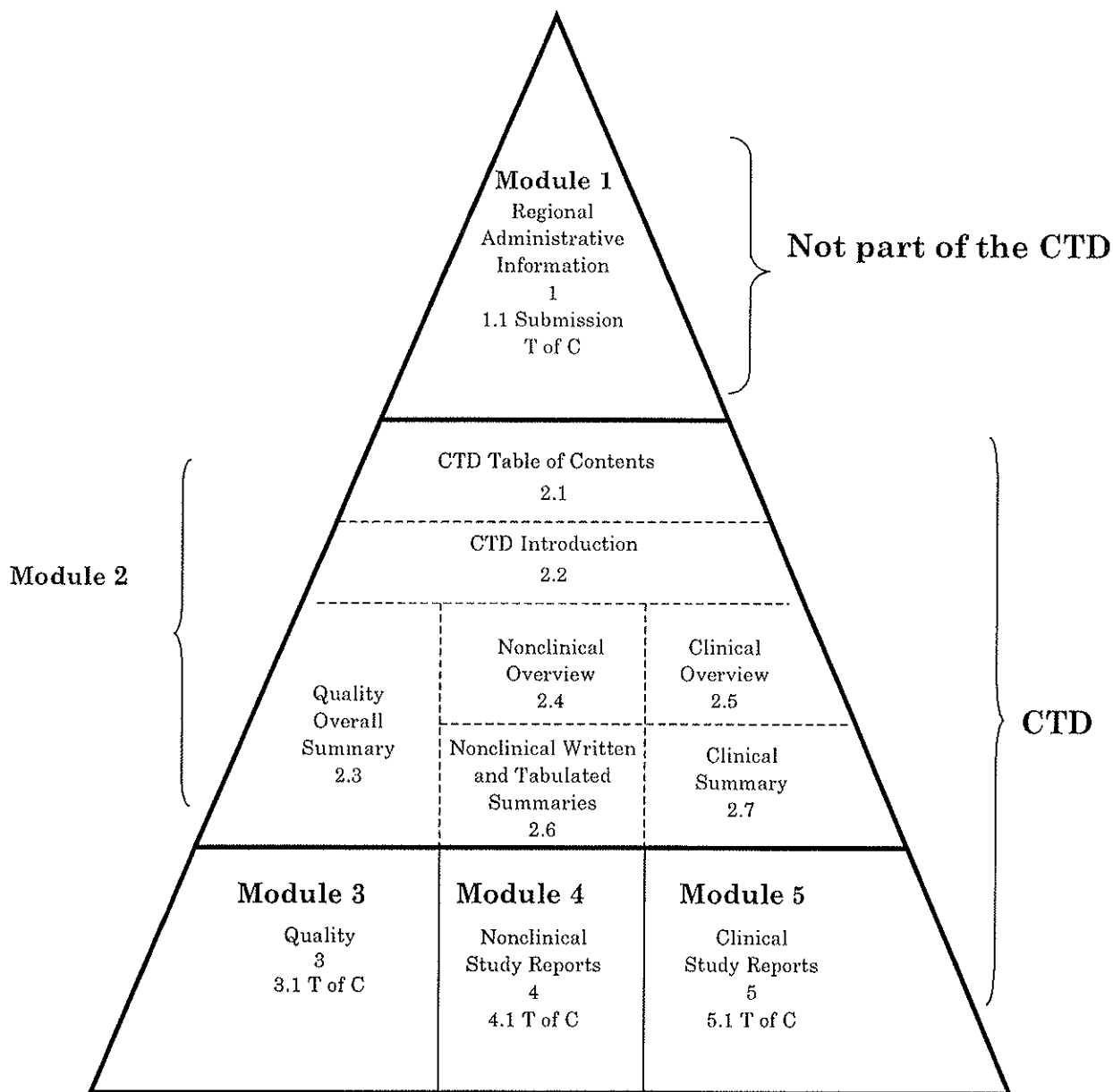
The nonclinical study reports should be presented in the order described in Guideline M4S.

