II

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

CONSEIL

RECOMMANDATION DU CONSEIL
du 9 février 1987
concernant les essais en vue de la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques

(87/176/CEE)

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté économique européenne,

vu la proposition de la Commission (1),

vu l'avis de l'Assemblée (2),

vu l'avis du Comité économique et social (3),

considérant que le Conseil a, dans sa recommandation 83/571/CEE (4), concernant les essais en vue de la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques, adopté une première série de notes explicatives destinées à prévenir les divergences d'appréciation dans la conduite et l'évaluation des essais de spécialités pharmaceutiques, visés par la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (5), modifiée par la directive 83/570/CEE (6);

considérant que l'adoption de nouvelles notes explicatives, complétant celles annexées à la recommandation 83/571/CEE, contribuera à favoriser la libre circulation des spécialités pharmaceutiques en facilitant la prise en compte, par les États membres, des autorisations de mise sur le marché déjà délivrées par d'autres États membres;

considérant que le comité pharmaceutique et le comité des spécialités pharmaceutiques ont été consultés sur les mesures faisant l'objet de la présente recommandation,

RECOMMANDE AUX ÉTATS MEMBRES:

1) de veiller à ce que les demandeurs d'autorisations de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques respectent, au cours des essais et dans la présentation des résultats, les principes et la méthodologie des notes explicatives figurant aux annexes;

2) d'instruire et d'évaluer, conformément à ces notes explicatives, les demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Fait à Bruxelles, le 9 février 1987.

Par le Conseil
Le président
P. DE KEERSMAEKER

(1) JO n° C 293 du 5. 11. 1984, p. 8.
(2) JO n° C 36 du 17. 2. 1986, p. 152.
(3) JO n° C 160 du 1. 7. 1985, p. 18.
(4) JO n° L 332 du 28. 11. 1983, p. 11.
(5) JO n° L 147 du 9. 6. 1975, p. 1.
(6) JO n° L 332 du 28. 11. 1983, p. 1.

ANNEXE I

TOXICITÉ PAR ADMINISTRATION UNIQUE

Note explicative pour l'application de l'annexe de la directive 75/318/CEE, deuxième partie chapitre 1er lettre B point 1, en vue de l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament

1. INTRODUCTION

La présente note concerne l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques et leur apparition en fonction du temps après administration unique de la substance ou d'une association de substances.

Ces études peuvent fournir des indications sur les effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception d'études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales adéquates.

Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de manière à permettre de déceler les signes de toxicité aiguë et de déterminer les modalités de la mort. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez des espèces appropriées et des informations doivent être données sur le rapport dose/effet; toutefois, un degré élevé de précision n'est pas requis.

Les toxicologues doivent faire preuve de jugement lors de la conception des études, de façon à ce que la quantité maximale d'informations pertinentes soit obtenue à partir d'un minimum d'animaux.

2. SPÉCIFICATION DES PRODUITS

a) **Substance médicamenteuse**

La substance active doit, si possible, avoir le même spectre d'impuretés que le produit à commercialiser. S'il s'avère que la forme d'administration définitive présente des impuretés sensiblement différentes soit en quantité, soit en qualité, de celles du lot expérimental, d'autres mesures devront être prises pour déterminer leur toxicité éventuelle. Il faudra tenir compte des caractéristiques physiques des substances médicamenteuses par rapport au mode d'administration, par exemple la dimension des particules d'un composé destiné à être administré par voie orale.

b) **Produit fini**

Lorsque de grands animaux sont utilisés pour l'étude de toxicité aiguë, il peut être possible d'effectuer une étude avec la présentation pharmaceutique destinée à être mise sur le marché. Il est particulièrement souhaitable de le faire lorsque la présentation pharmaceutique est susceptible d'entraîner des variations importantes de la biodisponibilité du (des) principe(s) actif(s).

c) **Excipients**

Tout excipient nouveau utilisé pour la première fois doit être évalué comme une nouvelle substance active.

d) **Produits contenant une association de substances actives**

Dans le cas d'une association de substances actives, il est nécessaire d'étudier chaque substance active séparément et l'association de substances actives dans les proportions où elles se trouvent dans le produit fini prévu, en vue de vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition de nouveaux effets toxiques. Les déviations par rapport à cette règle dépendront de différences pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques documentées entre les espèces animales étudiées et l'homme.

e) **Produits de dégradation**

Lorsque des produits de dégradation se forment dans les conditions de stockage, il convient de vérifier leur toxicité éventuelle et la meilleure façon de l'évaluer est d'effectuer d'abord une étude de toxicité aiguë.

3. ANIMAUX

a) Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués chez deux espèces au moins de mammifères de souche connue et utiliser un nombre égal d'animaux des deux sexes. Des rongeurs tels que la souris, le rat et le hamster conviennent pour l'étude qualitative des manifestations toxiques et la détermination quantitative de la dose létale approximative. Si

l'on n'observe pas de différence de réaction entre les animaux des deux sexes de la première espèce de rongeur, il suffira d'utiliser des animaux du même sexe dans les autres études de toxicité aiguë. Dans le cas des autres mammifères, les manifestations toxiques devront être observées et consignées en détail pour chaque animal utilisé.

b) Quelle que soit l'espèce ou la souche d'animaux choisie, il est essentiel de fournir les renseignements suivants: âge, sexe, poids, origine, temps de présence dans le laboratoire avant l'essai, animaux classés ou non comme exempts de germes pathogènes spécifiques, animaux vaccinés ou non, autres traitements éventuels. Des précisions doivent être données sur les conditions de stabulation et sur l'environnement. L'accès à la nourriture et la nature de celle-ci, ainsi que la fourniture d'eau aux animaux doivent être indiqués. Il est connu que tous ces facteurs ont une influence sur la toxicité aiguë des substances.

4. ADMINISTRATION

a) **Voie d'administration**

Dans le cas des rongeurs en général, deux voies d'administration doivent être utilisées et comprendre si possible les voies prévues chez l'homme, l'une d'entre elles au moins devant assurer le passage intégral du médicament inchangé dans le système circulatoire. Si la voie d'administration prévue chez l'homme est l'administration intraveineuse, seule l'utilisation de cette voie d'administration est acceptable pour les essais effectués sur les animaux.

b) **Conditions d'administration**

Des précisions seront fournies sur l'administration du produit et, notamment, les particularités du véhicule ou des adjuvants utilisés, la méthode de préparation de la suspension dans le cas de produits insolubles, la concentration de la solution utilisée et le volume administré. La voie et la méthode d'administration doivent être clairement indiquées. La présentation à administrer doit être aussi neutre et proche que possible du pH physiologique et de la pression osmotique de la solution.

Il faut particulièrement tenir compte du fait que la présentation est alcaline, acide ou éventuellement corrosive. Un dépassement du volume tolérable doit être évité. En cas d'administration intraveineuse, la vitesse d'injection (ml par minute) ainsi que le pH et la température de la solution administrée doivent être indiqués.

S'il est nécessaire d'utiliser plusieurs sites d'injection pour l'administration par voie parentérale, il faut le signaler.

c) **Doses**

Chez toutes les espèces utilisées, le nombre des niveaux de dose doit permettre de mettre en évidence le spectre de toxicité. Chez les rongeurs, une estimation quantitative de la létalité approximative et du rapport dose/effet doit être obtenue.

5. OBSERVATIONS

Les animaux doivent être observés à intervalles réguliers et tous les signes de toxicité ainsi que le moment de leur première apparition, leur gravité, leur durée et leur progression doivent être consignés. Le moment et les modalités de toutes les morts doivent être notés et tous les signes de toxicité doivent être décrits séparément pour chaque animal.

La durée d'observation est normalement de quatorze jours, mais elle doit être prolongée aussi longtemps que des signes de toxicité sont apparents, par exemple perte progressive de poids ou inhibition de la croissance.

6. AUTOPSIE

Tous les animaux encore en vie à la fin de l'étude et tous les animaux mourant au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie. Tout organe présentant des modifications macroscopiques (autres qu'agoniques) doit être soumis à un examen histopathologique, à moins que ces modifications ne soient bien connues et qu'une explication satisfaisante ne puisse en être donnée sur la base de l'expérience déjà acquise de la souche animale utilisée.

7. PRÉSENTATION DES DONNÉES

Les résultats à partir desquels tous les calculs ont été faits doivent être indiqués en détail, ainsi que les méthodes de calcul utilisées.

Les effets toxiques et, notamment, l'évaluation de la morbidité doivent être décrits pour chaque espèce et chaque voie d'administration, à tous les niveaux de dose.

L'expert doit tirer toutes les conclusions pertinentes des données obtenues lors de ces études.

Toutes les déviations significatives par rapport à la présente note doivent être justifiées.

ANNEXE II

ESSAI DU POUVOIR MUTAGÈNE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

1. INTRODUCTION

La mutagénèse concerne les modifications du matériel génétique, spontanées, chimiquement ou physiquement induites, qui affectent l'individu ou la cellule et provoquent une variation permanente et héréditaire des générations suivantes d'individus ou de cellules par rapport aux précédentes. L'état actuel des connaissances scientifiques donne à penser de façon convaincante que de nombreux produits chimiques possèdent des propriétés mutagènes, comportant un risque génétique potentiel pour les générations futures et un risque potentiel de cancer pour la génération actuelle. Il importe, dès lors, d'identifier les produits chimiques présentant de telles propriétés et de restreindre l'exposition de l'homme à de tels produits. Lorsqu'on évalue le risque de carcinogénicité (voir directive 75/318/CEE, l'on doit tenir compte des indices positifs de mutagénicité. Ces notes explicatives visent, en premier lieu, à déterminer l'existence éventuelle de risques mutagènes.

Les lésions causées au patrimoine génétique peuvent se situer au niveau des gènes (mutations ponctuelles) ou, de manière plus perceptible, au niveau des chromosomes dont la structure est altérée (mutations chromosomiques) ou du génome (variation du nombre de chromosomes). S'il s'agit d'une légère modification de structure résultant de la délétion d'un ou de plusieurs gènes, il peut être difficile de distinguer l'effet global de celui qui découle d'une mutation ponctuelle. On a mis au point un large éventail de méthodes expérimentales pour déterminer si un produit chimique donné peut induire ces différents types de mutations dans des organismes, depuis les types de mutations où la disposition de la molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN) est la plus simple (bactéries procaryotes) aux types de mutations où l'ADN forme avec des protéines et des systèmes enzymatiques une association très complexe (chromatine), constituant le système chromosomique présent chez tous les eucaryotes, depuis les organismes simples tels les champignons, jusqu'aux diverses espèces de mammifères, en passant par les insectes.

2. FINALITÉ D'UNE PROCÉDURE D'ESSAIS DE MUTAGÉNICITÉ

Aux termes de la directive 75/318/CEE, il importe de s'assurer, préalablement à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques, qu'aucune nouvelle substance destinée à être utilisée dans de telles spécialités ne présente des propriétés mutagènes. La présente note explicative a pour objet de fournir quelques indications quant à la manière de mener de telles recherches. Les aspects suivants sont d'importance essentielle lorsqu'on élabore une procédure d'essais de mutagénicité:

a) la procédure doit être en mesure d'identifier, avec le maximum de précision et sans coût excessif, les produits chimiques possédant des propriétés mutagènes. Il importe, dès lors, d'opérer un choix délibéré dans le vaste éventail des épreuves disponibles;

b) la procédure doit être en mesure de détecter les catégories essentielles de dommages génétiques concernés, en particulier les mutations géniques, les mutations chromosomiques et, lorsque c'est possible, les mutations du génome;

c) la procédure doit tenir compte du fait que, bien que l'ADN soit présent à la fois dans les procaryotes et dans les eucaryotes, l'organisation du matériel génétique de ces deux types d'organismes est très différente;

d) les capacités de métaboliser les composés xénobiotiques diffèrent largement en fonction des organismes et des types d'épreuves considérées. Dans le cas de procédures *in vitro*, on simule le métabolisme des mammifères en ajoutant un ou plusieurs systèmes extrinsèques d'activation du métabolisme. Toutefois, ces systèmes peuvent ne pas être en mesure de simuler la situation *in vivo* en des points critiques. Il importe dès lors d'inclure un essai *in vivo*. Dans tous les tests, les caractéristiques de métabolisme de la substance testée doivent être prises en considération.

3. TESTS DE MUTAGÉNICITÉ PROPOSÉS POUR L'EXPÉRIMENTATION DES MÉDICAMENTS

Il est généralement admis qu'il n'est pas possible de satisfaire aux critères et considérations ci-dessus par une seule épreuve, mais qu'il faut recourir à une association, judicieusement sélectionnée, de procédés. Toutefois, dans chaque cas, la combinaison des tests devrait être conditionnée par les caractéristiques spécifiques de la substance à tester.

Dans l'état actuel des connaissances, il est proposé, en guise d'approche susceptible de rencontrer les critères visés au point 2 lettres a), b), c) et d), d'utiliser un système comportant quatre catégories de tests. Toutefois, il ne faudrait pas en déduire que d'autres tests sont inadéquats ou que les éléments de preuve découlant d'autres tests ne peuvent pas constituer une alternative acceptable à une partie de la batterie de tests. On peut opportunément déroger à ces procédures, par exemple si le composé étudié ou son métabolisme présentent des caractéristiques particulières. On peut ainsi esti-

mer inopportun d'évaluer un agent antibactérien puissant dans le cadre d'un test bactérien. Inversement, lorsque les études de toxicité ont mis en évidence certains effets sur le système de la reproduction, l'utilisation de cellules sexuelles visées à la lettre d) peut être indiquée. De toute manière, il appartiendra au demandeur d'expliquer les raisons qui l'ont incité à sélectionner les tests individuels retenus et d'expliquer la stratégie globale qui a présidé au choix du système de tests. En règle générale, il conviendrait de retenir un test parmi chacune des quatre catégories suivantes:

a) **Test des mutations géniques dans les bactéries**

Il s'agit des tests les plus couramment utilisés pour l'évaluation des propriétés mutagènes des produits chimiques. Pour ces tests, on utilise plusieurs souches bactériennes bien établies pour la détection de divers types de mutations génétiques, y compris les mutations par décalage du cadre de lecture *(frame shift)* et les mutations par échanges de bases. Ces tests sont effectués avec et sans activation métabolique extrinsèque.

b) **Tests «in vitro» des aberrations chromosomiques dans les cellules des mammifères**

Dans le cadre de cette procédure, on peut utiliser des lymphocytes humains ainsi que plusieurs lignées de cellules de mammifères. Les dommages sont estimés par un examen microscopique des chromosomes lors de la métaphase mitotique. Les tests sont menés avec et sans activation métabolique extrinsèque.

c) **Test des mutations géniques dans le système eucaryote**

L'intérêt de ce test réside dans le fait qu'un résultat bactérien positif peut faire l'objet d'une étude complémentaire sur un système comportant la structure complexe des chromosomes eucaryotes. Cette complexité structurale permet également de détecter des mutations se produisant sous l'effet de mécanismes qui ne peuvent pas intervenir dans le génome bactérien simple. Les tests les plus appropriés incluent ceux utilisant des cellules de mammifères, conçus pour détecter l'induction de mutations à des loci spécifiques, tels ceux codant pour les enzymes hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase, ou thymidine-kinase. D'autres eucaryotes, tels les champignons ou les insectes, peuvent être pris en considération. Lorsque c'est opportun, une activation métabolique extrinsèque peut être incluse dans le test.

d) **Test «in vivo» des lésions génétiques**

Le rôle principal du test *in vivo* dans les quatre catégories de tests consiste à vérifier si un composé mutagène n'a pas été détecté par les tests *in vitro* en raison de l'utilisation de systèmes d'activation métaboliques inadéquats. Les tests les mieux validés sont ceux qui présentent, comme points terminaux, des dommages chromosomiques, par exemple les tests de métaphase de la moelle osseuse et les tests de micronucléus ainsi que le test de létalité dominante. En tant que test *in vivo* destiné à mettre en évidence les mutations géniques somatiques, le test ponctuel sur la souris *(spot test)* est de plus en plus largement utilisé.

Tous les tests utilisés devraient être correctement validés et leur exécution devrait être conforme à des procédures reconnues figurant dans les publications internationales actuelles.

La batterie d'essais recommandée et décrite ci-dessus comporte une omission importante en ce sens qu'elle ne mentionne pas un test conçu, à l'origine, pour la détection des mutations du génome (non-disjonction, aneuploïdie). Les méthodes spécifiques actuellement en cours de développement ne sont pas suffisamment validées pour qu'on puisse en tenir compte.

Pour la préparation des présentes notes explicatives, on a tenu compte de l'état actuel des connaissances. On peut s'attendre à ce que de nouvelles procédures d'essais, modifiées, soient élaborées ultérieurement et appliquées dans la pratique. Dans le but de tenir compte de tels développements futurs, une mise à jour périodique des présentes notes explicatives est nécessaire.

4. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'objectif des procédures des tests de mutagénèse est de déterminer, avec un degré de certitude raisonnable, si une substance possède ou non un potentiel mutagène. Ensuite, un deuxième problème, nettement distinct, consistera à évaluer les résultats obtenus en termes de risque génétique pour l'homme. Si tous les résultats indiquent, de manière convaincante, qu'une substance thérapeutique n'a aucun effet, quel que soit le test utilisé, il semble raisonnable d'en conclure que la probabilité d'un risque de mutagénicité est suffisamment faible pour être acceptable (bien qu'on puisse estimer que les indices d'absence de risque cancérigène sont insuffisants). Si tous les résultats — qu'il s'agisse de tests *in vitro* ou de tests *in vivo* — indiquent que le composé a des propriétés mutagènes, on peut argumenter, avec de fortes chances de ne pas se tromper, que ce médicament présente un risque pour l'homme. Il arrive fréquemment que les résultats soient hétérogènes. C'est une situation à laquelle on doit s'attendre dès l'instant où les tests sont conçus pour présenter des points terminaux différents et/ou des caractéristiques différentes en matière d'activation métabolique. Dans de tels cas, la signification de résultats positifs et négatifs doit s'apprécier non en fonction de leur nombre mais de leur nature. Ainsi, dans le cadre de la batterie de tests ci-dessus, un résultat positif dans un test *in vivo* est plus déterminant qu'un test bactérien positif. Cette différence d'appréciation ne s'applique pas aux résultats négatifs; autrement dit, un résultat négatif dans un

test *in vivo* n'invalide pas nécessairement une série de résultats positifs obtenus dans le cadre d'un test *in vitro*. On peut aboutir à une meilleure compréhension du potentiel génotoxique d'une substance en effectuant des tests supplémentaires. Il appartient au fabricant de décider si des tests complémentaires doivent être effectués et quels tests devraient être retenus. Cette sélection sera fondée sur les résultats déjà obtenus, sur d'autres propriétés du composé, et sur l'usage auquel il est destiné. Des contacts avec les autorités compétentes peuvent s'avérer utiles.

