

II

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

CONSEIL

DIRECTIVE DU CONSEIL

du 20 mai 1975

relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques

(75/318/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

vu la proposition de la Commission,

considérant qu'il importe, d'une part, de poursuivre le rapprochement amorcé par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, et, d'autre part, d'assurer l'application des principes posés par cette directive ;

considérant que, d'une part, parmi les disparités qui subsistent, celles qui concernent le contrôle des spécialités pharmaceutiques présentent une importance primordiale et que, d'autre part, l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive précitée prévoit la présentation de renseignements et documents concernant les résultats d'essais effectués sur la spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ;

considérant que des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les spécialités pharmaceutiques, qui sont un moyen efficace pour le contrôle de celles-ci et, partant, pour la sauvegarde de la santé publique, sont de nature à faciliter la circulation des

spécialités pharmaceutiques s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais, la constitution des dossiers et l'instruction des demandes ;

considérant que l'adoption des mêmes normes et protocoles par tous les États membres permettra aux autorités compétentes de se prononcer sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs, et contribuera par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation ;

considérant que les essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont étroitement liés aux points 3, 4, 6 et 7 du même alinéa et qu'il est donc nécessaire de préciser également les données qui devront être fournies en vertu de ces points ;

considérant que c'est la qualité des essais qui est essentielle ; que, dès lors, les essais effectués conformément aux présentes dispositions doivent être pris en considération quels que soient la nationalité des experts qui y procèdent et le pays où ils sont effectués ;

considérant que les notions de « nocivité » et d'« effet thérapeutique » visées à l'article 5 de la directive 65/65/CEE ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination de la spé-

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

cialité pharmaceutique ; que les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent faire ressortir l'aspect favorable de la balance entre l'efficacité et les risques potentiels ; que, dans la négative, la demande doit être rejetée ;

considérant que l'appréciation de la nocivité et de l'effet thérapeutique peut évoluer à la suite de nouvelles découvertes, et que les normes et protocoles devront être adaptés périodiquement au progrès scientifique,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE :

Article premier

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 3, 4, 6, 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, soient présentés par les intéressés, conformément à l'annexe de la présente directive.

Au cas où, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 sous a) ou b) de la directive précitée, une documentation bibliographique est présentée, la présente directive est applicable par analogie.

Article 2

Les États membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes examinent les renseignements et documents présentés à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux critères de l'annexe de la présente directive, sans préjudice des dispositions d'autres directives concernant les spécialités pharmaceutiques.

Article 3

Les États membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois suivant sa notification et en informent immédiatement la Commission.

Les États membres veillent à communiquer à la Commission les textes des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 20 mai 1975.

Par le Conseil

Le président

R. RYAN

ANNEXE

PREMIÈRE PARTIE

ESSAIS PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES

A. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DES COMPOSANTS

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

1. Par « composition qualitative » de tous les composants de la spécialité, il faut entendre la désignation ou la description :

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

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture.

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

- pour les produits figurant à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des États membres, obligatoirement la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée ;
- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles ;

- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro « E » qui leur sera affecté dans une future directive du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur coloration.

3. Pour donner la « composition quantitative » de tous les composants actifs de la spécialité, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités internationales, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations injectables, par le poids de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable,
- pour les spécialités devant être administrées par gouttes, par le poids de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à une prise moyenne,
- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par le poids de chaque principe actif par mesure.

Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leurs poids global et, si nécessaire ou significatif, par le poids de la ou des fractions actives de la molécule (par exemple, pour le palmitate de chloramphénicol sont précisés le poids de l'ester et le poids de chloramphénicol correspondants).

Les unités biologiques de produits non chimiquement définis, pour lesquelles n'existe pas de documentation bibliographique suffisante, sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

B. DESCRIPTION DU MODE DE PRÉPARATION

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

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutiques n'ont pas pu provoquer l'altération des composants,
- en cas de fabrication en continu tous renseignements sur les garanties d'homogénéité de la préparation terminée,
- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite ; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication,
- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité de la spécialité.

C. CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES

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

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

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

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

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

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

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée de l'un des États membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication du taux maximal

admissible et il doit être proposé une méthode de recherche appropriée.

La référence à l'une quelconque des pharmacopées des pays tiers peut être autorisée si la substance n'est décrite ni dans la pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée nationale concernée ; dans ce cas, la monographie utilisée est alors produite, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences d'une future directive du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur coloration.

Pour les essais de routine de chaque lot de matière première, seule la partie de la pharmacopée relative aux contrôles (pureté et dosage) est obligatoire, les caractères d'identité n'étant pas tous nécessairement vérifiés dans la mesure où ceux qui ont été retenus permettent une caractérisation sans équivoque. La référence à la monographie de la pharmacopée, évoquée à l'alinéa ci-dessus, est alors accompagnée de précisions à ce sujet.

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

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

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

- a) *la dénomination de la substance*, répondant aux exigences du paragraphe A point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;
- b) *la description de la substance* conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la pharmacopée européenne, est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu ; celle-ci doit alors être accompagnée de l'indication sommaire du mode de fabrication synthétique ; en ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets ;
- c) *les moyens d'identification* peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit, et en essais devant être pratiqués de routine ;
- d) *les essais de pureté* sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité de la spécialité ou perturber les résultats analytiques ;

- e) *la ou les techniques de dosage* sont détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes ; le matériel particulier qui pourrait être employé fait l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui et la formule des réactifs de laboratoire est, si nécessaire, complétée par le mode de préparation.

L'écart type de la méthode, sa fidélité et les limites d'acceptation des résultats sont précisés et, éventuellement, justifiés.

En ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique ou biologique des principaux constituants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage ;

- f) *les éventuelles précautions particulières de détention* ainsi que, si nécessaire, les *délais de conservation* de la matière première sont présentés.

D. CONTRÔLES SUR LES PRODUITS INTERMÉDIAIRES DE LA FABRICATION

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

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

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

E. CONTRÔLES DU PRODUIT FINI

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

1. Caractères généraux des diverses formes pharmaceutiques

Certains contrôles des caractères généraux, pouvant être effectués en cours de fabrication, figurent obligatoirement parmi les essais du produit fini.

À titre indicatif et sous réserve des éventuelles prescriptions de la pharmacopée européenne ou des pharmacopées nationales des États membres, les caractères généraux qui doivent être vérifiés pour diverses formes pharmaceutiques sont mentionnés au point 5.

Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques tels que limpidité, couleur, saveur, sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, les normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'exposé de la technique analytique du produit fini décrit, avec suffisamment de précisions pour qu'elles soient directement reproductibles, les méthodes utilisées pour l'identification et le dosage du ou des principes actifs, soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Dans tous les cas, les méthodes doivent correspondre à l'état d'avancement du progrès scientifique et fournir des précisions et justifications quant aux écarts type, à la fidélité de la méthode analytique et aux écarts maximaux tolérables.

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

Un titrage d'activité biologique est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit.

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

3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

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

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste qui sera annexée à une future directive du Conseil relative au rapprochement des législations des États membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux spécialités pharmaceutiques en vue de leur coloration.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur les constituants de l'excipient relevant de la réglementation des substances toxiques ou qui sont utilisés comme conservateurs ; par ailleurs, font l'objet d'un dosage ceux qui sont susceptibles d'avoir une action sur les fonctions organiques.

4. Essais d'innocuité

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

5. Caractères généraux devant être systématiquement vérifiés sur les produits finis selon la forme pharmaceutique qu'ils présentent

Les exigences ci-après sont mentionnées à titre indicatif et sous réserve des éventuelles prescriptions de la pharmacopée européenne ou des pharmacopées nationales des États membres ; par exemple, le contrôle microbiologique des préparations administrées par voie orale sera effectué en fonction des prescriptions de la pharmacopée européenne.

Comprimés et pilules : couleur, poids et écarts de poids unitaire tolérés ; si nécessaire, temps de désagrégation avec méthode de détermination.

Comprimés enrobés : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination ; poids des comprimés terminés ; poids du noyau et écarts de poids unitaire tolérés.