Module 5. Clinical Study Reports

The human study reports and related information should be presented in the order described in Guideline M4E.

The overall organisation of the Common Technical Document is presented on the following pages.

**Diagrammatic Representation of the Organization of the ICH CTD
Common Technical Document**



ORGANISATION OF THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

Module 1: Administrative Information and Prescribing Information

- 1.1 Table of Contents of the Submission Including Module 1
- 1.2 Documents Specific to Each Region (for example, application forms, prescribing information)

Module 2: Common Technical Document Summaries

- 2.1 Common Technical Document Table of Contents (Modules 2-5)
- 2.2 CTD Introduction
- 2.3 Quality Overall Summary
- 2.4 Nonclinical Overview
- 2.5 Clinical Overview
- 2.6 Nonclinical Written and Tabulated Summaries
 - Pharmacology
 - Pharmacokinetics
 - Toxicology
- 2.7 Clinical Summary
 - Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods
 - Clinical Pharmacology Studies
 - Clinical Efficacy
 - Clinical Safety
 - Literature References
 - Synopses of Individual Studies

Module 3: Quality

- 3.1 Table of Contents of Module 3
- 3.2 Body of Data
- 3.3 Literature References

Module 4: Nonclinical Study Reports

- 4.1 Table of Contents of Module 4
- 4.2 Study Reports
- 4.3 Literature References

Module 5: Clinical Study Reports

- 5.1 Table of Contents of Module 5
- 5.2 Tabular Listing of All Clinical Studies
- 5.3 Clinical Study Reports
- 5.4 Literature References

ANNEX : Granularity Document

The CTD specifies many section headings and numbers. Could guidance be provided for all modules on headings in relation to document location and the section headings within those documents? Could guidance also be provided on where in the CTD and eCTD multiple documents can be located in the hierarchy?

As a consequence of this definition could guidance be given on how documents should be paginated and on what the module Table of Contents should therefore include?

Definition of a Document

A document is defined for a paper submission as a set of pages, numbered sequentially and divided from other documents by a tab (see Document Pagination and Segregation section of this Annex). A document can be equated to a file for an electronic submission. The granularity of the paper and electronic submissions should be equivalent, although if a paper submission is updated to be an electronic submission, some changes in granularity could be introduced to facilitate on-going lifecycle management. In an electronic submission, a new file starts at the same point at which in a paper submission, a tab divides the documents.

In deciding whether one or more documents or files are appropriate, it should be considered that once a particular approach has been adopted, the same approach should be used throughout the life of the dossier since it is the intention that replacement documents/files be provided when information is changed.

The following tables describe the levels in the CTD/eCTD hierarchy at which documents/files should be placed and whether single or multiple documents are appropriate at each point. This describes all sections of a CTD/eCTD but for individual submissions all sections might not be applicable.