5. ÉVALUATION DES RISQUES/AVANTAGES

Si les propriétés mutagènes d'un composé sont établies, ceci indique que la substance présente un risque génétique potentiel pour l'homme (et, en même temps, un risque tumorigène).

Des tests sur les mammifères, tel le test de la translocation transmissible ou le test du locus spécifique, peuvent, à l'occasion s'avérer utiles pour apprécier le risque génétique de ces substances pour l'homme. Ces tests sont coûteux et nécessitent l'utilisation d'un grand nombre d'animaux. Ils ne se justifient que dans des cas bien précis.

Dans l'ensemble, l'évaluation globale des risques/avantages inhérents à une substance mutagène ne doit pas prendre seulement en considération les résultats des tests de mutagénèse mais également les données de la pharmacocinétique, du métabolisme et du profil complet de toxicité. On tiendra compte, en outre, des usages auxquels le médicament est destiné, du niveau d'exposition, de l'âge et de la fécondité du patient ainsi que des risques potentiels que pose l'administration de substances de remplacement disponibles.

ANNEXE III

GLYCOSIDES CARDIAQUES

1. GÉNÉRALITÉS

Les notes quei suivent sont conçues pour permettre l'évaluation clinique des glycosides cardiaques et peuvent s'appliquer également à d'autres produits pharmaceutiques exerçant des actions pharmacologiques similaires sur le cœur, c'est-à-dire des effets positifs inotropes et des effets négatifs chronotropes et dromotropes.

La lecture des présentes notes d'information doit s'inspirer des normes et protocoles (directive 75/318/CEE); ces notes visent uniquement à faciliter l'interprétation de ces normes et protocoles par les demandeurs en ce qui concerne les problèmes spécifiques soulevés par les glycosides cardiaques et les médicaments de même nature.

Le traitement clinique des malaises cardiaques à l'aide de ces produits pharmaceutiques (et, par conséquent, l'évaluation des produits utilisés dans ces conditions) se heurte à des difficultés consécutives, par exemple:

— au faible rapport dose thérapeutique/dose toxique de ces composés,

— aux problèmes liés à leur pharmacocinétique, par exemple la tendance à accumulation,

— aux problèmes de biodisponibilité,

— à une multitude de facteurs extrinsèques et intrinsèques qui influencent l'effet thérapeutique,

— au fait que les études concacrées à ces médicaments concernent inévitablement des malades dont l'état est critique et qui présentent une évolution pathologique instable d'étiologie variable.

2. PROBLÈMES DÉCOULANT DU FAIBLE RAPPORT DOSE THÉRAPEUTIQUE/DOSE TOXIQUE

a) **Remarques générales**

Il n'est pas rare qu'un faible excédent de dose provoque des symptômes extra-cardiaques de toxicité sans signe de toxicité cardiaque. Par ailleurs, il peut être difficile de déterminer si la dose est insuffisante. Certaines méthodes d'analyse des concentrations dans le plasma ont fourni quelques éclaircissements, bien que l'on ne connaisse pas encore parfaitement les relations entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique, d'une part, et les effets thérapeutiques et toxiques, d'autre part.

b) **Recommandations**

En dépit des problèmes inhérents aux analyses des concentrations au niveau du plasma, ces analyses devraient être effectuées puisqu'elles sont susceptibles de fournir une information valable sur la question de savoir si certains effets secondaires imprévus sont dus à une concentration toxique du médicament ou de ses métabolites au niveau du site récepteur ou d'autres organes-cibles, et si l'échec du traitement est lié à des valeurs anormalement basses. Il serait utile de fournir, si possible, une information quantitative sur le rapport des concentrations thérapeutiques/toxiques au niveau du plasma et sur sa corrélation avec les doses administrées.

3. TENDANCE À L'ACCUMULATION

a) **Remarques générales**

Les glycosides cardiaques sont généralement caractérisés par une absorption relativement lente et par une large fixation au niveau des tissus, ainsi que par une demi-vie prolongée avec action de longue durée. Il importe, dès lors, de bien définir les facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ce genre.

b) **Recommandations**

Les limites posologiques doivent être déterminées avec précision si l'on veut éviter une accumulation excessive; il faudrait disposer de données cliniques et, si possible, pharmacocinétiques justifiant les doses à administrer dans le cadre du traitement chronique, avec (le cas échéant) ou sans dose(s) d'attaque, au patient pour lequel l'usage de tels médicaments est indiqué, ainsi que de données relatives au temps qui peut s'écouler entre le début de l'administration et la manifestation des premiers signes d'effet clinique. Par conséquent, les études cliniques initiales des effets du médicament devraient même se poursuivre au-delà du temps nécessaire à l'obtention de niveaux plasmatiques stables; ainsi, la durée de l'analyse fondamentale sera fonction de la pharmacocinétique du glycoside individuel. En outre, à l'instar d'autres médicaments à administration prolongée, l'efficacité, les effets adverses et notamment

les éventuelles preuves cliniques d'accumulation devraient être étudiés pendant une période prolongée; à l'occasion de telles études, il convient de recueillir des informations complémentaires permettant d'éliminer le risque d'accumulation. Lors de l'analyse des données, il convient de tenir compte de facteurs cliniques, tels que ceux qui sont visés au point 4 et qui sont susceptibles de modifier considérablement le comportement pharmacocinétique du médicament.

4. PROBLÈMES LIÉS À LA BIODISPONIBILITÉ

a) **Remarques générales**

Des différences relativement faibles dans la formule pharmaceutique peuvent se traduire par des variations individuelles considérables des concentrations au niveau du plasma, en raison de différences de taux et de degrés d'absorption des glycosides cardiaques, administrés par voie orale. Compte tenu de leur plage thérapeutique étroite, ces variations de concentration peuvent présenter des risques. Il a été nettement démontré que ce facteur présentait une importance capitale pour la plupart des glycosides cardiaques; dans la pratique clinique, on peut rencontrer tous les degrés possibles de biodisponibilité, allant de 3 % environ pour l'ouabaïne orale à 90 % environ dans le cas de la digitoxine. Les variations individuelles et personnelles de la concentration au niveau du plasma augmentent en fonction de la décroissance de la biodisponibilité.

L'absorption orale est fonction des propriétés pharmacochimiques du glycoside et de sa formule pharmaceutique.

b) **Recommandations**

Si le produit peut être administré par injection intraveineuse et par voie orale, le pourcentage de biodisponibilité du comprimé, de la capsule ou de la solution devrait, idéalement, être évalué par comparaison des données pharmacocinétiques consécutives à l'administration orale et des données obtenues après administration intraveineuse. Une description complète des méthodes radiochimiques ou des autres méthodes biochimiques utilisée lors de ces études pour l'analyse des concentrations du médicament et/ou de ses métabolites, au niveau du plasma ou dans l'urine, doit être fournie et le degré de précision, la sensibilité et la spécificité de la méthode doivent être indiqués. Lors du calcul de la surface sous-tendue par la courbe (AUC), il faudrait tenir compte de la phase de distribution relativement longue des glycosides cardiaques et calculer la surface en question par extrapolation de la phase d'élimination jusqu'à l'asymptote.

Aucun pourcentage de biodisponibilité inférieur à 50 ne devrait être admis pour quelque glycoside cardiaque que ce soit. Les variations individuelles doivent être définies et rester aussi faibles que possible.

Pour chaque nouveau glycoside, la vitesse de dissolution *in vitro* doit être déterminée. Toute modification ultérieure de la formule pharmaceutique ou du traitement nécessite de nouvelles études sur la vitesse de dissolution *in vitro*. Suivant les constatations *in vitro* et l'importance de la modification, il faudra procéder à une comparaison *in vivo* de la vitesse et du degré d'absorption de la nouvelle formule par rapport à l'ancienne, sur la base d'études de concentration au niveau du plasma, soit à dose unique soit à doses multiples.

Il est souhaitable de procéder à des études de concentration au niveau du plasma à l'état stable pendant l'administration chronique orale (études de doses multiples).

S'il est démontré qu'une proportion connue et considérable du produit est éliminée sans être métabolisée dans l'urine, des analyses d'urine peuvent être admises pour les études comparatives de biodisponibilité.

5. RECHERCHES CLINIQUES ET FACTEURS QUI INFLUENCENT L'EFFICACITÉ ET LA SÉCURITÉ

a) **Remarques générales**

L'efficacité clinique d'un glycoside doit être démontrée sur des groupes suffisamment importants de patients, dont les syndromes cliniques constituent la principale indication pour une utilisation de glycosides cardiaques, par exemple défaillance du ventricule gauche et fibrillation atriale rapide. L'efficacité clinique et la sécurité dépendent de multiples facteurs individuels et les données obtenues sur des volontaires en bonne santé peuvent ne pas s'appliquer en présence d'un ou de plusieurs de ces facteurs. Si des études pharmacocinétiques permettent d'évaluer l'influence de facteurs tels que l'âge et la perturbation des fonctions rénales et hépatiques, tel ne sera pas le cas de facteurs influençant la pharmacodynamique, comme l'hypokaliémie et le dysfonctionnement thyroïdien.

b) **Recommandations**

Il importe d'évaluer intégralement les effets, importants du point de vue clinique, du glycoside appliqué à des patients souffrant de fibrillation atriale, et d'estimer les concentrations au niveau du plasma.

Bien que ce soit plus difficile, il est hautement souhaitable et il peut même être essentiel de disposer de données quantitatives sur le fonctionnement cardiaque (c'est-à-dire indice cardiaque) d'au moins quelques patients souffrant de défaillances cardiaques et présentant un

rythme régulier du sinus aortique, auxquels les glycosides cardiaques sont administrés pour obtenir un effet inotrope positif ou prévenir les tachyarythmes. Si elles sont disponibles, les données relatives à la concentration au niveau du plasma doivent être enregistrées. En ce qui concerne les nouveaux médicaments, il faut établir s'il existe une corrélation entre les concentrations au niveau du plasma et l'apparition d'effets indésirables.

On contrôlera soigneusement les réactions adverses susceptibles de se produire durant ces études; bien que la plupart des réactions adverses aux glycosides cardiaques constituent les symptômes d'un dosage excessif, il faut décrire avec précision tant les réactions extracardiaques que les réactions cardiaques adverses éventuelles (arythmies). Le nombre de patients visés par ces études ne doit pas nécessairement être élevé, mais les recherches doivent être conçues, mises en œuvre et enregistrées avec soin. Les études cliniques porteront de préférence sur des patients qui ne présentent pas les facteurs de complication visé à la lettre a), mais les données obtenues sur des patients qui les présentent, ne seront pas exclues *per se*.

6. DIFFICULTÉS LIÉES AUX RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE POSOLOGIE

Les recommandations concernant la posologie (y compris les doses d'attaque) doivent être basées sur des éléments pharmacocinétiques sûrs. Si des doses s'écartant de la normale doivent être administrées, il convient de se fonder sur les observations faites dans le cadre de syndromes cliniques appropriés, tels que fibrillation atriale rapide, fonctionnement anormal des reins, du foie ou de la thyroïde, chirurgie cardiaque et cardioversion. Toute affirmation spécifique concernant la sécurité ou l'efficacité dans certaines situations cliniques devra reposer sur des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques appropriées.

7. RECOMMANDATIONS RELATIVES AUX NOTICES D'EMPLOI ET AUX PROSPECTUS

a) **Recommandations posologiques**

En tout état de cause, des indications doivent être données en ce qui concerne les doses à administrer aux enfants, aux patients âgés et d'autres groupes qui nécessitent des régimes spéciaux. Un grand nombre de facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, intrinsèques et extrinsèques, peuvent influencer l'effet thérapeutique positif des glycosides cardiaques et la plupart de ces facteurs ont trait à des situations cliniques graves; dès lors, il importe que des recommandations en matière de doses (modifications de la dose, de la fréquence d'administration ou d'autres mesures thérapeutiques), basées ou non sur des données cliniques, soient faites compte tenu des éléments suivants:

— diminution de la fonction rénale,

— défaillance hépatique,

— hypothyroïde et hyperthyroïde,

— âge.

Des avertissements appropriés en ce qui concerne l'utilisation des glycosides cardiaques devraient être dispensés dans les circonstances suivantes:

— hypokaliémie,

— hypercalcémie,

— hypomagnésémie,

— cardioversion,

— chirurgie cardiaque.

b) **Interactions**

S'il s'avère que des interactions peuvent se produire et avoir une importance du point de vue clinique, il convient de les étudier en détail et d'en faire mention dans les prospectus.

c) **Précautions**

Toutes informations disponibles concernant les mesures thérapeutiques à prévoir en cas de surdosage accidentel ou d'(auto)empoisonnement volontaire devraient être fournies.

8. ASSOCIATIONS FIXES

Étant donné la plage thérapeutique extrêmement étroite des glycosides cardiaques et la nécessité d'effectuer un titrage individuel précis, les associations fixes de glycosides cardiaques et d'autres produits pharmaceutiques ne seront vraisemblablement pas conformes aux normes arrêtées dans le cadre des normes et protocoles (voir les notes explicatives sur les associations médicamenteuses spécialisées).

ANNEXE IV

EXAMEN CLINIQUE DES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. GÉNÉRALITÉS

Les présentes notes explicatives doivent être lues à la lumière des «normes et protocoles» (directive 75/318/CEE), ainsi que de la directive 65/65/CEE [1]; elles visent uniquement à aider les demandeurs à interpréter ces documents en ce qui concerne les problèmes cliniques spécifiques que pose l'établissement de l'innocuité et de l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les présentes notes ont été rédigées essentiellement pour les contraceptifs qui exercent une action hormonale et qui sont administrés aux femmes par voie orale. Il est évident que pour d'autres contraceptifs soumis à la législation sur les médicaments, les méthodes d'investigation nécessaires à l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité seront analogues sans être nécessairement identiques.

Toute préparation contraceptive composée de deux éléments au moins doit également être analysée afin d'élucider les points énumérés dans les notes explicatives sur les associations médicamenteuses spécialisées; il s'agit donc de déterminer les propriétés des différents composants et leur contribution à l'effet total.

Lorsqu'un nouveau produit contraceptif peut être considéré comme une modification d'un contraceptif déjà reconnu comme efficace et sûr (en particulier lorsqu'il ne s'agit que d'un changement mineur de dosage ou lorsqu'un œstrogène est remplacé par un autre œstrogène admis), les essais peuvent être simplifiés pour autant que la base théorique de la nouvelle formule paraît correcte.

2. ESSAIS CLINIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

Les essais cliniques et pharmacologiques effectués sur un contraceptif oral (et, dans le cas d'une association spécialisée, également sur ses composants) ont toutes les chances d'être conformes aux conditions prévues dans la troisième partie des «normes et protocoles», chapitre II lettre A paragraphes 1 à 4, si elles ont pour objet de fournir des données sur:

a) l'action ou les actions pharmacologiques chez la femme, qui produisent l'effet contraceptif;

b) les autres effets pharmacologiques sur le système et le processus de reproduction, y compris les effets sur l'activité hypothalamique et pituitaire, sur les sécrétions endocrines ovariennes, sur l'ovulation, sur l'histologie et l'activité biochimique de l'endomètre, sur le mucus cervical et sur la cytologie et les sécrétions vaginales. Les effets sur la fonction tubaire, qui ne peuvent actuellement être étudiés chez la femme, peuvent l'être chez l'animal;

c) le degré d'activité progestogène, œstrogène, androgène, corticostéroïdale et autres actions hormonales ou anti-hormonales du produit et de ses composants chez la femme. L'étude quantitative de certains de ces effets (en particulier l'androgénicité) au cours de la phase clinique et pharmacologique peut être difficile, mais des conclusions sur ce point peuvent également être tirées des études effectuées sur l'animal et des effets secondaires se manifestant au cours des recherches sur l'efficacité;

d) la nature et l'activité hormonale des métabolites principaux;

e) les interactions éventuelles entre médicaments, qui soient de nature à altérer l'efficacité du produit;

f) les effets nocifs susceptibles d'être détectés pour les produits de ce type même dans une population limitée, notamment les effets sur la fonction hépatique, l'activité de l'adrénaline, le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone, la thyroïde et les mécanismes hémostatiques.

3. EXAMENS CLINIQUES DE L'EFFICACITÉ ET DE L'INNOCUITÉ

Les études cliniques portant sur un contraceptif oral ont toutes les chances d'être conformes aux conditions prévues dans la troisième partie des «normes et protocoles», chapitre II lettre B, si elles respectent les principes suivants:

[1] JO n° 22 du 9. 2. 1965, p. 369/65.

a) **Population soumise à l'essai**

La population étudiée doit être sensiblement comparable à celle du ou des pays dans lesquels il est envisagé d'introduire le produit. Il ne faut pas perdre de vue que, par exemple, les habitudes alimentaires, les maladies endémiques, le poids corporel et l'analphabétisme peuvent affecter de façon substantielle les résultats obtenus par une méthode contraceptive donnée.

b) **Portée des essais**

Les recherches cliniques seront assez étendues pour permettre une estimation fiable de l'efficacité (selon l'indice Pearl et la méthode des tables de mortalité) et de la fréquence des réactions indésirables. En pratique, l'on considère généralement que, pour un produit contraceptif entièrement nouveau (par exemple, un produit qui comporte un nouveau progestagène), il faut étudier environ 20 000 cycles de traitement. Lorsque les recherches portent sur la modification d'un produit existant, des conclusions valables peuvent parfois être tirées de données plus limitées.