Capsules et gélules : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination ; aspect et poids du contenu avec écarts de poids unitaire tolérés.

Préparations acido-résistantes (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, temps de résistance en milieu gastrique artificiel, avec méthode de détermination ; temps de désagrégation en milieu intestinal artificiel, avec méthode de détermination.

Préparations à enrobage protecteur particulier (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, vérification de l'efficacité de l'enrobage en vue d'aboutir au but recherché.

Préparations à libération progressive du principe actif : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, exigences concernant la libération progressive avec méthode de détermination.

Cachets, paquets et sachets : nature et poids du contenu et écarts de poids unitaire tolérés.

Préparations pour injections : couleur, volume du contenu et écarts tolérés pour ce volume ; pH, limpidité des solutés, taille limite des particules pour les suspensions ; contrôle de la stérilité, avec description de la méthode ; sauf cas particuliers, essai d'apyrogénéicité avec description de la méthode, pour les préparations d'une dose unitaire égale ou supérieure à 10 ml.

Ampoules à contenu solide : quantité de produit par ampoule et limites permises de variation de poids ; essais et exigences de stérilité.

Ampoules buvables : couleur, aspect, volume du contenu et écarts tolérés.

Pommades, crèmes, etc : couleur et consistance ; poids et marges tolérés ; nature du récipient ; contrôle microbiologique dans certains cas.

Suspensions : couleur ; lorsqu'il y a formation d'un dépôt, facilité de remise en suspension.

Émulsions : couleur ; type ; stabilité.

Suppositoires et ovules : couleur, poids et écarts de poids unitaire tolérés ; température de fusion ou temps de désagrégation, avec méthode de détermination.

Aérosols : description du récipient et de la valve, avec précisions sur le débit ; taille limite des particules lorsque le produit est destiné à l'inhalation.

Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires : couleur ; aspect ; contrôle de stérilité avec description de la méthode ; le cas échéant, limpidité ou taille limite des particules pour les suspensions, détermination du pH.

Sirops, solutés, etc. : couleur, aspect.

F. ESSAIS DE STABILITÉ

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

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits toxiques de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation ou de dosage.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, dans des conditions particulières de conservation.

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

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

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

CHAPITRE Ier

CONDUITE DES ESSAIS

A. INTRODUCTION

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

1. les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique ;
2. ses propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'homme. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

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

B. TOXICITÉ

1. Toxicité par administration unique (toxicité « aiguë »)

Par épreuve de toxicité aiguë, on entend l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques qu'il est possible de rencontrer après administration unique de la ou des substances actives contenues dans la spécialité, dans les proportions où lesdites substances sont présentes dans la spécialité elle-même.

Chaque fois que cela sera réalisable, le produit, mis en forme pharmaceutique, sera lui-même soumis à une épreuve de toxicité aiguë.

Cette étude décrit les symptômes observés, y compris les phénomènes locaux, et fournit, pour autant que cela est possible, l'indication de la DL₅₀ avec ses limites de confiance (95 %). La durée de l'observation des animaux

sera précisée par l'expert et elle ne sera pas inférieure à une semaine.

L'épreuve de toxicité aiguë doit être effectuée sur au moins deux espèces de mammifères de souche définie et, normalement, par au moins deux voies d'administration : l'une étant identique ou semblable à celle préconisée pour l'usage humain, l'autre étant une voie susceptible d'assurer la résorption du produit. Cette détermination doit être effectuée sur un nombre égal d'animaux mâles et femelles.

Dans le cas d'associations de principes actifs, l'étude est effectuée de façon à vérifier s'il y a ou non des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

2. Toxicité par administration répétée (toxicité « sub-aiguë » et toxicité « chronique »)

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

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

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

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

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

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs, et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de

celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

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

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

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

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les essais chroniques à long terme peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux. Sont assimilés aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes dispositions des substances qui se sont révélées non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examens contrôlés.

Un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique est considéré comme un principe actif.