Module 2

Module 2	2.1	The TOC is only called for in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD		
	2.1.1	Introduction		
	2.2	2.2.1	2.2.1.1	
		2.2.2	2.2.2.1	
		2.2.3	2.2.3.1	
		2.2.4	2.2.4.1	
		2.2.5	2.2.5.1	
		2.2.6	2.2.6.1	
		2.2.7	2.2.7.1	
		2.2.8	2.2.8.1	
		2.2.9	2.2.9.1	
		2.2.10	2.2.10.1	
	2.3	2.3.1	2.3.1.1	
		2.3.2	2.3.2.1	
		2.3.3	2.3.3.1	
		2.3.4	2.3.4.1	
		2.3.5	2.3.5.1	
		2.3.6	2.3.6.1	
	2.4	2.4.1	2.4.1.1	
		2.4.2	2.4.2.1	
		2.4.3	2.4.3.1	
		2.4.4	2.4.4.1	
		2.4.5	2.4.5.1	
		2.4.6	2.4.6.1	
		2.4.7	2.4.7.1	
		2.4.8	2.4.8.1	
		2.4.9	2.4.9.1	
2.4.10		2.4.10.1		
2.5	2.5.1	2.5.1.1		
	2.5.2	2.5.2.1		
	2.5.3	2.5.3.1		
	2.5.4	2.5.4.1		
	2.5.5	2.5.5.1		
	2.5.6	2.5.6.1		
2.6	2.6.1	2.6.1.1		
	2.6.2	2.6.2.1		
	2.6.3	2.6.3.1		
	2.6.4	2.6.4.1		
	2.6.5	2.6.5.1		
	2.6.6	2.6.6.1		
	2.6.7	2.6.7.1		
	2.6.8	2.6.8.1		
	2.6.9	2.6.9.1		
	2.6.10	2.6.10.1		
2.7	2.7.1	2.7.1.1		
	2.7.2	2.7.2.1		
	2.7.3	2.7.3.1		
	2.7.4	2.7.4.1		
	2.7.5	2.7.5.1		
	2.7.6	2.7.6.1		

Key
Documents rolled up to this level are not considered appropriate
Some documents may be submitted at this level

Note 1 : Optionality of granularity for the Quality Overall Summary is provided in order to accommodate different levels of complexity of products. The applicant can choose the level at which the QOS is managed.

Note 2 : One document should be submitted for each drug substance

Note 3 : For a drug product supplied with reconstitution diluent(s), the information on the diluent(s) should be provided in a separate part "P" document

Note 4 : One document for each indication should be submitted, although closely related indications can be within a single document

Module 3

Module 3 ^{Note 1}	3.2	3.2.S ^{Note 2}	The TOC is only called for in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD		
			3.2.S.1	3.2.S.1.1	
				3.2.S.1.2	
				3.2.S.1.3	
			3.2.S.2	3.2.S.2.1	
				3.2.S.2.2	
				3.2.S.2.3	
				3.2.S.2.4	
				3.2.S.2.5	
				3.2.S.2.6	
			3.2.S.3	3.2.S.3.1	
				3.2.S.3.2	
			3.2.S.4	3.2.S.4.1	
				3.2.S.4.2	
				3.2.S.4.3	
				3.2.S.4.4	
				3.2.S.4.5	
			3.2.S.5		
			3.2.S.6		
			3.2.S.7	3.2.S.7.1	
				3.2.S.7.2	
				3.2.S.7.3	
			3.2.P ^{Note 3}	3.2.P.1	
				3.2.P.2	3.2.P.2.1 ^{Note 4}
					3.2.P.2.2 ^{Note 4}
					3.2.P.2.3
					3.2.P.2.4
					3.2.P.2.5
					3.2.P.2.6
				3.2.P.3	3.2.P.3.1
					3.2.P.3.2
					3.2.P.3.3
					3.2.P.3.4
		3.2.P.3.5			
		3.2.P.4		3.2.P.4.1	
				3.2.P.4.2	
				3.2.P.4.3	
				3.2.P.4.4	
				3.2.P.4.5	
				3.2.P.4.6	
		3.2.P.5		3.2.P.5.1	
				3.2.P.5.2	
				3.2.P.5.3	
			3.2.P.5.4		

				3.2.P.5.8
			3.2.P.6	
			3.2.P.7	
				3.2.P.8.1
				3.2.P.8.2
				3.2.P.8.3
		3.2.A	3.2.A.1	
			3.2.A.2	
			3.2.A.3	
			Note 5	
		One file per reference ^(Note 6)		

Key
Documents rolled up to this level are not considered appropriate
One or multiple documents can be submitted at this level

Note 1 : In choosing the level of granularity for this Module, the applicant should consider that, when relevant information is changed at any point in the product's lifecycle, replacements of complete documents/files should be provided in the CTD and eCTD.

Note 2 : For a drug product containing more than one drug substance, the information requested for part "S" should be provided in its entirety for each drug substance.