Étant donné que l'effet du produit et la régularité de sa prise peuvent changer en cas d'utilisation prolongée, une partie importante de la population totale étudiée doit avoir utilisé le contraceptif pendant une période de douze mois au moins, c'est-à-dire qu'environ le quart des données totales disponibles doivent s'appliquer à un usage prolongé. Bien que toute étude sur une grande échelle d'un contraceptif oral doive en principe être conduite simultanément dans plusieurs centres, seules les données émanant des centres qui ont acquis une large expérience en matière d'administration du produit devraient être incluses dans l'analyse totale.

c) **Études sur les critères d'admission aux essais**

L'anamnèse et l'examen clinique au moment de l'admission aux essais doivent fournir des informations détaillées sur tous les facteurs de risque, les contre-indications relatives ou autres éléments qui peuvent revêtir de l'importance pour l'évaluation de l'efficacité et des effets nocifs éventuels, par exemple:

— l'âge,

— l'obésité,

— le tabac,

— l'alcoolisme,

— les maladies cardio-vasculaires,

— les troubles ou symptômes psychiques,

— la migraine,

— les troubles endocriniens et métaboliques,

— l'épilepsie,

— l'anémie,

— les troubles du système hémostatique,

— les troubles rénaux,

— les troubles hépatiques,

— les tumeurs.

L'anamnèse d'ordre obstétrique, gynécologique et anticonceptionnel doit être connue et l'administration récente ou concomitante de médicaments sera notée.

Les données relatives à certains des éléments visés ci-dessus peuvent conduire à exclure certains sujets des essais.

d) **Enregistrement des données**

Il est recommandé, pour les études portant sur les contraceptifs, d'enregistrer les données relatives à chaque patiente sur un formulaire-type tel que celui qui est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé. Les sujets soumis à l'essai seront examinés à des intervalles n'excédant pas trois mois.

Tous les sujets participant à ces études subiront une visite gynécologique périodique comportant l'examen de la glaire cervicale, des seins, du poids et de la pression sanguine, un test de la glycosurie et un rapport détaillé sur le cycle menstruel et sur les réactions indésirables éventuelles. Les maladies concomitantes, de même que les phénomènes indésirables remarqués par la patiente seront enregistrés ainsi que tout changement de la libido.

Des examens de laboratoire détaillés seront effectués chez un sous-groupe pour détecter toute modification de l'endomètre, de la fonction hépatique, du métabolisme des lipides, des paramètres hématologiques, du spectre protéinique, des électrolytes du sérum, de la composition des urines, de l'activité de l'adrénaline, du métabolisme des hydrates de carbone et de tout paramètre qui pourrait être affecté selon les prévisions fondées sur des observations d'ordre

pharmacologique et toxicologique. Si des anomalies notables sont détectées, la patiente sera soumise à des examens cliniques et les résultats seront enregistrés, que le sujet continue ou non à participer aux essais.

Toutes les patientes admises aux essais en dépit de l'existence, au moment de l'admission, de certains facteurs de risque ou de troubles fonctionnels, seront soumises à un réexamen régulier sur ces points au cours de l'essai.

En cas d'échec de la contraception, des données concernant la grossesse et l'état du nouveau-né ou de l'embryon seront enregistrés et la possibilité d'une erreur de la patiente évaluée.

Lorsqu'un sujet interrompt les essais, les raisons de cette interruption seront notées et le sujet sera suivi si possible, afin de déterminer la date de réapparition des règles, le retour de la fertilité et tout effet éventuel sur la grossesse.

Suivi: toutes les patientes dont les fonctions métaboliques ont accusé des variations sensibles devront être suivies pour déterminer si et, dans l'affirmative, à quel moment leur état redevient normal après la fin de la période d'essai.

e) **Analyse des données**

i) *Généralités*

Des données relatives à l'efficacité, au contrôle du cycle, aux réactions indésirables et aux observations de laboratoire seront présentées pour le programme de recherche global et pour les différentes études; elles seront également analysées pour essayer d'établir une corrélation avec les facteurs de nature à affecter les résultats.

ii) *Efficacité*

Si des grossesses surviennent pendant la période étudiée, une analyse détaillée de chaque cas sera présentée.

iii) *Contrôle du cycle*

Les données relatives au contrôle du cycle seront enregistrées et présentées de façon à mettre en lumière l'existence et la gravité des irrégularités menstruelles, des pertes, des hémorragies et de l'aménorrhée, de manière à faire apparaître toute variation de ces phénomènes entre individus ou dans le temps. Il est utile d'indiquer si ces phénomènes sont considérés comme acceptables par les intéressées et les examinateurs.

iv) *Observations de laboratoire*

Les anomalies observées en laboratoire seront analysées notamment pour déterminer les corrélations éventuelles avec les observations cliniques faites chez les sujets étudiés.

f) **Efficacité et innocuité absolues et relatives**

Un contraceptif oral est considéré comme efficace si le degré d'efficacité contraceptive obtenu lorsque le produit est utilisé dans des conditions naturelles par une population normale n'est pas inférieur à celui qui est généralement obtenu à l'aide d'autres méthodes contraceptives couramment utilisées. Un degré d'efficacité légèrement inférieur peut être admis s'il est compensé par des avantages d'innocuité et de tolérance et pour autant que les risques d'échec de la contraception peuvent être quantifiés et sont clairement expliqués dans les notices mises à la disposition des utilisatrices.

Un contraceptif oral est considéré comme non nocif si ses effets indésirables ne sont pas plus marqués ou plus prolongés que ceux des contraceptifs oraux couramment utilisés et qu'il ne provoque ni perturbation continue du cycle menstruel en cas d'utilisation prolongée, ni changement persistant après interruption de la période d'essai.

g) **Études suivant la mise sur le marché**

Bien que les directives 65/65/CEE et 75/318/CEE n'imposent pas la mise en œuvre d'études après commercialisation, il est fortement conseillé aux demandeurs qui souhaitent mettre sur le marché des contraceptifs d'un type nouveau d'examiner la possibilité de poursuivre des essais et des contrôles cliniques à long terme après l'introduction des produits en question; cette procédure faciliterait dans une large mesure l'évaluation des déclarations concernant les réactions indésirables éventuelles.

ANNEXE V

INFORMATION DES UTILISATRICES SUR LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. GÉNÉRALITÉS

La présente note vise à fournir les informations sur les contraceptifs oraux qui devraient être fournies à l'utilisatrice de ces produits, par exemple dans la notice (article 6 de la directive 75/319/CEE). Il convient de noter les points suivants:

a) La présente note est exclusivement destiné à la femme utilisant le produit et c'est la raison pour laquelle il est de caractère sélectif et rédigé dans un langage non technique. Si une littérature d'accompagnement est également supposée fournir une information au médecin ou au pharmacien, elle devra être considérablement plus précise; dans ce cas, il est souhaitable de séparer cette information technique d'avec l'information destinée à l'utilisateur.

b) La présente note est élaboré à la lumière des connaissances actuelles, et il a trait aux contraceptifs oraux contenant des progestagènes et des œstrogènes utilisés pour inhiber l'ovulation. Pour les contraceptifs d'un autre type, une adaptation du texte sera peut-être nécessaire.

c) La présente note ne représente qu'une exigence générale. Dans certaines situations, il conviendrait peut-être de fournir une information plus détaillée ou plus large, ou d'omettre des points non pertinents dans le contexte national.

d) La présente note devrait être présentée sous une forme facile à comprendre par l'utilisatrice moyenne.

e) L'ordre dans lequel l'information est fournie ne devra pas nécessairement être celui des présentes notes d'orientation.

2. NATURE DU PRODUIT

La nature du produit et son utilisation devraient être indiquées. Autrement dit, lorsqu'un même produit peut être à la fois utilisé comme contraceptif oral et dans le traitement gynécologique, la chose devrait être précisée.

3. CONSULTATION DU MÉDECIN

Ce point devrait comporter une indication du type suivant:

« a) Consultez votre médecin avant de vous risquer à l'absorption de cette préparation; il est seul à pouvoir dire si elle vous convient; consultez également votre médecin avant de changer de type de contraceptif oral.

b) Dans certaines conditions, il est déconseillé d'utiliser des contraceptifs oraux. Il est particulièrement important que vous indiquiez à votre médecin si vous avez souffert de l'une des maladies suivantes:

— caillots sanguins dans les jambes ou les poumons,

— coup de sang, attaque cardiaque ou angine de poitrine,

— cancer ou tumeur de caractère connu ou suspecté,

— saignement vaginal anormal dont la cause n'est pas connue,

— jaunisse.

Vous devriez également indiquer à votre médecin si vous pensez être enceinte.

c) Dans certains cas, le médecin voudra prendre pour vous des précautions spéciales ou vous conseiller l'utilisation d'un type de contraception. Assurez-vous qu'il est informé de certaines maladies dont vous auriez souffert antérieurement:

— troubles au niveau des seins, écoulement,

— diabète,

— hypertension,

— forte teneur en lipides sanguins,

— migraines,

— maladies cardiaques,

— maladies rénales,

— épilepsie,

— surdité,

— dépression nerveuse,

— fibrome utérin,

— atteinte de la vésicule biliaire.

Informez également votre médecin sur une éventuelle consommation de tabac (les grands fumeurs courent des risques sur le plan des effets secondaires) et au sujet d'éventuels médicaments d'utilisation épisodique, notamment des analgésiques.»

4. COMMENT UTILISER CE PRODUIT

Ce point devrait comprendre les éléments ci-après:

a) Informations suivantes:

— jour de la première prise,

— moment de la journée où la prise doit être effectuée (le cas échéant),

— durée de l'ingestion pour chaque cycle,

— ordre dans lequel les pilules sont à utiliser (si elles sont disposées dans le conditionnement selon un ordre particulier),

— jour où doivent commencer le second cycle de traitement et les cycles ultérieurs.

b) Indication précise de la façon dont l'utilisatrice doit agir:

— si elle a oublié une ou plusieurs prises,

— s'il ne survient aucun saignement de «retrait» *(withdrawal bleeding)*.

c) Avertissement sur les conditions dans lesquelles la fiabilité de la préparation pourrait être mise en doute. Ces conditions peuvent varier avec la nature et le dosage du produit, mais peuvent englober le premier cycle de traitement (notamment si une préparation à forte dose a été utilisée antérieurement), l'utilisation simultanée de certains autres médicaments et la survenue de vomissements ou de fortes diarrhées.

5. INFORMATION ET AVERTISSEMENT DE CARACTÈRE GÉNÉRAL

a) Le degré de fiabilité de la préparation devrait être indiqué en termes généraux.

b) L'utilisatrice consultant tel autre médecin ou chirurgien pour telle ou telle raison devrait se voir conseiller de l'informer qu'elle utilise des contraceptifs oraux, car ce facteur est de nature à retentir sur le diagnostic ou le traitement.

c) L'utilisatrice devrait se voir conseiller de consulter à nouveau le médecin qui a prescrit le produit, à intervalles réguliers, convenus avec lui, et en outre:

— si, en cours d'utilisation, elle constate des symptômes inquiétants,

— si elle a la moindre raison de croire qu'elle est enceinte,

— avant de reprendre le traitement après interruption,

— avant de reprendre le traitement après grossesse ou au cours de la lactation.

d) L'utilisatrice devrait être informée sur le cours probable des événements si elle interrompt la prise du produit (par exemple, moment de la survenue des règles suivantes et réapparition de la fertilité) et on devrait se voir conseiller de consulter à nouveau son médecin si quelque chose d'anormal se produit à ce moment-là.

e) Une femme qui souhaite être enceinte devrait se voir conseiller de surseoir à cette intention pendant une durée de trois mois après l'interruption de la pilule, de façon à laisser à la fonction reproductive le temps de retrouver intégralement son équilibre initial.

6. RÉACTIONS CONTRAIRES

a) Les réactions contraires survenant de façon commune devraient être énumérées avec quelques indications sur le point de savoir si elles présentent, ou ne présentent pas, un caractère plus commun en début de traitement. Les effets en question devraient comprendre les symptômes gastro-intestinaux, le mal de tête léger, la sensation d'inconfort ou le gonflement mammaire, une certaine prise de poids, le chloasme (masque de grossesse) et la dépression légère. Les effets du cycle menstruel devraient être décrits en termes adaptés au produit en question.

b) On devrait mentionner l'existence des réactions contraires moins communes mais sévères, notamment la trombose et la cholestase, ainsi que les signes prémonitoires propres à justifier la consultation immédiate d'un médecin, tels que:

— écoulement mammaire et formation de nodules,
— forte modification dans la structure du saignement mensuel,
— sécrétion vaginale marquée,
— vertiges, malaises,
— jaunisse,
— soudain affaiblissement de la vue,
— soudaine douleur dans la poitrine ou l'abdomen,
— douleur dans les jambes ou gonflement,
— mal de tête ou migraine sévère,
— tout autre symptôme alarmant.

ANNEXE VI

FICHE TECHNIQUE RELATIVE AUX MÉDICAMENTS ANTIMICROBIENS

1. GÉNÉRALITÉS

Étant donné la gamme étendue de produits antimicrobiens disponibles et la complexité de l'information relative à chacun d'eux, qui est nécessaire si l'on veut choisir et utiliser de façon optimale le produit le plus approprié à un cas déterminé, il est souhaitable de normaliser dans une certaine mesure la présentation de l'information technique relative aux produits de ce genre.

Le présent document ne vise pas à remplacer ou à modifier quelque directive nationale ou internationale que ce soit, qui peut ou pourrait exister en matière de présentation des «fiches techniques» ou «notices d'emploi», mais se borne à suggérer les sujets sur lesquels il convient d'attirer l'attention lors de la rédaction de documents de ce genre pour les médicaments antimicrobiens et la meilleure façon de libeller l'information.

Ces notes d'information sont valables pour tous les médicaments antimicrobiens quel qu'en soit le mode d'administration ou la forme pharmaceutique.

Dans la présentation de l'information sur un médicament antimicrobien, les comparaisons avec d'autres agents antimicrobiens, qui doivent être mentionnés sous leur nom générique, ne sont justifiables que lorsqu'elles constituent un élément indispensable à la compréhension de l'utilisation adéquate du produit.

Étant donné les modifications possibles de la résistance des microorganismes, les fiches techniques relatives aux agents antimicrobiens doivent être datées et révisées le cas échéant.

2. PRÉSENTATION GÉNÉRALE

Le texte doit comprendre les chapitres suivants, classés et intitulés conformément à l'article 4 point A de la directive 65/65/CEE:

— Composition
— Microbiologie
— Pharmacocinétique
— Indications
— Contre-indications
— Utilisation pendant la grossesse
— Utilisation en période d'allaitement
— Avertissements
— Précautions
— Interactions
— Posologie et autres indications concernant le mode d'emploi
— Réactions défavorables
— Toxicologie chez l'homme et traitement en cas d'absorption de doses excessives
— Conservabilité et stabilité
— Conditionnement.

Les chapitres de ce document ne s'appliqueront pas tous strictement à tous les types ou à toutes les présentations d'agents antimicrobiens. Pour certains médicaments administrés par voie orale, qui ne sont que faiblement absorbés, il suffira par exemple de mentionner ce fait au lieu d'entrer dans les détails de la pharmacocinétique, encore qu'il soit nécessaire de préciser que l'absorption de ce genre de médicament est fortement accrue en cas de détérioration de la peau ou de la muqueuse intestinale.

Les chapitres suivants intéressent plus particulièrement les agents antimicrobiens:

a) **Microbiologie**

La classification, la nature et le mode d'action du médicament doivent être indiqués, ainsi que les groupes de micro-organismes sensibles au médicament. Ces données doivent être étayées par des essais sur des souches multiples non apparentées — et récemment isolées sur le plan épidémiologique — des espèces sur lesquelles le médicament est sensé agir. Mention spéciale doit être faite des micro-organismes particulièrement sensibles ou insensibles au médicament, surtout lorsque le phénomène est inattendu vu la nature de ce dernier. Le texte doit indiquer dans quelle mesure la résistance peut être engendrée, à quel rythme et dans quelles conditions. Les possibilités de résistance croisée à d'autres agents antimicrobiens doivent être mentionnées. Les limites critiques de résistance doivent être indiquées si possible.

Si des données MIC *(Minimum Inhibitory Concentration)* sont incluses, elles doivent, pour être significatives, répondre aux normes suivantes:

— les micro-organismes sensibles doivent être énumérés par groupes présentés sous forme de tableau dans l'ordre croissant des valeurs MIC,

— quelques précisions doivent être données en ce qui concerne les méthodes microbiologiques utilisées pour la détermination des valeurs MIC, par exemple la dimension de l'*inoculum*, l'origine des organismes et le nombre de souches testées, le milieu et la date de l'étude,

— si la différence entre les valeurs MIC et MBC *(Minimum Bacteriological Concentration)* est extrêmement faible ou extrêmement grande, il faut en faire mention.

Lorsque, au cours de l'utilisation thérapeutique, on atteint des concentrations bactéricides *in vitro*, il peut en être fait mention à condition que cela présente un intérêt du point de vue clinique; les micro-organismes en question et les conditions dans lesquelles les concentrations sont atteintes doivent être précisés.

Si l'on a constaté un degré important de synergisme ou d'antagonisme avec d'autres médicaments antimicrobiens, il faut le préciser.

b) **Pharmacocinétique**

Il est conseillé de regrouper les informations concernant la pharmacocinétique chez l'homme dans des paragraphes concernant l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion.

i) *Biodisponibilité et absorption*

Il faut indiquer la biodisponibilité du médicament actif.

Les facteurs exerçant un effet important sur le degré et le taux d'absorption doivent être énumérés.

ii) *Distribution et concentration au niveau du plasma*

Pour les médicaments antimicrobiens, il faut donner, sur la distribution, les indications qui présentent un intérêt du point de vue clinique.