C. TOXICITÉ FŒTALE

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

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

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

Les essais en question seront effectués sur au moins deux espèces : le lapin (d'une race sensible à des substances reconnues douées de toxicité fœtale) et le rat ou la souris (en précisant la souche), ou éventuellement une autre espèce animale.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des

résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

D. EXAMEN DE LA FONCTION REPRODUCTRICE

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

E. CANCÉROGÈNESE

Des expérimentations de nature à révéler des effets cancérogènes sont indispensables :

1. pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes ;
2. pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes.

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

F. PHARMACODYNAMIE

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

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

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

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

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont pré-

sentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

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

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

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

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

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

G. PHARMACOCINÉTIQUE

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la répartition, de la biotransformation (ou métabolisme) et de l'élimination.

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

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

Pour les produits doués d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est souhaitable.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les recherches pharmacocinétiques ne sont pas exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient. Sont assimilées aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes normes les substances qui se sont révélées efficaces et non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examens contrôlés.

H. PRODUITS À USAGE TOPIQUE

Dans le cas où une spécialité pharmaceutique est destinée à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions. Uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable, les essais de toxicité par administrations

réitérées par voie générale, les essais de toxicité fœtale et le contrôle de la fonction reproductrice peuvent être éliminés.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité fœtale.

Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être particulièrement soignés et comporter des contrôles histologiques; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au paragraphe E.

CHAPITRE II

PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations toxicologiques et pharmacologiques doit comprendre :

- a) une préface permettant de situer le sujet, accompagnée éventuellement des données bibliographiques utiles;
- b) un plan expérimental détaillé avec la justification de l'absence éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur origine, de leur nombre, et des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (SPF) ou traditionnels;
- c) tous les résultats importants obtenus, favorables et défavorables, les données originales détaillées de façon à permettre leur appréciation critique, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur; à titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant des tracés kymographiques, des microphotographies, etc.;
- d) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité;
- e) une discussion objective des résultats obtenus fournissant des conclusions sur les propriétés toxicologiques et pharmacologiques du produit, sur ses marges de sécurité chez l'animal et ses effets secondaires éventuels, sur les champs d'application, sur les doses actives et les incompatibilités possibles;
- f) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé; la discussion est complétée par des suggestions sur les possibilités de traitement des intoxications aiguës et des effets secondaires éventuels chez l'homme;
- g) un résumé et des références bibliographiques exactes.

TROISIÈME PARTIE

ESSAIS CLINIQUES

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont donnés conformément aux chapitres I^{er} et II.

CHAPITRE I^{er}

CONDUITE DES ESSAIS

1. Les essais cliniques et de thérapie expérimentale doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la présente directive. Le clinicien doit prendre connaissance des conclusions de l'examen pharmacologique et toxicologique, et le demandeur doit fournir au clinicien le rapport complet.
2. Il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent sous forme de *controlled clinical trials* (essais contrôlés). La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un *placebo*.
3. Dans la mesure du possible, mais surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés suivant la méthode *double blind* (double insu).
4. Si, pour déterminer l'effet thérapeutique, des méthodes statistiques doivent être utilisées, les critères adoptés au cours des essais doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

CHAPITRE II

PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

1. Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si la spécialité répond aux critères de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

2. Les résultats des essais doivent être présentés selon la ventilation suivante.

A. RENSEIGNEMENTS DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE
(pharmacologie humaine)

1. Chaque fois que cela est possible, des renseignements doivent être fournis sur les résultats :
 - a) des essais mettant en lumière les effets pharmacologiques ;
 - b) des essais mettant en évidence le mécanisme pharmacodynamique se trouvant à la base de l'effet thérapeutique ;
 - c) des essais mettant en évidence la biotransformation (métabolisme) et les éléments pharmacocinétiques essentiels.

Si ces données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier.

Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais de pharmacologie clinique, les expérimentations toxicologiques et pharmacologiques initiales sur l'animal doivent être reprises et étendues en conséquence.

2. Si la spécialité pharmaceutique est destinée à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées.
3. Si le produit doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.
4. Tous les effets secondaires constatés lors de ces essais doivent être signalés individuellement.

B. RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

1. Renseignements d'ordre individuel — Fiches cliniques

Les renseignements fournis concernant les essais cliniques ou de thérapie expérimentale doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif. En principe, ces essais doivent être effectués dans un établissement de soins.