Note 3 : For a drug product supplied with reconstitution diluent(s), the information on the diluent(s) should be provided in a separate part "P", as appropriate.

Note 4 : The lower level of headings included in CTD-Q at this point are unlikely to be individual documents or files.

Note 5 : Refer to regional guidances.

Note 6 : Literature References should be listed in the tables of contents.

Module 4

Module 4	4.1	The TOC is only called for in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD				
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.1.2	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.1.3	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.1.4	Studies <small>Note 1</small>		
		4.2.2	4.2.2.1	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.2.2	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.2.3	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.2.4	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.2.5	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.2.6	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.2.7	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.3	4.2.3.1	Studies <small>Note 1</small>	
		Studies <small>Note 1</small>				
		4.2.3.3		4.2.3.3.1	Studies <small>Note 1</small>	
				4.2.3.3.2	Studies <small>Note 1</small>	
		4.2.3.4		4.2.3.4.1	Studies <small>Note 1</small>	
				4.2.3.4.2	Studies <small>Note 1</small>	
				4.2.3.4.3	Studies <small>Note 1</small>	
		4.2.3.5		4.2.3.5.1	Studies <small>Note 1</small>	
				4.2.3.5.2	Studies <small>Note 1</small>	
				4.2.3.5.3	Studies <small>Note 1</small>	
				4.2.3.5.4	Studies <small>Note 1</small>	
		4.2.3.6		Studies <small>Note 1</small>		
		4.2.3.7	4.2.3.7.1	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.3.7.2	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.3.7.3	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.3.7.4	Studies <small>Note 1</small>		
			4.2.3.7.5	Studies <small>Note 1</small>		
	4.2.3.7.6		Studies <small>Note 1</small>			
	4.2.3.7.7		Studies <small>Note 1</small>			
	4.3	One file per reference <small>Note 2</small>				

Key
Documents rolled up to this level are not considered appropriate
One or multiple documents can be submitted at this level

Note 1 : Typically, a single document should be provided for each study report included in Module 4. However, where the study report is large, (e.g., a carcinogenicity study), the applicant can choose to submit the report as more than one document. In this case, the text portion of the report should be one document and the appendices can be one or more documents. In choosing the level of granularity for these reports, the applicant should consider that, when relevant information is changed at any point in the product's lifecycle, replacements of complete documents/files should be provided.

Note 2 : Literature References should be listed in the tables of contents.

Module 5

Module 5	5.1	The TOC is only called for in the paper version of the CTD; there is no entry needed for the eCTD		
	5.2			
	5.3	5.3.1	5.3.1.1	Studies ^{Note 1}
			5.3.1.2	Studies ^{Note 1}
			5.3.1.3	Studies ^{Note 1}
			5.3.1.4	Studies ^{Note 1}
		5.3.2	5.3.2.1	Studies ^{Note 1}
			5.3.2.2	Studies ^{Note 1}
			5.3.2.3	Studies ^{Note 1}
		5.3.3	5.3.3.1	Studies ^{Note 1}
			5.3.3.2	Studies ^{Note 1}
			5.3.3.3	Studies ^{Note 1}
			5.3.3.4	Studies ^{Note 1}
			5.3.3.5	Studies ^{Note 1}
		5.3.4	5.3.4.1	Studies ^{Note 1}
			5.3.4.2	Studies ^{Note 1}
		5.3.5 ^{Note 2}	5.3.5.1	Studies ^{Note 1}
			5.3.5.2	Studies ^{Note 1}
			5.3.5.3	Studies ^{Note 1}
	5.3.5.4		Studies ^{Note 1}	
	5.3.6			
	5.3.7	Studies ^{Note 3}		
	5.4	One file per reference ^{Note 2}		

Key
Documents rolled up to this level are not considered appropriate
One document can be provided at this level
One or multiple documents can be submitted at this level

Note 1 : The applicants should ordinarily provide the study reports as multiple documents (a synopsis, a main body of the study report and appropriate appendices). Appendices should be organized in accordance with the ICH E3 guideline, which describes the content and format of the clinical study report. In choosing the level of granularity for reports the applicant should consider that, when relevant information is changed at any point in the product's lifecycle, replacements of complete documents/files should be provided.