Les points suivants sont particulièrement importants:

— concentrations maximales et minimales moyennes dans le sérum ou le plasma après administration de la manière appropriée, avec indication de la dose administrée, de la posologie et des délais dans lesquels une concentration maximale est atteinte. Lorsque la variation individuelle de la concentration du médicament est importante, il faut le préciser,

— demi-vie dans le plasma,

— pénétration dans d'autres fluides organiques, dans la mesure où cet aspect présente un intérêt pour les indications et/ou la toxicité,

— lorsque le médicament pénètre d'une manière intracellulaire, il faut l'indiquer,

— lorsque la distribution est essentiellement extracellulaire, il suffit d'indiquer la concentration libre dans le plasma,

— dans la mesure où cela présente un intérêt sur le plan thérapeutique, il faut énumérer les organes ou tissus dans lesquels le médicament pénètre mal (par exemple œil, prostate, SNC),

— lorsque les études chez l'animal montrent que le médicament s'accumule plus particulièrement dans certains organes ou tissus, et que ceci présente un intérêt sur le plan clinique ou toxicologique, il faut l'indiquer.

iii) *Biotransformation*

Le schéma de la biotransformation doit être indiqué; pour les médicaments antimicrobiens, il est particulièrement important d'inclure les données disponibles sur les métabolites qui exercent une action antimicrobienne ou toxique pertinente.

iv) *Excrétion*

Le schéma d'excrétion du médicament et de ses principaux métabolites doit être indiqué. L'excrétion dans les urines, la bile et les fèces doit être indiquée en pourcentage de la dose totale administrée et, lorsqu'elles présentent un intérêt du point de vue clinique, les concentrations pouvant être atteintes doivent être énumérées. Dans la mesure où cela présente un intérêt sur le plan des indications, il faut mentionner l'excrétion dans la salive.

c) **Indications**

Il faut bien préciser que le médicament n'est indiqué que pour les maladies causées par des micro-organismes sensibles au médicament. Mais, même dans ce domaine, il est souhaitable de limiter les indications relatives à un nouveau médicament antimicrobien, afin d'en sauvegarder l'utilité pendant une période aussi longue que possible.

Un résumé des organes et des tissus atteints d'infections microbiennes qui peuvent être traitées d'une manière efficace par le médicament est admissible. Il n'est pas souhaitable de préciser les maladies, sauf si l'utilité clinique d'un médicament ne peut être définie que par rapport à une maladie particulière, ou lorsqu'il est nécessaire de souligner que le médicament ne convient pas au traitement d'un cas particulier. Lorsque des indications prophylactiques sont énumérées, il convient de mentionner les maladies concernées en termes généraux ou spécifiques à condition que la valeur du médicament à cette fin ait été suffisamment démontrée. Les domaines généraux d'indication (par exemple «infections chirurgicales», «infections pédiatriques») sont inadmissibles.

Si, dans certains cas, une autre forme d'administration du médicament convient mieux, il faut le mentionner.

d) **Utilisation en période d'allaitement**

Il convient de signaler si le médicament est excrété dans le lait et s'il présente un risque de sensibilisation du nourrisson.

e) **Avertissements**

Les autres médicaments antimicrobiens susceptibles de provoquer une hypersensibilité croisée et/ou une résistance croisée doivent être énumérés.

Si elle présente un intérêt, la possibilité de surinfection par les micro-organismes non sensibles doit être mentionnée.

f) **Posologie et autres indications concernant le mode d'emploi**

Les doses habituellement administrées dans les différents cas cliniques pour lesquels le médicament est utile et qui peuvent varier considérablement doivent être énumérées.

Il faut préciser si l'adaptation de la posologie est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou en présence d'autres maladies concomitantes et si le médicament peut être administré aux très jeunes enfants et aux personnes très agées.

Si le médicament peut être administré aux enfants, aux nouveaux-nés et aux prématurés, la dose pour enfants de moins de 3 ans doit être indiquée en quantités journalières par kilogramme ou m^2 de surface corporelle. Pour les enfants plus grands et les adultes, la dose totale peut être indiquée.

Le cas échéant, une posologie spéciale doit être indiquée pour les personnes âgées, surtout lorsque la détérioration des fonctions rénales la rend nécessaire.

Les doses maximales totales qui peuvent être administrées sans danger pendant toute la durée du traitement doivent être énumérées chaque fois qu'elles sont connues.

La compatibilité avec les perfusions doit être précisée lorsque le médicament est susceptible d'être administré de cette façon.

ANNEXE VII

EXIGENCES EN MATIÈRE D'ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS POUR UTILISATION À LONG TERME

INTRODUCTION

Les exigences générales relatives aux essais cliniques figurent à la directive 75/318/CEE troisième partie. Les présentes notes explicatives renseignent sur les essais cliniques susceptibles d'être demandés pour les utilisations de longue durée. La planification et la conception des études de précommercialisation à long terme devraient tenir compte des problèmes spécifiques posés par chaque type de médicament ou de maladie; les recommandations qui suivent revêtent un caractère général et n'excluent en aucune façon des recommandations spécifiques se rapportant à des catégories thérapeutiques particulières.

1. DÉFINITION DE L'UTILISATION À LONG TERME

a) Le comité des spécialités pharmaceutiques a d'ores et déjà défini l'utilisation à long terme dans sa note explicative relative aux pouvoirs cancérogènes, comme étant celle «où le médicament est susceptible d'être administré régulièrement durant une période substantielle de vie en continu pendant une durée minimale de six mois ou fréquemment de façon intermittente, de sorte que l'exposition totale soit la même».

b) C'est la raison pour laquelle la thérapie médicamenteuse peut être subdivisée de la manière suivante:

i) occasionnelle, par exemple l'utilisation non fréquente d'un analgésique pour un mal de dent ou un mal de tête occasionnels, la prescription non répétitive d'un antibiotique, ou le recours à un gaz anesthésique. Il ne s'agit pas d'une utilisation à long terme;

ii) utilisation intermittente, par exemple un antibiotique prescrit de façon régulière en cas de bronchite chronique, ou l'utilisation régulière d'un analgésique pour la dysménorrhée;

iii) utilisation prolongée
iv) utilisation à vie

} par exemple, le traitement de l'épilepsie, de l'hypertension, de l'arthrite rhumatoïde ou d'une défaillance cardiaque.

Les catégories iii) et iv) sont considérées comme correspondant à une utilisation à long terme et elles seront mises à profit pour tout médicament que la pratique médicale courante fait entrer dans l'une d'elles, quelle que soit la recommandation particulière du fabricant concerné. Le point de savoir si ii) constitue une utilisation à long terme au sens des présentes notes explicatives dépendra des circonstances particulières à chaque cas, notamment la nature du trouble mais également les risques pris en considération et la nouveauté du produit. Les exemples cités revêtent un caractère illustratif et ne constituent pas un inventaire exhaustif.

2. ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ DANS LES ÉTUDES À LONG TERME

a) La nécessité d'une preuve de l'efficacité à long terme suppose, en règle générale, que l'efficacité de l'utilisation à court terme a été établie pour chaque utilisation proposée, par des études judicieusement contrôlées, accompagnées de la formulation et de la posologie proposées. Il importe également de démontrer que l'efficacité persiste durant l'utilisation à long terme ou en cas d'utilisation discontinue répétée.

b) Lorsque des critères d'efficacité objectifs et pertinents existent, on les utilisera de préférence à des critères subjectifs.

c) La définition des patients exposés aux essais sera effectuée avec précision au niveau de l'établissement du diagnostic et de l'existence de facteurs de risques et ces patients seront aussi représentatifs que possible de la population à laquelle le médicament sera administré ultérieurement. On réservera, en particulier, une place judicieuse aux groupes d'âges extrêmes (vieillards, enfants).

Du point de vue de l'efficacité en général, la pertinence de chaque utilisation proposée devra découler d'études correctement contrôlées, portant chacune sur un nombre adéquat de patients comparables à des fins de validité scientifique, étant entendu que les points terminaux devant servir de critères d'efficacité seront appropriés et définis avec précision.

L'échantillon sera numériquement suffisant pour mettre en lumière des différences significatives appropriées. Si les médicaments-témoins accusent des différences non significatives, il faudra démontrer, par le calcul de la puissance ou des intervalles de confiance, que la sensibilité de l'essai eût été suffisante pour mettre en évidence l'existence de différences pertinentes.

Des essais par contrôle aléatoire devraient normalement être effectués, étant entendu que le placebo serait utilisé lorsque la situation s'y prête.

D'autres types d'études peuvent constituer une preuve supplémentaire d'efficacité à condition d'être conçus et exécutés avec soin.

La durée des études pourra varier en fonction de la finalité des essais et de la nature du médicament. Il devrait suffire de prendre en considération les éléments suivants: variations spontanées en cours de maladie, effets éventuels du médicament sur l'évolution de la maladie et modifications de tolérance susceptibles de se produire.

Si l'on a des raisons de croire que les variations saisonnières influent sur l'évolution de la maladie ou sur la réponse au traitement thérapeutique, il conviendra d'en tenir compte pour l'organisation des essais et l'interprétation des résultats.

L'évaluation des résultats comprendra toujours au moins une analyse de tous les patients admis au traitement ainsi que des groupes de contrôle, y compris tous les abandons, quelle qu'en soit la raison. Dans toute la mesure du possible, on notera les raisons invoquées par les patients pour ne pas achever la période couverte par l'étude. Il est indispensable de procéder à une description détaillée de tous les faits critiques, même ceux qui se produiraient après l'interruption du traitement thérapeutique.

d) Lorsque l'efficacité a été établie à la faveur d'études à court terme alors que les niveaux de dose étaient supérieurs aux niveaux proposés dans les études à long terme, la preuve de l'efficacité devra être fondée sur l'étude d'un échantillonnage approprié de patients qui se seront vus administrer la dose réelle ou l'éventail de doses proposé.

3. ÉTUDE DE LA SÉCURITÉ DANS LES RECHERCHES À LONG TERME

a) De même que pour les médicaments à courte période d'utilisation, il importe que la preuve soit fournie qu'un nombre suffisant de patients ont été surveillés, aux fins d'exclure de fréquentes et graves réactions défavorables et de définir la fréquence de complications plus bénignes. Les affirmations faisant état d'une fréquence relativement faible de réactions défavorables devront être étayées par des études comparatives.

L'expérience clinique globale comprendra, en règle générale, des données relatives à un important groupe représentatif de patients (par exemple 100) ayant absorbé le médicament pendant douze mois au moins, indépendamment des indications respectives. Dans certains cas, le requérant est en mesure de prouver qu'il a mené des recherches sur un nombre plus important de patients (200-300) pendant une durée moindre (6 mois). Cette particularité peut se révéler importante, notamment lorsqu'on a affaire à des médicaments utilisés de manière intermittente. Lorsque l'unique indication du médicament concerne une affection rare, on peut admettre un nombre de patients plus restreint.

Ces patients devront faire l'objet d'un contrôle intégral des réactions défavorables éventuelles sur les plans clinique, biochimique et hématologique. En outre, il serait utile de connaître les effets de certains médicaments sur le système immunitaire. Les exigences précises devront nécessairement varier en fonction de la nature du médicament et de l'affection ainsi que des effets défavorables connus des produits en cause. Bien entendu, ce groupe totalement contrôlé ne comprendra, en principe, qu'une partie de l'expérience clinique totale liée à l'utilisation à long terme. Les données relatives aux patients individuels, auxquels le médicament a été administré durant des périodes prolongées, devront être produites si elles sont disponibles.

b) Les aspects spécifiques ci-après méritent également de retenir l'attention pour n'importe quel médicament ayant fait l'objet d'une proposition d'utilisation à long terme.

i) Aucune étude de pré-commercialisation n'est en mesure de fournir un éventail complet des réactions défavorables à long terme et les fabricants sont dès lors invités à assumer un contrôle approprié de post-commercialisation.

ii) Il conviendra de démontrer, d'une part, que le médicament s'accumule lorsqu'on respecte le calendrier posologique proposé et, d'autre part, que ce calendrier est fiable et adéquat. Ces éléments de preuve devront être renforcés par une démonstration clinique de la sécurité du médicament.

iii) Dans le contexte d'une utilisation à long terme il existe, bien entendu, une probabilité accrue de voir utiliser d'autres médicaments concurrents, ce qui impose de consacrer une attention toute particulière au problème de l'interaction des médicaments.

iv) Lorsque des réactions défavorables peuvent se produire en raison d'un phénomène saisonnier, par exemple la photosensibilité, il doit être démontré de manière appropriée que les exigences de sécurité sont remplies. Lorsque des réactions défavorables risquent d'affecter des catégories particulières de patients (par exemple, vieillards, enfants) susceptibles d'utiliser le médicament, il doit être démontré que la sécurité de ces patients est garantie.

v) Lorsque des effets défavorables affectent une catégorie particulière de patients et lorsqu'il est affirmé que le médicament est d'une utilisation sûre pour les catégories ne comprenant pas de tels patients, la preuve de la sécurité d'utilisation du médicament résultera de l'observation d'un nombre approprié de patients, dans le cadre du sous-groupe auquel le médicament est destiné.

vi) Si le besoin s'en fait sentir, on effectuera des études visant à déterminer si des symptômes de rejet ou des contre-coups se produisent, lorsqu'on interrompt l'administration du médicament. Dans la mesure du possible, on distinguera ces effets d'une banale recrudescence des symptômes originaux.

vii) Lorsque des effets défavorables résultent de l'administration d'une dose supérieure à la dose proposée, la preuve de la sécurité d'utilisation du médicament devra être basée sur l'étude d'un nombre approprié de patients auxquels le niveau de dose proposé a été administré.

4. ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES SPÉCIALISÉES

(voir notes explicatives CEE sur les associations médicamenteuses spécialisées)

En principe, les présentes notes explicatives s'appliquent tant à de nouvelles associations fixes qu'à des composés entièrement neufs. Cependant, dans les cas individuels, les impératifs seront fonction de la nature des composés, de l'originalité de l'association fixe et de l'utilisation qui en est proposée.

ANNEXE VIII

MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS POUR LE TRAITEMENT DE MALADIES CHRONIQUES

INTRODUCTION

La présente note explicative doit être lue à la lumière des spécifications générales contenues dans les «Normes et protocoles» (directive 75/318/CEE).

1. DÉFINITION

Le présent document s'applique aux demandes d'autorisation de produits anti-inflammatoires non stéroïdiens destinés essentiellement au traitement symptomatique à long terme d'affections telles que l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoarthrite ainsi que d'autres états articulaires, musculaires et tendineux. Dans les différentes langues on utilise couramment les termes «anti-rhumatismal» et «anti-phlogistique» pour désigner ces substances.

La présente note n'est pas destinée, en principe, à s'appliquer aux médicaments axés sur la rémission des symptômes.

2. ÉTAPES DE L'ÉTUDE CLINIQUE

a) **Études initiales à court terme sur des patients (3-14 jours)**

Les études cliniques initiales entreprises sur des patients serviront à définir les effets anti-inflammatoires de la préparation ainsi que certaines réactions défavorables résultant de l'administration à court terme, ainsi qu'à indiquer une gamme approximative de doses. Certaines de ces études au moins devraient s'effectuer par comparaison avec un placebo.

b) **Études à moyen terme sur des patients (2-8 semaines)**

Lors d'études ultérieures contrôlées, il est souhaitable de comparer les propriétés anti-inflammatoires du produit à diverses doses avec les propriétés d'au moins une autre substance bien étudiée de type analogue, administrée à des doses pleinement efficaces.

c) **Études cliniques à long terme (voir également la note explicative relative aux «Médicaments pour utilisation à long terme»)**

Le fait que ces produits sont destinés à être utilisés pendant de très longues périodes, tout au moins pour certaines indications, signifie qu'il est capital, du double point de vue de l'efficacité et de la sécurité, d'en étudier les effets au cours d'une utilisation prolongée.

i) *Efficacité*

La structure de l'efficacité à long terme pour les médicaments de ce type peut, d'une façon générale, être correctement définie à la faveur d'études contrôlées pouvant atteindre six mois et portant sur chacune des principales indications retenues.

Lorsque le recours à des médicaments de ce type est particulièrement indiqué dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, une telle étude à long terme devrait tenir compte de ce facteur. L'organisation de ces essais et l'interprétation des résultats devraient tenir compte des variations saisonnières notoires qui caractérisent l'arthrite rhumatoïde.

Si l'ostéo-arthrite ou la spondylarthrite ankylosante figurent parmi les indications, il conviendra également d'effectuer des études à long terme tenant compte de ces facteurs, mais l'ampleur et la durée de ces travaux seront tributaires de l'ensemble des preuves cliniques relatives au médicament, par exemple la disponibilité d'études analogues consacrées à l'arthrite rhumatoïde.

Dans le cadre des études cliniques à long terme, on accordera une importance toute particulière à tous les autres facteurs susceptibles d'influencer les résultats, par exemple d'autres formes de traitement. En raison de la durée importante de cette phase de traitement, la plupart des patients feront sans doute l'objet d'une thérapie concomitante dont il conviendra de tenir compte. En particulier, quel que soit le type d'essai [lettres b) et c)], un médicament analgésique dépourvu d'effets anti-inflammatoires éprouvés peut être utilisé en tant que moyen thérapeutique supplémentaire si la nécessité s'en fait sentir. Un tel traitement devrait faire l'objet d'un rapport distinct.

ii) *Sécurité*

En ce qui concerne le nombre de patients et la durée du traitement, se référer à la note explicative relative aux «Médicaments pour utilisation à long terme».

Les exigences précises peuvent varier dans une certaine mesure, d'un pays à l'autre, en fonction du climat; dans les régions tempérées, ces médicaments sont généralement administrés pendant toute l'année alors que, dans des régions plus chaudes, on a tendance à suspendre le traitement pendant l'été. Néanmoins, la conception des essais devrait tenir compte des variations éventuelles des effets défavorables en fonction des saisons.

La posologie et la structure d'utilisation devraient correspondre à celles qui sont généralement appliquées dans la pratique. L'échantillonnage des patients soumis aux essais devrait comporter une proportion importante de personnes âgées.