Le but des essais et les critères d'appréciation, tant positifs que négatifs, doivent être indiqués.

Les renseignements suivants doivent être recueillis pour chaque patient individuellement, par chacun des expérimentateurs qui indique ses nom, adresse, fonctions, titres universitaires et activités hospitalières, et mentionne le lieu où le traitement a été poursuivi :

1. l'identification du patient (par exemple, par la mention du numéro de son dossier médical) ;
2. les critères en fonction desquels le patient a été admis aux essais ;
3. l'âge du patient ;
4. le sexe du patient ;
5. le diagnostic et les indications pour lesquelles le produit a été administré, ainsi que les antécédents du malade ; tout renseignement utile est fourni sur les autres maladies éventuelles du patient ;
6. la posologie et le mode d'administration du produit ;
7. la fréquence d'administration et les précautions prises lors de l'administration ;
8. la durée du traitement et de la période d'observation subséquente ;
9. des précisions sur les médicaments administrés préalablement ou simultanément, c'est-à-dire au cours de l'ensemble de la période d'examen ;
10. le régime alimentaire s'il y a lieu ;
11. tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (radiologiques, électriques tels que électroencéphalogrammes ou électrocardiogrammes, analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles etc.) nécessaires à l'appréciation de la demande ; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication) ;
12. toutes informations sur les effets secondaires constatés, nocifs ou non, ainsi que sur les mesures prises en conséquence ; la relation de cause à effet doit être étudiée avec le même soin que celui qu'on apporte habituellement à l'identification d'un effet thérapeutique ;
13. une conclusion sur chaque cas particulier.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés aux points 1 à 13 font défaut, une justification doit être fournie.

Les renseignements visés ci-dessus doivent être transmis aux autorités compétentes.

Celles-ci peuvent y renoncer en tout ou en partie s'il s'agit d'une documentation très volumineuse ou si d'autres raisons de même ordre le justifient et pour autant, toute-

fois, qu'il n'y ait pas de doute sur le bien-fondé du résumé et des conclusions visés au point 2 ci-après.

Le responsable de la mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique prend toutes les dispositions utiles afin d'assurer que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis, ainsi que la codification permettant d'établir le lien entre ces documents et les patients concernés, soient conservés pendant au moins cinq ans à compter du jour de la transmission du dossier à l'autorité compétente.

2. Résumé et conclusions

1. Les observations cliniques et de thérapie expérimentale mentionnées aux points 1 à 13 du paragraphe 1 doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :
 - a) le nombre des patients traités, avec répartition par sexe ;
 - b) la sélection et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs ;
 - c) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;
 - d) lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle :
 - n'a été soumis à aucune thérapeutique,
 - a reçu un *placebo*,
 - a reçu un médicament à effet connu ;
 - e) la fréquence des effets secondaires constatés ;
 - f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (vieillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération ;
 - g) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.
2. L'expérimentateur doit enfin, dans les conclusions générales de l'expérimentation, se prononcer sur la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'effet thérapeutique du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage.

C. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL

1. Le clinicien doit toujours signaler les observations faites sur :
 - a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage ;

- b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément ;
 - c) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais.
2. Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à la non-nocivité et à l'effet thérapeutique.

CHAPITRE III

INSTRUCTION DE LA DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ D'UNE SPÉCIALITÉ PHARMACEUTIQUE

Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE, les autorités compétentes des États membres se basent sur les principes suivants.

1. La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques ou de thérapie expérimentale portant sur l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.
 2. Des déclarations cliniques sur l'effet thérapeutique et sur la non-nocivité, dans les conditions normales d'emploi d'une spécialité, qui ne sont pas étayées scientifiquement ne peuvent être acceptées comme preuves valables.
3. La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.
 4. La valeur des renseignements concernant l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi d'une spécialité est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs chercheurs compétents et indépendants.
 5. Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi parce que :
 - a) les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets ;
 - b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ;
 - c) des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avec les réserves suivantes :
 - a) la spécialité en question ne doit pouvoir être délivrée que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier ;
 - b) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur la spécialité en question.