Note 2 : For applications in support of more than one indication, this section should be repeated for each indication.

Note 3 : Literature References should be listed in the tables of content.

Document Pagination and Segregation

Every document should be numbered starting at page one, except for individual literature references, where the existing journal page numbering is considered sufficient. Applicants need not display the number as '1 of n' where n is the total number of pages in the document.

Additionally, all pages of a document should include a unique header or footer that briefly identifies its subject matter. In a paper-based drug submission, a similar identifier should be used on a tab that precedes the document, to facilitate finding that document within the dossier. An abbreviation of the full section number and title can be used.

If a section contains more than one document, a specific Table of Contents for that section can be included to identify the chronology and titles of the documents contained therein, e.g.

- Tab with “3.2.S.4.2 Analytical Procedures”
 - Table of Contents, listing the title of Procedure A, Procedure B, Procedure C
- Tab with “3.2.S.4.2 “Procedure A”;
 - Procedure A (i.e. document, page 1-n)
- Tab with “3.2.S.4.2 “Procedure B”;
 - Procedure B (i.e. document, page 1-n)
- Tab with “3.2.S.4.2 “Procedure C”;
 - Procedure C (i.e. document, page 1-n)

If a section contains only a single document (e.g. 3.2.S.1.1 Nomenclature), only a tab identified by “3.2.S.1.1 Nomenclature” should precede the document.

Section Numbering within Documents

In order to avoid 5th, 6th etc. level subheading numbering (e.g. 2.6.6.3.2.1) within a document, the applicant can use a shortened numbering string. In this case, the document number and the name (e.g. 2.6.6 Toxicology Written Summary) should appear in page headers or footers and then section numbering within the document can be used, for example, 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2 etc. Use of the full numbering string (e.g. 2.6.6.3.2.1) is also considered acceptable.

Table of Contents Formatting

Module 2

The 2.1 CTD Table of Contents should go down to the third (e.g. 2.3.S) or fourth (e.g. 2.3.S.1) level, depending on how a document is defined for the Quality Overall Summary. (See **Definition of a document for Module 2.**)

Module 3

The Table of Contents provided under 3.1 should cover the high-level section numbering, the associated section heading and the Volume number in the order that they appear in the drug submission. This Table of Contents would be used to identify the contents of Module 3 as defined in the M4Q guideline. It should go down to the fifth level only (e.g. 3.2.P.2.1). Note that additional subsections and subheadings are defined in the M4Q guideline beyond this level (e.g. under 3.2.P.2) and this formatting should be used within the dossier, despite not being included in the 3.1 Table of Contents. The lower level Table of Contents described under **Document Pagination and Segregation** should be excluded from the 3.1 Table of Contents.

At the applicant's discretion, a Table of Contents can also be included for a particular section that contains multiple documents, in order to identify the chronology and the

document subject matter. If there is a desire to introduce additional headers or subsection numbering beyond those which are defined in the M4Q guideline, these should only be included within a document and should be created neither as a separate document nor as a new subsection. In this case, a specific Table of Contents for that document can be included to identify the chronology and titles of the subsections contained therein. These documents and subsections should not appear in the 3.1 Table of Contents.

Furthermore, additional attachments or appendices should not be incorporated into this formatting, except as a document under a section where multiple documents might be provided. In this case, a cross-reference should be made within the relevant section to the attached or appended document. If there is a desire to append or attach additional information to a section that is comprised of only one document, this information should be incorporated within that document.

All Table of Contents title entries should either correspond to heading names and section numbering as defined in the M4Q guideline or to identifiers appearing on tabs (for a paper-based drug submission only), preferably by their full title, which should easily identify any abbreviated title that might be used on the corresponding tab. The Table of Contents should not specify any page numbers.