3. ACTION ANALGÉSIQUE ET ANTIPYRÉTIQUE

S'il est expressément ou implicitement prêté au médicament un pouvoir analgésique ou antipyrétique spécifique, ce phénomène doit avoir été vérifié directement dans le cadre d'études contrôlées comportant des comparaisons à court terme en double aveugle avec un placebo ainsi que des comparaisons avec d'autres composés.

4. PARAMÈTRES CLINIQUES

Pour toutes les études, les paramètres cliniques doivent permettre de déterminer sans ambiguïté dans quelle mesure l'affection, les symptômes et les fonctions physiques sont influencés. L'éventail des critères dont on dispose pour le diagnostic et l'évaluation de l'arthrite rhumatoïde peut servir de base d'appréciation.

5. EXTRAPOLATION DES RÉSULTATS

Étant donné que les diverses affections des articulations, tendons, cavités, etc., qui sont généralement traitées au moyen de substances anti-inflammatoires et analgésiques, diffèrent sur le plan pathologique, il importe d'étudier les effets thérapeutiques d'un médicament dans divers types de conditions cliniques nettement circonscrites et sur la base d'un diagnostic méticuleux. L'extrapolation des résultats à une infection différente n'est admissible que si les deux affections sont fortement apparentées sur les plans pathologique et clinique. L'affirmation selon laquelle l'arthrite rhumatoïde juvénile constitue une indication pour l'administration du médicament doit être étayée par des études menées sur des enfants atteints de cette affection.

6. EFFETS SECONDAIRES

Une étude soigneuse des effets défavorables (nature, fréquence et gravité) est indispensable. Toute affirmation selon laquelle la fréquence de certains effets défavorables serait moindre qu'en cas d'administration d'autres produits de même type doit être corroborée par des preuves adéquates, acquises moyennant administration du produit à des doses pleinement efficaces. Dans l'appréciation de cet élément, on accordera une attention toute particulière à la tolérance gastro-intestinale, aux effets sur le sang, l'hématopoïèse et l'agglutination des plaquettes, aux réactions défavorables que l'on peut déduire de la pharmacologie et de la toxicologie animales, ainsi qu'à la mesure dans laquelle les principales réactions défavorables dépendent de la dose administrée.

Il importe de connaître les raisons qui ont conduit à des interruptions de traitement lors des études cliniques, étant donné que ces éléments peuvent fournir des indications en ce qui concerne la gravité des effets défavorables.

Si les renseignements pharmacologiques et/ou toxicologiques permettent de supposer qu'un médicament est de nature à favoriser ou à supprimer la réponse immunitaire ou à perturber sensiblement le système immunitaire, il convient de déterminer, à l'aide de doses thérapeutiques, si ces effets revêtent une importance clinique.

7. INTERACTIONS

Il convient de rechercher, dans le cadre d'essais cliniques, d'éventuelles interactions avec d'autres médicaments prescrits concurrement et de tenir un inventaire rigoureux de tous les médicaments ainsi administrés.

Des études spécifiques portant sur les interactions éventuelles avec des médicaments déterminés susceptibles d'être administrés concurremment devraient être entreprises si l'on a des raisons de soupçonner l'existence de pareilles interactions.

ANNEXE IX

PRODUITS ANTI-ÉPILEPTIQUES/ANTICONVULSIVANTS

1. GÉNÉRALITÉS

Les remarques suivantes concernent essentiellement l'évaluation clinique des produits pharmaceutiques utilisés à long terme pour soigner les troubles épileptiques. Il est essentiel d'effectuer des études cliniques à long terme, conçus à cet effet, et de les présenter en même temps que des études à court terme relatives à certains aspects spéciaux concernant l'efficacité, la tolérance et l'innocuité. L'expérience acquise à ce jour montre que les fabricants et les médecins seraient bien avisés de continuer à surveiller, indépendamment de toute obligation légale, ce type de produits pharmaceutiques après leur enregistrement et leur mise sur le marché, en vue de détecter les effets inhabituels, les réactions nocives à long terme ou les modifications des propriétés thérapeutiques après un usage prolongé (voir également notes explicatives pour les médicaments à longue durée d'utilisation).

2. EXPÉRIMENTATEURS

Exception faite de la phase d'études concernant la tolérance, qui se déroulera à une date rapprochée, il est souhaitable en général que l'évaluation clinique des produits anti-épileptiques soit effectuée par des cliniciens expérimentés dans le domaine de l'évaluation médicale et du traitement de l'épilepsie.

3. SÉLECTION DES PATIENTS

Aux premiers stades des études thérapeutiques notamment, il est recommandé de sélectionner des individus souffrant d'un ou plusieurs types de crises d'aspect bien défini et de fréquence connue. Les patients sélectionnés pour les principales études thérapeutiques doivent de préférence présenter une forme stable d'épilepsie et, s'ils ont déjà absorbé des produits pharmaceutiques, leur réponse thérapeutique à la précédente thérapie doit être connue. Certaines études devraient également comprendre des recherches sur l'effet thérapeutique chez les patients présentant différents degrés de gravité d'épilepsie.

Il est admis que dans l'intérêt du patient les nouveaux produits anti-épileptiques doivent souvent être évalués en combinaison avec d'autres traitements pharmaceutiques connus et ce mode d'approche sera généralement essentiel au cours des premières phases de l'évaluation. Les patients qui ne sont pas totalement contrôlés en ce qui concerne les produits existants constituent un important sous-groupe à étudier en vue de définir le spectre d'activité du nouveau produit. Dans ce cas, il est essentiel que les produits précédents aient été prescrits pendant une période assez longue pour que leur effet se soit stabilisé. La concentration dans le sang des produits administrés au cours des traitements précédents doit être connue et constante et elle fera l'objet d'une surveillance continue après administration du nouveau composé. Lorsque l'effet du nouveau composé en combinaison avec d'autres a été déterminé, il est également important d'évaluer l'effet du produit lorsqu'il est administré séparément. Alors que, normalement, les études thérapeutiques initiales seront effectuées uniquement sur des patients hospitalisés, il est essentiel dans les dernières phases d'étudier également l'effet et l'innocuité du produit expérimental lorsqu'il est utilisé sur des patients non hospitalisés, y compris ceux déployant une activité quotidienne normale.

4. PHARMACOCINÉTIQUE ET BIODISPONIBILITÉ

Parmi les produits anti-épileptiques existants, plusieurs posent des problèmes cinétiques importants pour un contrôle thérapeutique (cinétique non linéaire, altérations des composés protéiques, métabolites actifs, etc.). Une étude cinétique complète est donc particulièrement nécessaire pour ces produits et devrait inclure des informations sur le degré individuel de variation des paramètres cinétiques importants du point de vue clinique. Par conséquent, des données relatives à ces paramètres doivent être fournies pour un nombre adéquat de patients. Ces recherches sont souvent étroitement liées aux recherches sur les interactions des produits (voir ci-dessous). Les produits anti-épileptiques existants présentent certaines caractéristiques (telles que marge thérapeutique étroite et/ou rapports complexes entre niveau de dose et niveau de sérum) qui soulèvent des problèmes de biodisponibilité. Si la composition chimique du nouveau produit est semblable à celle de médicaments existants, ce problème devra faire l'objet d'une attention particulière (voir notes explicatives sur la biodisponibilité).

5. CRITÈRES D'EFFICACITÉ

Une observation continue est souhaitable pendant les premières études. À ce stade et par la suite, une diminution de la fréquence des crises est le principal paramètre clinique d'efficacité. Pour évaluer les cas ambulatoires, et en particulier les cas de petit-mal, l'utilisation de la télémétrie peut être recommandée. Les effets sur l'électro-encéphalogramme (EEG) et sur le comportement devront étré enregistrés systématiquement, du moins dans certaines études, qu'ils soient ou non en corrélation avec le pouvoir anticonvulsivant du produit. Par la suite, la diminution de la fréquence et de la gravité des crises devra être mesurée et quantifiée dans des conditions contrôlées. On évaluera en même temps la capacité d'adaptation à la vie en société et au travail. La diminution des réactions nocives doit également être considérée comme un symptôme favorable. On recueillera des éléments d'information sur les effets de l'administration de plus d'une dose et on surveillera la concentration du produit dans le sérum (voir le point 7).

6. ÉTUDES COMPARATIVES

L'utilisation de placebo seul chez des patients présentant des convulsions devrait être évitée mais l'application de comparaisons avec placebo doit être possible (et est valable) pour évaluer les avantages d'un nouveau produit associé à un régime connu mais inapproprié. Pour évaluer les effets sur d'autres formes d'épilepsie (par exemple petit-mal) un nouveau produit peut également être testé par rapport au placebo. Puisque la comparaison complète avec un placebo n'est pas toujours possible, ni normalement admissible dans les cas d'épilepsie convulsive, on effectuera, au cours des dernières phases d'évaluation, des essais cliniques contrôles (aléatoires), pendant lesquels le produit sera comparé à d'autres médicaments ou d'autres combinaisons de médicaments généralement utilisés pour combattre les crises en question.

7. NIVEAUX DE SÉRUM

L'évaluation de la dose/réponse (à la fois effets et effets secondaires liés à la dose) ne doit pas être considérée comme complète tant que des données précises sur la gamme thérapeutique et toxique du produit, y compris les études relatives au niveau du sérum, ne sont pas obtenues. Ce dernier point est particulièrement important pour déterminer si, dans la pratique, la surveillance de la concentration de sérum est oui ou non judicieuse et recommandable dans des conditions thérapeutiques.

Si d'autres paramètres de contrôle sont proposés, par exemple la concentration du produit dans la salive, leur importance et leur fiabilité seront étudiées de façon appropriée.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements se produisant pendant le traitement seront soigneusement enregistrés, compte tenu en particulier des changements neurologiques et psychologiques (par exemple les effets sur l'idéation, la démarche, la parole, la coordination, ainsi que le nystagmus ou la léthargie) et tout autre problème pouvant résulter d'une utilisation prolongée. Il conviendra également d'enregistrer les observations cliniques résultant d'essais appropriés en laboratoire.

9. INTERACTIONS

Il n'est pas rare que la pharmacothérapie anti-épileptique soit assurée par la combinaison de deux ou plusieurs produits et il est donc particulièrement important que les études permettant de détecter les interactions des produits importants du point de vue clinique soient effectuées. Ces études doivent porter sur les combinaisons de produits anti-épileptiques qui seront probablement utilisés dans la pratique et les combinaisons qui semblent devoir donner lieu à des interactions.

De nombreux produits anti-épileptiques existants (par exemple phénytoïne, barbituriques, carbamazépine) sont également bien connus pour leurs interférences avec le métabolisme d'autres types de produits impliquant une réaction enzymatique ou une inhibition; il est donc souhaitable de procéder aux études nécessaires pour détecter les effets de ce type, surtout si le nouveau produit est en interaction avec des médicaments dont le dosage est critique (par exemple les glycosides cardiaques, les anticoagulants, les contraceptifs oraux) ou avec l'alcool.

10. DURÉE DES ESSAIS

Les principes énoncés dans les notes explicatives concernant les produits à utilisation prolongée seront évidemment applicables aux produits anti-épileptiques/anti-convulsivants. Des observations bien documentées relatives à des patients traités pendant 12 mois devront être disponibles pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de ces médicaments lors d'une utilisation prolongée. Les données relatives à la sécurité devront être disponibles et porter au minimum sur 100 patients.

11. AFFIRMATIONS SPÉCIALES

Il est parfois affirmé à propos des nouveaux produits anti-épileptiques qu'ils présentent des propriétés spéciales, par exemple des effets psychostimulants. Le bien-fondé de ces affirmations doit être établi au cours d'essais cliniques contrôlés, spécialement conçus à cet effet.

12. ASSOCIATIONS FIXES

Certains patients épileptiques sont traités à l'aide de deux ou de plusieurs anti-convulsivants. Cependant, il est particulièrement important dans de tels cas de procéder à un ajustement individuel de la dose pour chaque produit en raison des variations individuelles des courbes dose/réponse, de la cinétique variable et de la marge thérapeutique parfois étroite. Sauf raison spéciale, les associations fixes de produits utilisés pour les troubles convulsifs sont généralement indésirables et ne devraient guère être admises à moins qu'une expérience pratique approfondie recueillie pendant plusieurs années ait indiqué qu'un mélange particulier est réellement valable et bien toléré dans la pratique (voir notes explicatives sur les associations médicamenteuses spécialisées).

13. ENFANTS

Conformément à la directive 75/318/CEE troisième partie chapitre III dernier paragraphe, un médicament anti-épileptique peut rarement être administré sans restrictions aux enfants avant qu'une expérience suffisante ait été acquise sur divers groupes et types de patients (par exemple les spasmes infantiles, les crises acinétiques) en vue de déterminer son dosage, sa concentration dans le sérum et son efficacité. Si possible, des études à long terme seront prévues pour détecter tout effet possible sur l'apprentissage, l'intelligence, la croissance et la puberté. Comme indiqué au point 1 de la présente annexe, de telles études pourront devoir être effectuées après la commercialisation.

ANNEXE X

ÉTUDE DE LA BIODISPONIBILITÉ

1. REMARQUES GÉNÉRALES

Les études de biodisponibilité évaluent la performance *in vivo* des différentes formes d'administration. Elles exigent généralement une connaissance de la pharmacocinétique du médicament. Il existe en gros deux types d'études de biodisponibilité:

a) les études effectuées au cours de la mise au point d'un nouveau produit;

b) les comparaisons entre les présentations existantes et nouvelles.

On notera que la directive 75/318/CEE, tout en se référant, aussi bien dans la section pharmacologique (deuxième partie chapitre 1[er] section G) que dans la section clinique (troisième partie chapitre II point 2 section A paragraphe 1 lettre c), à la nécessité d'études pharmacocinétiques, ne pose aucune exigence en ce qui concerne l'étude de la biodisponibilité. Ce silence est lié au fait que lorsqu'un produit pharmaceutique a été soumis aux différentes études pharmacologiques, pharmacocinétiques et thérapeutiques spécifiées dans ladite directive, les rapports établis sur la base de ces études contiennent en général, sur l'absorption et le sort du médicament, des données précises, qui permettent de dégager des conclusions claires quant au caractère adéquat et sûr de la biodisponibilité de ce médicament sous la forme sous laquelle il doit être commercialisé. Cependant, dans certains cas spécifiques, la question de la biodisponibilité revêt une importance particulière et peut devoir faire l'objet d'une étude plus exhaustive et plus explicite. Nous citons dans les présentes notes explicatives quelques-uns de ces cas.

Remarquons qu'un certain nombre de questions généralement considérées comme des aspects de la biodisponibilité touchent en fait à la pharmacocinétique; on se référera pour ces questions aux notes explicatives sur les études de pharmacocinétique humaine.

2. DÉFINITIONS

Dans le cas présent, on entend par biodisponibilité la vitesse à laquelle et les proportions dans lesquelles un composant actif ou une fraction thérapeutique parviennent au site où ils doivent agir lorsque le médicament est administré sous une forme pharmaceutique particulière. La biodisponibilité est une caractéristique de cette forme, mais elle n'est pas nécessairement parallèle aux effets pharmacologiques ou thérapeutiques particuliers. La biodisponibilité est généralement déterminée par le taux et la vitesse d'absorption d'un médicament à partir de sa forme pharmaceutique, mais il peut y avoir d'autres paramètres importants, tels que le métabolisme au premier passage. Il peut être utile de faire la distinction entre la biodisponibilité «absolue» d'une forme pharmaceutique donnée par rapport à celle (100 %) consécutive à l'administration par voie intraveineuse et la biodisponibilité «relative» par rapport à une autre forme administrée autrement que par la voie intraveineuse (par exemple, comprimés/gélules). Il est évident que la concentration au site d'action est rarement directement mesurable et que des paramètres indirects doivent souvent être utilisés (voir paragraphe «paramètres»).

3. PARAMÈTRES

Les problèmes de biodisponibilité se posent, le plus souvent, pour des produits administrés par voie orale et c'est dans cette optique que les présentes notes explicatives ont été établies. En principe, ce qui donne la meilleure mesure de la biodisponibilité de ces produits est la courbe des concentrations sanguines du composant actif, de sa fraction active ou de ses métabolites actifs en fonction du temps, courbe qui devrait normalement illustrer la concentration atteinte au niveau du site d'action. Cependant, l'administration par d'autres voies soulève parfois des problèmes analogues, nécessitant une approche comparable (bien que différente). L'étude des concentrations sanguines n'est pas toujours réalisable et elle ne renseigne pas toujours directement sur les effets d'un médicament; en de tels cas, la mesure d'autres concentrations (par exemple dans les urines) ou celle des effets pharmacologiques ou de l'efficacité thérapeutique à l'aide de méthodes sensibles et reproductibles peuvent être admises et sont même parfois plus réalistes.

Il ne paraît pas souhaitable de fixer ici des règles méthodologiques précises pour l'étude de la biodisponibilité, mais on peut faire quelques remarques générales:

a) L'absorption d'un médicament chez différents sujets peut être influencée par des facteurs d'ordre génétique, par l'environnement, par le régime alimentaire et par des facteurs nutritionnels, ainsi que par l'âge et par une exposition antérieure au même médicament; pour éliminer ou du moins minimiser ces facteurs indépendants des présentations, il est nécessaire d'effec-

tuer des études comparatives dans des conditions bien déterminées et contrôlées. Ces études sont généralement réalisées de façon croisée, ce qui nécessite moins de sujets que les études parallèles. La méthode utilisant des médicaments marqués par des isotopes stables et des médicaments non marqués permet l'administration simultanée par différentes voies et simplifie de ce fait le protocole.

b) Parallèlement à la biodisponibilité, qui est normalement étudiée à jeun, il est parfois utile d'étudier la cinétique d'un médicament pour en déterminer le sort chez des sujets non à jeun, ce qui correspond à des conditions fréquentes d'emploi du médicament dans la pratique.

4. DEMANDES ACCOMPAGNÉES D'UN DOSSIER CLINIQUE COMPLET

Dans le cas de médicaments à base de nouvelles substances chimiques et dans le cas de nouvelles formes pharmaceutiques de substances connues, on peut supposer que toute la documentation spécifiée dans la directive 75/318/CEE sera soumise. Même si cette documentation contient tous les renseignements qui, comme indiqué plus haut, permettent de tirer des conclusions quant à la biodisponibilité à partir de la forme pharmaceutique finale, il est probable qu'une étude plus explicite et plus exhaustive de la biodisponibilité sera nécessaire dans des situations telles que les suivantes:

a) si des études menées chez l'animal ou chez l'homme ont donné des résultats très variables et si la possibilité existe que cette variation soit due à un effet particulièrement marqué du mode de préparation pharmaceutique sur l'absorption;

b) s'il est particulièrement important d'assurer un dosage exact, par exemple parce que la courbe de réaction en fonction de la dose présente une forte pente ou que la marge entre dose thérapeutique et dose toxique est étroite et/ou que le patient court un danger en cas d'inefficacité;

c) si la substance est étroitement apparentée à une substance connue pour poser des problèmes de biodisponibilité;

d) si les propriétés physico-chimiques ou pharmacocinétiques d'un médicament sont telles que toute modification subséquente de la formule ou du mode de préparation pharmaceutique est susceptible de modifier la biodisponibilité;

e) si le procédé pharmaceutique utilisé est d'usage peu courant ou de nature telle qu'il est difficile de prévoir la constance de la biodisponibilité, ce qui peut être le cas notamment pour des comprimés munis d'un revêtement protecteur, pour des formes pharmaceutiques à libération lente ou pour des médicaments dans lesquels le principe actif ne constitue qu'une trés faible partie de l'ensemble de la formule;

f) si le produit contient plusieurs composants actifs, pour autant que des considérations théoriques ou expérimentales donnent à craindre que l'un d'eux ne puisse augmenter ou diminuer la biodisponibilité de l'autre (ou des autres).

5. DEMANDES NON ACCOMPAGNÉES D'UN DOSSIER COMPLET

Certaines demandes portent sur de nouvelles spécialités de composition analogue, voire identique, à des spécialités existantes. D'autres concernent des modifications apportées à des produits existants. Il est évident que, en de tels cas, il n'est pas nécessaire de répéter toutes les études effectuées sur la spécialité initiale. La question essentielle qui se pose est de savoir si l'ancienne et la nouvelle formule sont bio-équivalentes (voir appendice) ou si les différences de biodisponibilité qu'elles présentent risquent d'entraîner une modification importante de l'efficacité et/ou de la sécurité.

Les principes à appliquer sont les suivants:

a) s'il s'agit d'une modification importante par rapport à la formule initiale, s'il s'agit d'un fabriquant différent ou si l'on sait que le médicament pose des problèmes tels que ceux énumérés à la rubrique «demandes accompagnées d'un dossier clinique complet», des études de biodisponibilité adéquates sur les plans clinique et statistique et comprenant une comparaison directe des deux formules chez l'homme sont nécessaires pour parvenir à des conclusions;

b) dans les autres cas où il ne s'agit que d'apporter une modification très légère à un produit existant, par exemple de changer de colorant, il convient de procéder *in vitro* à une comparaison directe entre l'ancienne et la nouvelle formule, au point de vue par exemple de l'allure de la courbe de dissolution en fonction du temps ou de la libération du composé actif.

6. CAS DANS LESQUELS UNE ÉTUDE DE LA BIODISPONIBILITÉ N'EST PAS REQUISE

Une étude de biodisponibilité n'est généralement pas requise dans les cas suivants:

a) si le médicament est uniquement destiné à l'administration par voie intraveineuse;

b) si le médicament est destiné à un usage thérapeutique local (ce qui n'exclut pas *a priori* la nécessité d'étudier son passage dans la circulation générale);

c) si le médicament est une préparation orale qui n'est pas destinée à être absorbée (ce qui n'exclut pas *a priori* la nécessité d'étudier son passage dans la circulation générale);

d) si le médicament ne diffère que par la quantité de principe actif qu'il contient d'un autre médicament ayant la même forme pharmaceutique, contenant la même proportion de composant actif et d'excipients et produit par le même fabricant, pourvu que la biodisponibilité de cet autre médicament ait été démontrée et que les deux produits satisfassent à un essai de dissolution *in vitro;*

e) si, bien que sa formule ait été modifiée, le médicament reste identique (sauf en ce qui concerne le colorant, l'édulcorant ou l'agent conservateur) au médicament préparé auparavant par le même fabricant, pourvu que la biodisponibilité de ce dernier soit connue et que les deux variantes satisfassent à un essai de dissolution *in vitro*.

Appendice

Définition de la bio-équivalence de la FDA

(*Federal Register*, vol. 42, n° 5, 7 janvier 1977)

On entend par «produits pharmaceutiques bio-équivalents» les équivalents pharmaceutiques ou les produits pharmaceutiques de substitution dont la vitesse et le taux d'absorption ne révèlent pas de différences importantes lorsqu'ils sont administrés à la même dose molaire de la fraction thérapeutique dans des conditions expérimentales analogues, que ce soit par administration unique ou par administration multiple. Certains équivalents pharmaceutiques ou produits pharmaceutiques de substitution peuvent être équivalents du point de vue de leur taux d'absorption et non de leur vitesse d'absorption et peuvent être cependant considérés comme bio-équivalents parce que ces différences de la vitesse d'absorption sont intentionnelles et sont indiquées dans l'étiquetage, ils n'affectent pas essentiellement les concentrations effectives du médicament dans le corps lorsqu'il est utilisé régulièrement ou sont considérées comme insignifiantes sur le plan médical dans le cas du produit pharmaceutique particulier en question.

ANNEXE XI

ÉTUDE CLINIQUE DES MÉDICAMENTS DESTINÉS AU TRAITEMENT DES MALADIES ARTÉRIELLES PÉRIPHÉRIQUES CHRONIQUES

1. INTRODUCTION

Les médicaments influençant l'hémodynamique périphérique, par une action sur la paroi vasculaire, le sang lui-même ou d'autres façons, sont généralement commercialisés pour remédier à la claudication intermittente, la douleur au repos ou les symptômes liés aux vasospasmes. La valeur des médicaments existant à cet effet est discutée et la fiabilité ou la pertinence d'une grande partie des études cliniques effectuées sur ces produits sont contestables.

2. PRINCIPES GÉNÉRAUX

La section clinique des exposés relatifs aux médicaments de ce genre doit répondre aux normes généralement considérées comme applicables à un exercice de recherche valable.

En particulier:

a) Les indications données devraient être basées sur des études démontrant, de façon directe, l'existence d'un effet cliniquement pertinent et statistiquement significatif sur la symptomatologie du patient ou sur l'évolution de la maladie, et non pas sur les seules constatations pharmacodynamiques ou les seules données de laboratoire.

b) Les résultats afférents à des entités pathologiques spécifiques, à des types de patients ou des formes d'administration, ne devraient pas être extrapolés, sans justification, à d'autres situations.

c) Les raisons pour lesquelles les patients n'ont pas pu subir l'étude pendant toute sa durée doivent être consignées, si possible.

d) Une certaine attention devrait être consacrée à la sécurité et à l'efficacité à long terme de ces médicaments, ainsi qu' à tout effet susceptible de survenir aprés leur suppression.

3. RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES

En planifiant et en analysant les études cliniques qui sont censées faire partie d'une soumission, les demandeurs sont conviés tout particulièrement à garder en mémoire les points ci-après. Ils sont énumérés en liaison, tout d'abord, avec les études relatives à la claudication intermittente, mais certains points sont également applicables à l'étude d'autres syndromes ischémiques périphériques.

a) **Définition des patients**

Pour effectuer une comparaison valable et pour constituer des sous-groupes homogènes en vue de l'analyse, il est d'une importance vitale de caractériser les patients, au moment de l'admission, du point de vue d'un certain nombre de variables, en particulier:

i) nature, localisation et ampleur des troubles vasculaires périphériques qui doivent être déterminées aussi objectivement que possible. L'angiographie, qui est souvent utilisée chez ce type de patients, sera très efficace à cet égard;

ii) durée et gravité des symptômes cliniques. Dans les études relatives aux membres inférieurs, seuls les patients souffrant d'une diminution prononcée de l'aptitude à la marche sont admissibles à l'essai;

iii) habitudes alimentaires et poids corporel;

iv) consommation d'alcool et de tabac;

v) utilisation d'autres médicaments;

vi) existence d'une autre maladie (par exemple diabète, hypertension);

vii) degré habituel d'activité physique.

Les modifications relatives aux points iii), iv), v), vi) et vii) au cours de l'étude doivent être consignées.

b) **Utilisation des contrôles**

Étant donné que les symptômes liés à l'ischémie périphérique peuvent changer spontanément et être très fortement influencés par des facteurs tels que l'exercice physique et d'autres habitudes de vie, etc., les patients traités doivent être comparés à un groupe témoin du même âge. Comme les mérites de tous les médicaments actuels dans ce domaine sont fortement discutés, aucun composé de référence valable ne peut être proposé; autrement dit, la comparaison devrait, à l'heure actuelle, faire intervenir un placebo.

c) **Choix des patients**

On choisira des patients ambulants alertes souffrant d'une claudication intermittente stable et généralement à un stade non avancé de la maladie artérielle chronique. Dans le présent document, la stabilité implique que l'on n'a pas constaté de variations importantes de la gravité des symptômes au cours d'une période antérieure de trois mois.

Une longue période d'observation est nécessaire pour caractériser les variations des symptômes et pour que les patients puissent parvenir à la stabilité dans des conditions générales telles que l'exercice physique, la restriction de la consommation de tabac et d'alcool, un régime alimentaire approprié et le traitement des maladies concommittentes. Ces conditions doivent être maintenues aussi constantes que possible au cours de toute la durée de l'essai.

Avant que l'étude effective ne commence, les patients jugés stables dans les conditions citées ci-dessus se verront administrer un placebo au cours d'une période initiale pour que leur stabilité soit vérifiée et leur niveau de référence de départ évalué. Au cours de cette période de prétraitement, des essais d'exercice physique normalisés appropriés doivent être effectués de temps à autre (par exemple toutes les deux semaines) jusqu'à ce que des résultats suffisamment reproductibles soient obtenus. L'expérience a montré qu'une période de quatre à six semaines est souvent suffisante à cette fin.

Une répartition aléatoire des patients entre les groupes auxquels sont administrés le médicament ou le placebo doit être effectuée après cette période initiale.

d) **Paramètres**

Les paramètres les plus importants sont ceux qui reflètent la mesure de l'effet clinique affirmé.

Tout effet revendiqué en ce qui concerne la claudication intermittente devra être étudiée à la faveur de tests de tolérance d'exercices standardisés, par exemple à la faveur d'un tapis roulant *(treadmill)*. Les tests de ce genre devront être effectués dans des conditions de température contrôlées et avec une période prolongée d'acclimatisation. Ces études pourront être complétées par la notation de l'évaluation de l'amélioration par le patient lui-même.

Alors que les médicaments développés dans ce domaine sont susceptibles d'affecter l'issue de différents types d'études purement objectives (par exemple occlusion veineuse, pléthysmographie, *clearance* xénon pour la mesure du débit sanguin dans le muscle, mesure Doppler de la pression sanguine, oscillométrie, calorimétrie, P 02 musculaire), il apparaît qu'il n'existe pas pour l'instant de méthode qui soit entièrement fiable et qui corresponde aux effets cliniquement souhaités. De telles méthodes peuvent être d'une certaine valeur pour l'analyse des produits nouveaux; mais si un demandeur souhaite affirmer qu'une telle technique démontre l'utilité clinique d'un produit, l'affirmation devra être prouvée.

e) **Études comparatives**

i) Pour tenir compte des variations spontanées au cours de la maladie et détecter le développement éventuel d'une tolérance ainsi que certains effets défavorables différés, la phase «double insu» du traitement devra durer pendant des périodes prolongées (6 à 12 mois).

ii) Le recrutement des patients devra prendre en compte l'influence des saisons sur l'évolution de ces troubles et l'apparition d'effets défavorables.

iii) Il faudra tenir compte de tout événement pertinent survenant après la suppression du traitement au cours de l'essai ou après l'essai.

f) **Analyse des résultats**

Les effets cliniques enregistrés n'ont guère de chances de s'étendre à tous les types de patients; et pour les besoins de la clarté, une analyse des résultats obtenus dans des sous-groupes prédéfinis [voir la lettre a)] sera nécessaire.

ANNEXE XII

ÉTUDES PHARMACOCINÉTIQUES CHEZ L'HOMME

GÉNÉRALITÉS

Le but des présentes notes explicatives est de guider et d'aider les demandeurs dans l'interprétation des études pharmacoçinétiques, précliniques et cliniques, d'un nouveau médicament, quels qu'en soient la nature, le mode d'action ou la voie d'administration.

Ces notes, qui doivent être lues à la lumière des normes et protocoles (directive 75/318/CEE), sont simplement destinées à aider les demandeurs dans l'interprétation de ces textes, compte tenu des problèmes spécifiques posés par les études de pharmacocinétique couvrant notamment le métabolisme des médicaments chez des volontaires sains et des patients.

Elles ne traitent que de principes généraux; tous les points énoncés ne s'appliquent pas nécessairement à chaque substance; chaque étude doit par conséquent être planifiée et conçue en fonction des propriétés et indications du médicament considéré.

La relation entre dose, concentrations plasmatiques et effets thérapeutiques ou toxiques doit, si possible, être étudiée. D'une manière générale, des études pharmacocinétiques sont nécessaires pour administrer les médicaments dans les meilleures conditions d'efficacité et de sécurité. Elles sont indispensables pour établir des plans de traitement, pour déterminer si ces plans sont applicables à des patients particuliers et, le cas échéant, pour modifier la posologie. Cela vaut en particulier pour les médicaments à spectre thérapeutique étroit, ainsi que pour les médicaments pour lesquels l'existance d'une étroite relation entre concentrations plasmatiques et effets thérapeutiques et/ou toxiques est démontrable ou tout au moins prévisible.

Les possibilités de réaliser des études pharmacocinétiques peuvent, dans certains cas, être nulles ou limitées, soit que leur exécution soulève des difficultés insurmontables, soit qu'elle comporte des risques pour les sujets; dans de tels cas, l'utilisation du médicament repose entièrement ou partiellement sur des études pharmacodynamiques et cliniques.

Les présentes notes sont subdivisées en deux sections:

I. Facteurs pharmacocinétiques à étudier; cette section traite de:

1. l'absorption;
2. la distribution;
3. l'élimination,

ainsi que des interactions et des réactions indésirables.

II. Méthodologie et conditions de l'étude; cette section traite des aspects suivants:

1. choix des conditions d'administration (voie, doses, intervalles entre les doses);
2. choix des sujets (volontaires sains, patients présentant des troubles susceptibles d'être traités par le médicament considéré, patients présentant des risques d'interférences);
3. choix méthodologiques: prélèvement d'échantillons et analyse, traitement des données et statistique.

I. FACTEURS PHARMACOCINÉTIQUES À ÉTUDIER

1. **Absorption**

La *vitesse* et le *taux* d'absorption du principe actif ou de la fraction thérapeutique doivent être connus.

Les données relatives à la *biodisponibilité* mentionnées dans les notes explicatives de la Communauté économique européenne concernant l'étude de la biodisponibilité doivent être fournies.

a) *Substances destinées à produire des effets systémiques*

Quelle que soit la voie d'administration (bucale, sublinguale, parentérale, rectale, percutanée, transalvéolaire, etc.), des données obtenues directement ou indirectement sur le taux d'absorption doivent être présentées et une comparaison avec une dose intraveineuse doit, si possible, être établie. Il est préférable de fournir une analyse pharmacocinétique précise de tout le profil plasmatique, y compris l'absorption, la distribution et l'élimination, car ces différentes étapes peuvent être en grande partie liées. Cela vaut en particulier pour les formes pharmaceutiques spéciales pour lesquelles il est fait état d'un effet retard du principe actif ou d'une durée d'action prolongée. À défaut d'une telle analyse, il convient de fournir tout au moins des données concernant la concentration maximale du médicament (C_{max}), le délai dans lequel elle est atteinte (t_{max}) et l'aire située sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC).

S'il y a lieu de craindre que certains facteurs physiologiques, tels que la présence du bol alimentaire ou de certains aliments (par exemple produits laitiers) dans l'estomac, ou pathologiques tels que certains troubles fonctionnels ou anatomiques du *tractus* gastro-intestinal, ne modifient sensiblement l'absorption, des études pharmacocinétiques distinctes doivent être faites chez des volontaires ou des patients convenablement sélectionnés.

b) *Substances non destinées à produire des effets systémiques*

Dans le cas de médicaments ayant une forte activité intrinsèque (par exemple dans le cas de corticostéroïdes topiques ou de certains aérosols pour maladies respiratoires), il est souvent souhaitable d'étudier le passage dans la circulation, car des effets systémiques prononcés sont possibles. Il en va de même pour l'application topique de médicaments chez des patients souffrant de troubles au niveau de la peau ou des membranes muqueuses. Il convient donc de fournir des données sur les effets systémiques ou sinon des données pharmacocinétiques obtenues directement.

2. **Distribution**

Il convient de fournir des données pour des analyses mathématiques adéquates (analyses ou modèles descriptifs et/ou interprétatifs), y compris des données sur les paramètres indépendants des modèles.

Le pourcentage et les caractéristiques de fixation sur les protéines sériques doivent être établis à l'aide de méthodes appropriées, *ex vivo* ou *in vitro*. Si les médicaments ou leurs métabolites actifs ont une grande affinité pour les protéines plasmatiques, les facteurs susceptibles d'altérer la fixation sur les protéines et, par conséquent, d'altérer la réponse thérapeutique doivent être étudiés. La fixation sur les globules rouges et autres composants du sang doit également être connue.

Certains états pathologiques peuvent sensiblement modifier le schéma de distribution d'un médicament. Si ces modifications (par exemple réduction du volume distribué en cas d'insuffisance rénale, modifications du taux de pénétration des antibiotiques dans le liquide cérébro-spinal en cas de méningite, modifications des concentrations de différentes protéines sur lesquelles se fixe un médicament, etc.) peuvent conduire à modifier la posologie ou les indications, elles doivent être étudiées chez des patients convenablement choisis.