Literature References should be listed in a Table of Contents specific for this section.

Module 4

The Table of Contents for Module 4 should include all of the numerical items listed in the CTD guideline in order to identify all of the important components of the application (for example, 4.2.3.5.1 Fertility and early embryonic development) and should continue down to at least the level of the study report. Thus each study report should be identified in the table of contents. The sections of a study report could be identified in the Module 4 Table of Contents of the dossier or only in the Table of Contents of the individual study report.

Illustration of part of the Module 4 Table of Contents

4.2.3.2 Repeat-Dose Toxicity

Study aa-aaa: 30 day repeat dose toxicity study with Drug C in rat

Study bb-bbb: 6 month repeat dose toxicity study with Drug C in rat

Study cc-ccc: 30 day repeat dose toxicity study with Drug C in dog

Study dd-ddd: 6 month repeat dose toxicity study with Drug C in dog

4.2.3.3 Genotoxicity

4.2.3.3.1 In vitro

Study ee-eee: Ames test with Drug C

etc.

Module 5

The Table of Contents for Module 5 should include all of the numerical items listed in the CTD guideline in order to identify all of the important components of the application (for example, 5.3.5.1.1 Placebo Controlled Trials) and should continue down to at least the level of the clinical study report. Thus each clinical study report should be identified in the table of contents. The sections of a clinical study report (E3) could be identified in the Module 5 Table of Contents of the dossier or only in the Table of Contents of the individual clinical study report.

Illustration of part of the Module 5 Table of Contents

5.3.5 Indication Z - Reports of Efficacy and Safety Studies

5.3.5.1 Indication Z - Study Reports of Controlled Clinical Trials Pertinent to the Claimed Indication

5.3.5.1.1 Indication Z - Placebo Controlled Trials

Study xx-xxx: A double blind, placebo-controlled trial of Drug A in Indication Z

Study yy-yyy: A double blind.....

5.3.5.1.2 Indication Z - Active Controlled Trials

Study zz-zzz: A double blind, active controlled trial of Drug A vs. Drug C in Indication Z

5.3.5 Indication Q - Reports of Efficacy and Safety Studies

5.3.5.1 Indication Q - Study Reports of Controlled Clinical Trials Pertinent to the Claimed Indication

etc.

Annexe 10 : lettre d'accès au DMF

September 24, 2003

Drug Master File Staff
Food & Drug Administration
12229 Wilkins Avenue
Rockville, Maryland 20852

Re: Drug Master File

Dear Sir or Madam:

We are advised that [redacted] will be submitting, a New Drug Application, an Abbreviated New Drug Application or an Investigational New Drug Application. In this regard, they are proposing the use of our product designated as [redacted], produced using good manufacturing practices as specified in §174.5 of Title 21 of the Code of Federal Regulations.

We have data on file concerning this product in a Type III Confidential Food and Drug Administration Drug Master File (DMF) [redacted].

We hereby authorize the Food and Drug Administration to make reference to the data we have supplied in this DMF in connection with any [redacted] New Drug Application or supplements thereto for [redacted]. Of course, it is requested that the data be maintained as confidential to the Food and Drug Administration as set forth in Section 314.430 dealing with the confidentiality of data in New Drug Applications and Abbreviated New Drug Applications and FDA's Public Information Regulations set forth in 21 C.F.R. Part 20.

The above product is manufactured in accordance with the processes detailed in DMF [redacted] and complies with Current Good Manufacturing Procedures.

[redacted] will comply with the statements made in this submission.