La distribution dans des fluides organiques accessibles (liquide cérébro-spinal, synovie) doit être, le cas échéant, étudiée.

Les concentrations tissulaires réelles sont rarement mesurables; si toutefois elles le sont, elles doivent être fournies dans la mesure où elles sont particulièrement utiles, voire nécessaires, pour résoudre des problèmes importants d'efficacité ou de sécurité.

3. **Élimination**

La vitesse d'élimination du précurseur (par exemple, *clearance* corporelle totale, période d'élimination) doit être étudiée chez des volontaires possédant des mécanismes d'élimination normaux et aussi, si possible, chez des patients présentant des troubles fonctionnels de ces mécanismes d'élimination. Les principales voies d'élimination et leur importance relative dans l'élimination totale doivent être connues.

a) *Métabolisme*

À quelques exceptions près, les médicaments sont, dans une proportion plus ou moins grande, soumis dans l'organisme humain à une dégradation métabolique. Les études pharmacocinétiques doivent indiquer si la vitesse de biotransformation peut être sensiblement modifiée en cas de déficience enzymatique génétique ou si, dans les limites des doses normalement administrées, il peut y avoir saturation du métabolisme, ce qui induirait une cinétique non linéaire. La possibilité d'une induction enzymatique doit être également étudiée après administration de doses multiples. Si la part de la *clearance* métabolique dans la *clearance* systémique est relativement importante, les principales voies du métabolisme doivent être étudiées. Tout indice de formation de métabolites pharmacologiquement actifs (dont l'activité peut différer de celle du médicament précurseur sur le plan qualitatif) demande vérification et, si l'on a des raisons de penser que ces métabolites contribuent dans des proportions importantes à l'activité thérapeutique et/ou à des réactions indésirables chez l'homme, il convient de les étudier sur des modèles animaux convenablement choisis ou, si nécessaire, chez l'homme, dans le cadre d'études clinicopharmacologiques appropriées. Les données pharmacocinétiques concernant ces métabolites, le rythme de leur formation et de leur élimination et leurs caractéristiques de distribution et de *clearance* doivent être connues.

b) *Excrétion*

L'excrétion urinaire doit être définie par des paramètres tels que les suivants:

— total cumulé des quantités du médicament non métabolisé et métabolisé trouvées dans l'urine après absorption d'une dose unique,

— *clearance* rénale du médicament.

La période d'excrétion et l'ampleur des variations inter-individuelles doivent être déterminées. Dans le cas de médicaments qui se caractérisent par une *clearance* rénale élevée ou qui forment une quantité significative de métabolites pharmacologiquement actifs se caractérisant par une prépondérance de la *clearance* rénale et qui sont susceptibles d'être administrés à des patients souffrant d'insuffisance rénale, les caractéristiques d'élimination et d'accumulation chez des patients présentant à des degrés divers une réduction de la vitesse de filtration glomérulaire doivent être si possible examinées. Des données quantitatives supplémentaires doivent être fournies sur la relation entre la constante de vitesse d'élimination et la vitesse de filtration glomérulaire, à moins que la preuve ne soit apportée que ces données peuvent être déduites des mesures faites de la fraction de la dose absorbée qui est excrétée telle quelle dans l'urine de patients ou de volontaires sains ne présentant pas d'anomalie de la fonction rénale.

Si la clearance rénale représente une proportion importante de la clearance systémique (par exemple plus de 30 %), il convient d'examiner s'il y a sécrétion et/ou réabsorption tubulaires et si la sécrétion dépend du pH. D'autres voies d'excrétion (par la bile, le lait) doivent être étudiées pour autant qu'elles présentent un intérêt dans le contexte de la demande (c'est-à-dire si le demandeur fait valoir une durée d'action prolongée en raison de la recirculation entérohépatique).

4. **Interactions et réactions indésirables**

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire pendant la phase d'absorption, ainsi que pendant les phases de distribution et d'élimination. Si de telles interactions sont soupçonnées de se produire sur la base de données animales, prévues sur la base des propriétés physico-chimiques ou pharmacologiques du médicament ou de composés analogues (fixation sur les protéines, induction enzymatique) ou observées au cours des études précliniques et cliniques, les modifications pharmacocinétiques qui leur sont imputables doivent être mesurées (en particulier dans le cas d'hypoglycémiants ou d'anticoagulants oraux) et les mécanismes en cause doivent, si possible, être élucidés (par exemple, induction enzymatique, compétition pour les sites d'élimination rénale, etc.).

Certains types de réactions indésirables sont dues à des variations pharmacocinétiques d'origine génétique peu courantes; il est certes rarement possible de faire une étude prospective de ces comportements aberrants, mais aucun effort ne doit être épargné en vue d'élucider le(s) mécanisme(s) pharmacocinétique(s,) si l'on a des raisons de penser que la réaction indésirable est provoquée par des modifications de la pharmacocinétique du médicament.

II. MÉTHODOLOGIE ET CONDITIONS DE L'ÉTUDE

1. **Conditions d'administration**

Des études doivent être faites sur la base de doses tant uniques que multiples administrées dans les limites de la gamme et des intervalles de dose recommandés.

Les études entreprises sur la base de doses multiples doivent être autant que possible suffisamment prolongées pour que l'on puisse établir les concentrations du médicament à l'état stationnaire et, aux niveaux d'état stationnaire, déterminer la relation dose/concentrations et la variabilité des concentrations. La cinétique d'accumulation du médicament, prévue sur la base des

constantes cinétiques obtenues à partir d'études portant sur des doses uniques, doit être vérifiée expérimentalement: différentes doses doivent être couvertes par une même étude si l'on veut pouvoir déterminer l'effet de la dose et savoir s'il y a passage de la linéarité à la non-linéarité aux niveaux de dose normalement utilisés. Après interruption d'un traitement prolongé, la possibilité d'une décroissance terminale très lente des concentrations plasmatiques, qui peut refléter l'existence d'un compartiment profond, doit être étudiée. Elle pourrait expliquer la divergence entre l'action prolongée de la substance et la période d'élimination apparemment courte mesurée après administration d'une dose unique.

Bien que ces principes doivent normalement être rigoureusement suivis, il faut reconnaître que ce n'est pas toujours possible.

2. **Sujets**

a) *Études préliminaires*

De premières études sont généralement menées chez un nombre limité de volontaires adultes sains, mis à jeun et placés dans des conditions bien définies. Lorsque la substance comporte un risque trop grave pour des volontaires sains (par exemple, cytostatiques), des études sont menées chez des patients souffrant de maladies pour lesquelles le médicament est considéré comme indiqué.

b) *Études complémentaires chez des patients*

Des études complémentaires doivent être menées chez des patients souffrant de maladies pour lesquelles le médicament est considéré comme indiqué. La relation entre dose, concentration plasmatique et effet thérapeutique doit si possible être étudiée. Il convient en particulier de vérifier que le comportement pharmacocinétique du médicament chez les patients correspond à son comportement pharmacocinétique chez les sujets sains. Une répétition de la série complète des études cinétiques chez les patients ne s'impose que si les études indiquent que dans ce groupe la pharmacocinétique n'est pas la même que chez les volontaires sains.

c) *Influence de divers états physiopathologiques*

Il est très utile de connaître la cinétique des médicaments dans un très grand nombre de situations physiopathologiques, mais il est évident que cette connaissance requiert des études nombreuses longues et coûteuses, qui ne peuvent pas toutes être menées avant obtention de l'autorisation.

Il paraît toutefois suffisant de n'exiger avant la mise sur le marché que les seules études qui semblent nécessaires pour déterminer les propriétés, indications, contre-indications, voies d'élimination et modalités d'administration du médicament pour définir les ajustements nécessaires de la posologie qui ne peuvent pas être calculés à partir des paramètres pharmacocinétiques déterminés chez des volontaires dans des conditions normalisées et chez des patients ne présentant pas de troubles fonctionnels des systèmes d'absorption, de distribution ou d'élimination.

Compte tenu des indications du médicament, il peut y avoir lieu d'étudier la cinétique chez le nourrison, l'enfant et la personne âgée. Dans le cas de médicaments oraux, il importe d'étudier les effets de l'alimentation sur l'absorption. D'autres facteurs, tels que poids corporel, moment du jour, environnement, différences génétiques, alcool, tabagisme, médication concomitante, sexe, peuvent interférer et, s'il y a des raisons particulières de penser que ces facteurs peuvent influencer sensiblement les résultats et l'interprétation d'études cliniques ultérieures, la portée des études cinétiques doit être élargie en conséquence.

3. **Méthodologie**

L'analyse pharmacocinétique ne saurait être meilleure que les données expérimentales qu'elle utilise. Aussi convient-il d'appliquer les principes suivants:

a) *Prélèvement des échantillons*

Le nombre d'échantillons de sang doit être suffisamment grand et l'horaire des prélèvements doit être établi de manière à permettre une détermination adéquate des phases d'absorption et/ou de distribution et d'élimination. La détermination des concentrations plasmatiques pendant la phase qui suit l'absorption doit, si possible, couvrir au moins deux ou trois demi-vies, de façon à éviter une confusion entre les périodes de distribution et d'élimination. Si l'on a le moindre indice d'une très longue demi-vie terminale, les concentrations plasmatiques doivent être suivies beaucoup plus longtemps. En cas de détection dans l'urine, des échantillons d'urine doivent être prélevés jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune excrétion détectable du médicament précurseur ou de métabolites.

b) *Stabilité*

La stabilité de la substance pendant le prélèvement des échantillons et le stockage requiert une grande attention.

c) *Méthodes d'analyse*

La spécificité, la précision (sensibilité et reproductibilité) et l'exactitude (notamment en ce qui concerne le taux de récupération) des méthodes méritent d'être mentionnées. Tant pour des considérations de sécurité que, pour des raisons techniques, les méthodes d'analyse froides sont souvent préférables aux méthodes de marquage radio-actif. Si l'on utilise des isotopes, la dose de marqueur doit toujours être combinée à une quantité de médicament non marqué dans les limites de la gamme des doses thérapeutiques. Cependant, il est dans la plupart des cas nécessaire de mettre au point des méthodes «froides» adéquates pour séparer et déterminer quantitativement les métabolites et le précurseur.

d) *Interprétation des données*

Les méthodes mathématiques utilisées (représentation graphique, analyse par ordinateur, formules pharmacocinétiques), y compris les limites de confiance, doivent être précisées.

e) *Présentation et évaluation des résultats*

Pour faire la synthèse des données recueillies chez plusieurs sujets, il est généralement préférable de commencer par analyser les données individuelles et de faire ensuite la moyenne des constantes pharmacocinétiques ainsi obtenues.

Une analyse statistique des données et une estimation des variations inter-individuelles et intra-individuelles doivent être faites lorsque les études portent sur un nombre suffisamment important de sujets.

ANNEXE XIII

MÉDICAMENTS ANTI-ANGINEUX

1. GÉNÉRALITÉS

Ces notes ont pour but d'orienter les recherches cliniques entreprises en vue de déterminer l'efficacité des médicaments dans la prévention des crises d'angine de poitrine, quels que soient la nature et le mode d'action ou d'administration de ces médicaments.

Ces notes sont inséparables des normes et protocoles (directive 75/318/CEE) et ne visent qu'à aider les demandeurs à les interpréter pour ce qui a trait aux problèmes spécifiques que posent les médicaments anti-angineux.

Il convient d'étudier le profil clinique de ce type de médicament, soit dans une situation de crise aiguë — des crises d'angine ayant été provoquées expérimentalement — soit dans des conditions d'utilisation normales. Dans les deux cas; on ne recueillera des informations valables que si l'on tient suffisamment compte de certains facteurs, tels l'effet placebo marqué en cas d'angine de poitrine, une diversité considérable en ce qui concerne la nature et la gravité des symptômes, le caractère subjectif des sensations de «douleur pectorale». Au cours de chacune des phases de l'étude, il conviendra de tenir compte d'une aggravation éventuelle des symptômes résultant de la suppression soudaine d'un médicament efficace. Lorsque le mécanisme d'action semble tout récent, on y consacrera un examen particulièrement méticuleux. À cet égard, il serait particulièrement utile d'effectuer des études complètes de la cinétique.

On veillera à établir une destinction nette entre l'angine d'effort et l'angine spontanée (angine au repos). Les mécanismes peuvent différer dans chacun de ces cas, ce qui explique qu'un examen séparé s'impose.

2. ANGINE D'EFFORT

L'angine d'effort est caractérisée par des épisodes transitoires de douleurs pectorales précipitées par l'exercice physique ou du fait d'autres situations, et qui se traduisent par une demande accrue du myocarde en oxygène.

2.1. **Définition et sélection des patients**

Les patients susceptibles d'être retenus pour l'une ou l'autre phase de ces études doivent souffrir d'insuffisance coronarienne associée ou non à des douleurs angineuses, ainsi que de modifications ischémiques reproductibles décelables lors de contrôles en cours d'exercices.

a) Pour chaque phase d'essais cliniques (voir 5: études *in situ*), les patients devront être atteints d'une angine d'effort stable: leur état doit être approximativement stable, ce qui revient à dire que pour une période minimale d'un mois (1), l'on ne devrait enregistrer ni aggravation, ni amélioration nettes. Il importe que la gravité de leur état soit connue avec précision. Étant donné que l'angine d'effort est liée à une occlusion permanente de l'artère coronaire, une artériographie sélective de cette artère, fréquemment pratiquée sur ce type de patients, revêt un intérêt considérable dans cette perspective.

   Les patients qui souffrent d'anomalies de l'électrocardiogramme au repos — quelle qu'en soit l'origine — qui ont pour effet de rendre malaisée l'interprétation des changements des segments ST doivent être exclus des essais. Des facteurs de risque tels que l'usage du tabac, l'hypertension ou l'hypercholestérolémie ainsi que l'absorption de médicaments anti-angineux ou autres doivent être soigneusement notés. On notera également d'autres aspects du mode de vie susceptibles d'avoir une incidence, par exemple les exercices physiques, ainsi que leurs variations.

   Les catégories suivantes de patients doivent être exclues de l'étude:

   a) ceux qui ont souffert d'un infarctus du myocarde au cours de mois antérieurs (délai minimal: 3 mois);

   b) ceux dont le profil clinique fait présager un risque d'infarctus;

   c) ceux qui souffrent d'angine au repos;

   d) ceux dont l'angine est imputable en tout ou en partie à des maladies autres que des affections de l'artère coronaire;

   e) ceux qui sont atteints d'une affection susceptible d'invalider les résultats de l'étude.

(1) Nomenclature et critères pour le diagnostic des ischémies cardiaques. Circulation (1979), 59, 607-609.

Une période d'essai avec placebo en simple-aveugle est nécessaire pour:

i) déterminer ou vérifier la stabilité de l'état de santé du patient;

ii) déterminer la gravité de l'état du patient, c'est-à-dire le degré d'effort physique ou l'intensité de l'essai de provocation à partir duquel on enregistre une réponse positive et/ou le nombre de crises angineuses par semaine: en-deçà d'un seuil déterminé, le patient doit être exclu des essais;

iii) recueillir des informations sur la capacité du patient de tenir un journal de ses crises angineuses et des doses de nitrates utilisées;

iv) accoutumer la patient à la routine des expériences et réduire au minimum les réactions au placebo en cours d'étude;

v) éliminer les effets de report du traitement antérieur.

La période d'essai s'étendra sur plusieurs semaines (par exemple 2 à 6 semaines), sa durée exacte étant fonction de la gravité et de la fréquence des crises angineuses et de la nature du traitement antérieur; on adoptera une période suffisamment longue afin de respecter les conditions i) à v).

b) Pour la phase expérimentale aiguë (voir 4), par exemple des contrôles d'exercices physiques chiffrés, une période d'essai de quelques jours pourra s'avérer nécessaire afin de familiariser les patients avec les tests d'exercices destinés à évaluer leur conditions physique mais il faudra démontrer que la durée de cette période est suffisante pour garantir une élimination suffisante des médicaments anti-angineux administrés antérieurement.

2.2. **Utilisation du placebo**

En raison de l'effet placebo marqué qui caractérise le traitement de l'angine de poitrine, les études portant sur de nouveaux médicaments utiliseront la méthode de la comparaison avec une substance placebo; l'on commentera ces études ci-dessous. Tous les sujets concernés par les études sur les médicaments anti-angineux auront à leur disposition des nitrates à action rapide en prévision d'une crise angineuse éventuelle et l'on enregistrera les modalités d'utilisation de cette substance.

2.3. **Études comparatives**

Pour établir une distinction entre les réactions au placebo, d'une part, et les effets du médicament, d'autre part, les recherches initiales en phase aiguë seront basées sur des essais en double-aveugle, de préférence croisée. Dans le cadre de ces études, l'on compare couramment le principe actif étudié avec un placebo. Chacune des études cliniques initiales comportera une comparaison avec un placebo et/ou avec un médicament de valeur reconnue. L'étude, considérée dans son ensemble, devra comporter certaines comparaisons avec des médicaments anti-angineux de valeur reconnue: ces comparaisons présentent de l'intérêt dans la perspective de l'utilisation clinique future du produit.

2.4. **Phase (expérimentale) aiguë**

Les crises d'angine ou les symptômes d'ischémie aiguë ne devront être provoqués qu'en situation contrôlée, ce qui nécessitera — par exemple — une surveillance étroite des tests de mesure. Ces tests seront réalisés dans des conditions nettement définies, par exemple en ce qui concerne le moment de la journée, le délai qui s'est écoulé depuis l'administration du médicament ou du placebo et les horaires des repas. Le mode d'administration variera en fonction de l'usage auquel le médicament est destiné.

Les principaux paramètres objectifs sont constitués par la charge de travail maximale et/ou la charge de travail totale atteinte au moment où se manifestent:

a) la douleur angineuse caractéristique;

b) les variations de segment ST-T;

c) la dyspnée;

d) le rythme cardiaque maximal;

e) les arythmies et les troubles de conduction;

f) les variations inopportunes de la pression sanguine;

g) une fatique excessive.