We thank you for your attention to this matter.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE :	19
L'AUTORITE DE SANTE AMERICAINE :	
<i>LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)</i>	
1 LA FDA ET LES INSTITUTIONS AMERICAINES	20
<i>1.1 Introduction</i>	20
<i>1.2 Les institutions fédérales</i>	20
1.2.1 Le président des Etats-Unis : chef de l'exécutif	20
1.2.2 Le Congrès : détenteur du pouvoir législatif	21
1.2.3 La Cour Suprême : sommet de la hiérarchie judiciaire	22
1.2.4 Le ministère américain de la santé	22
2 HISTORIQUE DE LA REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS	23
3 RÔLE DE LA FDA	26
4 ORGANISATION DE LA FDA	27
<i>4.1 Généralités</i>	27
<i>4.2 Office of Commissioner (OC)</i>	28
<i>4.3 Center for Drug Evaluation and Research (CDER)</i>	28
4.3.1 Généralités	28
4.3.2 Mission	29
4.3.3 Organisation	30

5	DOCUMENTATION DE LA FDA	37
5.1	<i>Code of Federal Regulations (CFR)</i>	37
5.1.1	Généralités	37
5.1.2	Règles de nomenclature	37
5.1.3	Réglementation fédérale concernant l'enregistrement des médicaments éthiques	38
5.2	<i>Les recommandations de la FDA</i>	38
5.3	<i>Les Good Manufacturing Practice , Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice (GMP, GLC, GCP)</i>	39

DEUXIEME PARTIE : **40**

L'INVESTIGATIONAL NEW DRUG

ET

LE NEW DRUG APPLICATION

1	GENERALITES	41
1.1	<i>Les études pré-cliniques</i>	41
1.2	<i>Les études cliniques</i>	42
1.2.1	Etude de phase I	42
1.2.2	Etude de phase II	43
1.2.3	Etude de phase III	43
1.2.4	Etude de phase IV	43
2	IND	44
2.1	<i>Définition</i>	44
2.2	<i>Contenu et format</i>	44
2.3	<i>Amendement de l'IND</i>	47
2.3.1	Nouveau protocole	47
2.3.2	Modification d'un protocole	48
2.3.3	Supplément d'information	48
2.4	<i>Rapport annuel (Annual report)</i>	48
2.5	<i>Procédure d'évaluation</i>	49
2.5.1	Evaluation du dossier par la FDA	51
2.5.2	Le chef de projet	51
2.5.3	Début ou rejet de l'essai clinique (<i>Clinical Hold Decision</i>)	51
2.5.4	Communication des causes de rejet de l'essai clinique (<i>Notify Sponsor</i>)	52
2.5.5	Informations à l'industriel des manques (<i>Sponsor Notified of Deficiencies</i>)	53

2.5.6	Réunions avec l'industriel (<i>Meetings with sponsor</i>)	53
3	NDA	53
3.1	<i>Définition</i>	53
3.2	<i>Classification</i>	53
3.3	<i>Contenu et format</i>	54
3.4	<i>Procédure d'évaluation</i>	56
3.4.1	Recevabilité du dossier	57
3.4.2	Lettre de refus du dossier (<i>Refuse to File Letter Issued</i>)	57
3.4.3	Evaluation scientifique du dossier par la FDA (<i>Reviews complete and acceptable</i>)	58
3.4.4	Insuffisances facilement corrigeables	59
3.4.5	Amendements (<i>Additional Informations</i>)	59
3.4.6	Réunions de comités d'experts (<i>Advisory Committees</i>)	59
3.4.7	Réunions avec l'industriel (<i>Meetings with sponsor</i>)	61
3.4.8	Evaluation du labelling (<i>Labelling Review</i>)	61
3.4.9	Evaluation du labelling par l'industriel (<i>Sponsor Revises</i>)	62
3.4.10	Inspections du (des) site(s) de fabrication et du (des) centre(s) d'essai clinique (<i>Inspection Acceptables</i>)	62
3.4.11	Réunion de fin d'évaluation (<i>End of Review Conference</i>)	63
3.5	<i>Cas particulier de procédures d'enregistrement</i>	64
3.5.1	Développement/ évaluation accélérée (<i>Accelerated Development / review ou Fast Track Designation</i>)	64
3.5.2	<i>Parallel Track</i>	65
3.5.3	<i>Treatment IND</i>	65
3.6	<i>Sous partie E (Subpart E)</i>	65
4	CONSULTATION ENTRE LES COMPAGNIES ET LA FDA	66
4.1	<i>Les types de réunions</i>	66
4.1.1	Les réunions de type A	66
4.1.2	Les réunions de type B	67
4.1.3	Les réunions de type C	69
4.2	<i>Procédure de demande de réunions</i>	69
4.3	<i>Dossier d'information</i>	70
4.4	<i>Conduite de réunions</i>	71

TROISIEME PARTIE :	72
ETUDE DE CAS :	
ENREGISTREMENT DE C[®] AUX ETATS-UNIS	
1 GENERALITES	73
1.1 <i>Pourquoi un enregistrement aux Etats Unis ?</i>	73
1.2 <i>Mise en place d'une équipe projet et d'un chef de projet</i>	73
1.3 <i>Mise en place d'une équipe américaine</i>	74
2 PREPARATION DE LA SOUMISSION DE L'IND ET DU NDA	75
2.1 <i>Préparation et soumission de l'IND</i>	75
2.2 <i>Préparation et soumission du NDA</i>	76
3 DEROULEMENT DE LA PROCEDURE D'EVALUATION DU DOSSIER D'IND	76
3.1 <i>Evaluation du dossier par la FDA</i>	76
3.2 <i>Amendements</i>	77
3.3 <i>Rapport annuel (Annual report)</i>	77
4 DEROULEMENT DE LA PROCEDURE D'EVALUATION DU DOSSIER DE NDA	78
4.1 <i>Recevabilité du dossier</i>	78
4.2 <i>Evaluation du dossier par la FDA</i>	78
4.3 <i>Inspections de Pre-NDA (Pre-NDA Inspections)</i>	79
4.4 <i>Réunions de comités d'experts (Advisory Committee)</i>	79
4.5 <i>Lettre de non approbation (Non Approvable Letter)</i>	80
4.6 <i>Réunions avec l'industriels (Meetings with sponsor)</i>	80
4.7 <i>Mise en place d'un plan d'action en interne</i>	80
4.8 <i>Amendements</i>	81
4.9 <i>Evaluation du labelling (Labelling review)</i>	82
4.10 <i>Lettre d'approbation (Approval Letter)</i>	82
5 CONCLUSION	82

CONCLUSION	83
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	85
ANNEXES	88

Certains termes anglais sont consacrés par l'usage et nous ne les avons pas traduits.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 321

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

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

GUERARD (Amélie). – Procédure d'enregistrement des médicaments aux Etats-Unis. – (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2005).

RESUME :

Afin de mettre sur le marché américain un médicament, les laboratoires pharmaceutiques doivent franchir de nombreux jalons et obstacles réglementaires.

L'objet de cette thèse est de décrire les différentes étapes de la procédure d'enregistrement des médicaments éthiques humains aux Etats-Unis.

Cet enregistrement est supervisé par l'autorité de santé américaine : la *Food and Drug Administration* (FDA) en charge de la sécurité sanitaire des produits de grande consommation.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) aux Etats-Unis se traduit par :

- un dépôt d' *Investigational New Drug* : IND au cours du développement, pour des essais cliniques chez l'homme uniquement réalisés aux Etats-Unis.
- la soumission d'un *New Drug Application* : NDA en fin de développement et quel que soit le lieu de la réalisation des essais cliniques.

Enfin, tout au long de la procédure, de nombreux échanges ont lieu entre la FDA et les laboratoires pharmaceutiques.

MOTS CLES :

Enregistrement
Etats-Unis
Food and Drug Administration
Investigational New Drug
New Drug Application

JURY :

Président : Madame le Professeur Dominique CHULIA
Juges : Madame Cécile PASCARETTI
Madame Marylène VIANA