Les observations en a) et en b) sont directement en rapport avec l'ischémie du myocarde et leur examen doit être distinct des observations relatives aux points c) à g) qui, bien que leur importance soit réelle, ne peuvent être considérées en soi comme des critères spécifiques de manifestations d'un effet anti-angineux.

On enregistrera le rythme cardiaque et la pression sanguine systolique. Actuellement, il existe des techniques permettant de détecter l'ischémie et d'étudier la consommation d'oxygène du myocarde; ces techniques peuvent s'avérer intéressantes (par exemple scintigraphie au thallium, angiographie isotopique).

La conception des expériences sera telle que l'on pourra y inclure l'étude des rapports dose/effet, de la durée des effets d'une administration unique et, si possible, des rapports entre les dosages sanguins et les effets. La preuve de l'existence d'un effet hémodynamique ne signifie par nécessairement que le médicament pourra efficacement soulager les douleurs angineuses. Si l'on postule un parallèle de ce genre, il conviendra d'en apporter la preuve dans le cadre d'une utilisation à long terme du médicament.

2.5. **Études cliniques**

a) Les études à court terme (portant sur quelques semaines) devront être bien conçues et contrôlées aux fins de recueillir des informations sur l'efficacité du médicament expérimental, comparativement à un autre principe actif. Quelques-unes de ces recherches utiliseront la méthode du placebo en double-aveugle. Ces premières études devront fournir des informations suffisantes sur la posologie, la durée d'action et les effets négatifs éventuels, en vue de circonscrire le profil des recherches ultérieures.

b) La conception des études à moyen terme (d'une durée maximale de six mois) devra permettre d'étudier l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions aussi proches que possible des contitions réelles d'utilisation, et de déceler toute diminution ou augmentation des effets du médicament, en usage prolongé. Certaines de ces études devront être comparatives. Parmi les critères d'efficacité, on peut citer le nombre des crises angineuses, la consommation de nitrates et/ou la tolérance aux exercices physiques. Les données relatives à la consommation de nitrates seront interprétées avec prudence sauf si cette consommation a été constante antérieurement sur une période prolongée, ce qui se vérifie rarement. Certaines études examineront systématiquement la tolérance aux exercices physiques. On examinera systématiquement les taux d'abandon ainsi que leurs motifs, par exemple les effets secondaires, l'infarctus du myocarde, le décès suivi de diagnostic lorsque c'est possible. On prendra en considération l'éventualité qu'une brusque suppression du médicament provoque une aggravation des symptômes.

   On s'efforcera également de réunir des informations permettant d'évaluer les résultats obtenus au cours d'études antérieures (par exemple, en ce qui concerne les réactions négatives), les souhaits spécifiques du fabricant (par exemple en ce qui concerne le mécanisme d'action) et les interactions éventuelles avec d'autres médicaments couramment utilisés par cette catégorie de patients.

c) Études à long terme (voir également les notes explicatives «Médicaments pour usage a long terme»)

   Certaines observations cliniques (portant, par exemple, sur 100 patients) se poursuivront pendant une période d'un an au minimum, aux fins de détecter toute modification des effets cliniques au cours de cette période et d'évaluer les effets négatifs. Les études à long terme ne doivent pas être comparatives. On précisera également les raisons des abandons.

Bien entendu, la planification de toute étude comportant provocation de l'angine ou des modifications de l'électrocardiogramme devra prendre en compte la nécessité d'éviter tout risque inutile pour le patient; voir, par exemple, l'*American Heart Journal* (1978), 95, n° 1, 102-114.

3. ANGINE SPONTANÉE (ANGINE AU REPOS)

L'angine spontanée (angine au repos) est caractérisée par des malaises pectoraux et/ou des accès ischémiques se produisant au repos et présentant souvent un aspect légèrement atypique, en l'absence de tout facteur déclenchant apparent. Elle est généralement due à des spasmes coronaires artériels (angine vasospastique). De nombreux patients présentent une forme mixte d'angine caractérisée par des spasmes associés à une sténose artérielle coronaire établie; ces patients devront faire l'objet d'une étude distincte. Les spasmes peuvent être provoqués par des substances qui accroissent la tonicité des artères coronaires, par exemple l'ergonovine maléate et, dans une mesure moindre, les adrénergiques agissant sur les récepteurs agonistes alpha, ou par le froid; toutefois, ces tests comportent des risques et, en règle générale, ils ne seront pas demandés. Toutefois, si le chercheur lui-même estime que ces tests sont nécessaires à des fins de diagnostic et/ou de traitement, les constatations découlant de l'utilisation de ces procédures peuvent être admises, à condition que ces tests s'effectuent dans un service de cardiologie et que l'on fasse apppel à des méthodes normalisées pour réduire les risques. Certaines des méthodes de diagnostic utilisées pour l'angine d'effort peuvent présenter de l'intérêt dans ce domaine, par exemple la scintigraphie au thallium ou l'angiographie isotopique.

On tiendra compte des points spécifiques suivants:

a) les fluctuations circadiennes;

b) la variabilité spontanée extrême du trouble;

c) le récurrence fréquente de variations transitoires ECG, typiques de l'ischémie du myocarde, en l'absence de toute douleur pectorale;

d) la difficultée du diagnostic et la fréquence des complications graves nécessitant l'admission du patient dans un service cardiologique;

e) les aspects éthiques liés à la gravité de l'affection.

Même s'il est probable que de nouvelles méthodes d'évaluation seront disponibles à l'avenir, les principes généraux d'expérimentation suivants constituent un fil conducteur dans le cadre de la pratique actuelle.

3.1. **Sélection des patients**

Les patients seront atteints, par intermittence, d'angines simples au repos, associées à des variations d'ischémie révélés par l'électrocardiogramme ainsi que de symptômes révélés par l'angiographie et qui plaident en faveur d'une angine vasospastique.

Les patients qui se prêtent le mieux à des recherches recourant aux techniques actuellement disponibles sont ceux qui souffrent d'accès ischémiques douloureux et/ou indolores, au moins trois fois par jour.

3.2. **Études cliniques**

Tous les sujets doivent avoir des nitrates à action rapide à portée de la main pour le cas où une crise d'angine se manifesterait, étant entendu que chaque administration de médicaments doit être enregistrée.

a) Des *études à très court terme* (quelques jours) devraient être effectuées sous contrôle rigoureux, dans des services spécialisés. L'efficacité du traitement sera évaluée sur la base d'un ou de plusieurs des critères suivants:

— apparition de modifications spontanées ou induites des segments ST, détectées par contrôle électrocardiographique permanent,

— fréquence des crises angineuses spontanées ou induites,

— consommation de nitrates à action rapide.

Il est hautement souhaitable et réalisable d'effectuer des études croisées par placebo en double-aveugle. Le recours à des études aléatoires contrôlées en double-aveugle, principalement par comparaison avec un placebo, et appliquées à des patients souffrant d'angine vasospastique, a fortement préoccupé les spécialistes. On a apporté des cas aigus d'infarctus du myocarde et des décès inopinés parmi certains de ces patients. Toutefois, si l'on se trouve confronté, lors de ces essais, à une angine rétive à tout traitement et manifestant des symptômes d'ischémie à l'électrocardiogramme, il conviendra de soustraire ces patients aux essais et de leur appliquer un traitement adéquat.

b) *Études à moyen terme* (quelques semaines à quelques mois)

En règle générale, il importe de tester les nouveaux composés en les comparant à des médicaments d'une valeur éprouvée. Les principaux critères objectifs d'évaluation sont les suivants:

— fréquence des douleurs pectorales,

— consommation de nitrates à action rapide,

— nombre d'accès de glissement transitoire du segment S-T, détectés par contrôle électrocardiogramme ambulatoire (par exemple, mensuel),

— absence de traitement, débouchant sur un état angineux instable ou sur des menaces d'infarctus du myocarde,

— décès inopinés,

et, enfin, réponses périodiques à des tests de provocation.

On effectuera un contrôle méticuleux des effets secondaires. On accordera une attention toute particulière à un éventuel effet de rebond succédant à la suppression du médicament.

c) *Études à long terme*

Le traitement des patients qui souffrent d'angine vasospastique peut se prolonger pendant des mois, voire des années. C'est pourquoi, tout comme dans le cas de l'angine d'effort, il est souhaitable de disposer d'études à long terme d'une durée d'un an au minimum.

Lorsqu'on prétend qu'une nouvelle substance est efficace pour le traitement de l'angine d'effort et de l'angine à l'état de repos, il importe d'effectuer des observations cliniques (par exemple, 100 patients: voir le chapitre B paragraphe 5 point c) sur des groupes fixes et représentatifs de chaque type d'angine.

Lorsque l'étude porte exclusivement sur l'angine à l'état de repos, on peut admettre des groupes comprenant moins de 100 patients, compte tenu des difficultés inhérentes à ces études; toutefois, le nombre de patients devra être tel que l'on puisse suivre l'activité clinique et circonscrire les effets négatifs à long terme.

ANNEXE XIV

CORTICOSTÉROÏDES À USAGE CUTANÉ

1. INTRODUCTION

Les notes explicatives suivantes, qui traitent des essais cliniques, s'appliquent en principe à tous les corticostéroïdes topiques à usage cutané. En principe, tous les effets, y compris les réactions secondaires locales, sont indentiques pour tous les corticostéroïdes en raison de leurs propriétés communes, c'est-à-dire une action anti-inflammatoire, ainsi qu'une aptitude à réduire la mitose et à inhiber la synthèse du collagène. Les différences apparentes entre les substances de ce type reflétent en réalité des différences de concentration et de taux d'absorption et d'élimination.

Les présentes notes explicatives doivent être interprétées à la lumière des normes et protocoles (directive 75/318/CEE). Leur seule raison d'être est d'aider les demandeurs à interpréter ces normes et protocoles en ce qui concerne des problèmes spécifiques soulevés par des formes topiques de corticostéroïdes. Le présent document traite:

— des caractéristiques générales des corticostéroïdes topiques (voir point 2)

et

— des aspects spécifiques qui doivent être étudiés chez l'homme pour tout nouveau produit dont la substance active est constituée par un corticostéroïde (voir point 3).

Le présent document ne s'applique pas spécifiquement aux études sur les associations médicamenteuses spécialisées. Néanmoins, dans le cas de produits de ce type, les principes généraux établis dans les notes explicatives concernant les associations médicamenteuses spécialisées sont pleinement applicables. Il importe en particulier de démontrer les avantages de telles associations, ainsi que les contributions significatives de chacune de leurs substances actives à l'activité clinique.

2. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES

2.1. **Pénétration et activité locale**

Pour pouvoir agir localement, les corticostéroïdes doivent pénétrer dans la peau. Il a été démontré que l'importance de l'absorption, et par conséquent l'activité clinique, ainsi que la plupart des réactions secondaires dépendent, d'une part, de la substance elle-même et, d'autre part, pour un corticostéroïde donné, des facteurs suivants:

a) *la concentration du médicament*

Toutefois, au-delà d'une certaine concentration dans un véhicule donné, une nouvelle augmentation de la concentration n'entraîne pas un effet proportionnellement plus important, mais accroît l'incidence des effets secondaires;

b) *la formule pharmaceutique*

La pénétration de la substance active dépend des propriétés physico-chimiques de la base. La présence d'autres composants ou excipients peut modifier la pénétration de la couche cornée et/ou l'effet (par exemple acide salicylique, urée, propylène glycol, antibiotiques et antiseptiques, goudron);

c) *site d'application*

La faible pénétration dans des zones telles que la plante des pieds et les paumes est due à l'épaisseur de la couche cornée. À l'inverse, la minceur de la couche cornée permet une absorption rapide et importante, par exemple à travers les muqueuses, la peau scrotale, les paupières, et, dans une mesure un peu plus faible, la peau du front et le cuir chevelu;

d) *état de la peau*

La pénétration est accrue dans une peau endommagée (par exemple abrasion ou état pathologique tel qu'une parakératose). Les lésions de la couche cornée sont cependant souvent réparées après quelques jours de traitement;

e) *les conditions de l'application*

La pénétration est favorisée par l'occlusion. L'occlusion peut être provoquée involontairement chez les bébés par les langes, elle peut également résulter d'une application dans des zones intertrigineuses ou dans des plis.

Il importe de tenir compte de l'influence de ces différents facteurs au cours des essais cliniques.

2.2. **Niveaux d'activité et indications**

L'activité d'un produit est fonction de l'importance de la pénétration cutanée (voir point 2.1), de l'activité intrinsèque du composé et de son taux d'élimination. Parmi les corticostéroïdes connus, on distingue habituellement, selon la substance et la concentration, quatre niveaux d'activité: faible, assez forte, forte et très forte. Les informations figurant au tableau I en annexe sont une adaptation des données publiées par J. A. Miller et D. D. Munro (*Drugs*, 1980, 10, pages 119 à 134).

Il ne s'agit ici que d'un guide sommaire, car aucune comparaison directe n'a été faite entre toutes les préparations. Il n'est pas facile de tracer la limite entre les catégories, notamment entre les catégories intermédiaires «assez fort» et «fort». Certains corticostéroïdes existent à différentes concentrations, ce qui peut justifier leur inclusion dans une autre catégorie d'activité clinique. En outre, l'influence du véhicule peut justifier le passage à un niveau d'activité adjacent [voir point 2.1 lettre b)]. Eu égard à l'existence de toutes ces variables, il serait souhaitable en principe de procéder à une comparaison objective de toutes les spécialités pharmaceutiques de ce type au moyen d'une méthode unanimement reconnue. Cela n'est cependant pas encore possible, étant donné le grand nombre de spécialités et l'importance des incertitudes méthodologiques.

On admet généralement qu'à certaines dermatoses corticosensibles correspondent directement les niveaux d'activité de la préparation indiquées dans les tableaux I et II en annexe. Cette liste n'ayant cependant qu'un caractère indicatif, elle peut être adaptée en fonction des pratiques nationales.

2.3. **Effets secondaires**

En ce qui concerne la plupart des corticostéroïdes, on craint moins, dans des conditions d'emploi normales, d'éventuels effets secondaires systémiques à la suite d'une résorption percutanée que des effets secondaires locaux souvent irréversibles, telle qu'une dermatite atrophique.

2.3.1. *Réactions secondaires locales*

Le risque d'effets secondaires est d'autant plus grand que les préparations sont plus fortes. Les effets secondaires à envisager sont les suivants:

a) atrophie de la peau, qui devient souvent irréversible. Cette atrophie entraîne un amincissement clinique de la peau, la téléangiectasie, le purpura, des stries;

b) dermatite de type rosacée et dermatite périorale, avec ou sans atrophie de la peau;

c) effet de rebond *(rebound)* pouvant entraîner une «dépendance» vis-à-vis des stéroïdes;

d) entrave à la guérison;

e) effets oculaires: risque accru de glaucome, de cataracte, et exacerbation des mycoses et de l'herpes simplex;

f) divers: dépigmentation, hypertrichose, etc.

Le risque de voir apparaître une toxicité dermique augmente également avec la durée des traitements et lorsque les produits sont appliqués en occlusion ou à des endroits particuliers, tel que le visage [voir point 2.1 lettre c)].

On constate parfois des allergies de contact, qui sont rarement imputables au corticostéroïde lui-même, mais plutôt aux ingrédients utilisés dans la base ou à une substance contenue dans la préparations. L'emploi erroné de préparation à base de corticostéroïdes pour soigner des maladies cutanées d'origine fongique, virale ou bactérienne peut masquer, voire aggraver, l'infection en raison de la suppression des défenses immunitaires.

2.3.2. *Effets systémiques*

Au cours des premiers jours du traitement, on observe généralement chez l'adulte une diminution des niveaux de cortisol dans le plasma à la suite de l'inhibition de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénal (HPA). De tels effets systémiques sont cependant rares. Des effets systémiques tels qu'une insuffisance surrénale aiguë lors de l'arrêt de l'administration du médicament, l'hypercorticisme, l'arrêt de la croissance, l'hypertension intracrânienne apparaissent plus souvent chez l'enfant, à cause, d'une part, du rapport surface/poids plus élevé, et, d'autre part, d'une occlusion involontaire par les langes.

Ces effets systémiques résultent de la forte pénétration d'un composé puissant (ou de son ou de ses métabolites actifs). Une telle pénétration peut avoir lieu si une ou plusieurs des conditions favorisant la pénétration sont réunies (voir point 2.1). Le risque d'effets systémiques s'accroit lorsque le médicament est appliqué sur des surfaces importantes, en grandes quantités et pendant une période prolongée.

On peut généralement éviter les effets secondaires locaux et systémiques en utilisant des produits parfaitement connus et bien définis, en choisissant la concentration et la forme pharmaceutique en fonction du type de dermatose, du site d'application, de la durée de traitement et de l'âge des patients et en appliquant les produits dans des conditions adéquates, validées par des essais cliniques.

3. NOTES POUR LES ESSAIS CLINIQUES

Eu égard aux caractéristiques énumérées au point 2, il importe d'examiner tout nouveau produit de ce type de manière à pouvoir classer le corticostéroïde en question (utilisé à la concentration et avec la base spécifiées dans la demande) dans la gamme des produits corticostéroïdes et à pouvoir en définir les conditions d'emploi.

3.1. **Études pharmacodynamiques**

Un certain nombre d'essais pharmacologiques (effet anti-inflammatoire, inhibition de la mitose) sur l'animal ou *in vitro* permettent de préciser dans une large mesure ou se situera un nouveau produit dans la gamme des préparations à base de corticostéroïdes et de prévoir les concentrations optimales pour l'usage clinique.

La vasoconstriction provoquée chez l'homme par les corticostéroïdes peut fournir des indications approximatives, mais utiles sur l'activité anti-inflammatoire topique. Les résultats des essais dérivés de McKenzie & Stoughton *(Archives of Dermatology,* 1962, 86, pages 608 à 610), dans lesquels le nouveau médicament est utilisé tel qu'il est incorporé dans sa base, doivent donc être comparés avec les effets de préparations à base de corticostéroïdes ayant fait leurs preuves, non seulement les effets de préparations présentant une activité à peu près égale, mais aussi ceux de préparations plus concentrées et moins concentrées.

D'autres méthodes peuvent également être utilisées ou sont en cours d'élaboration. On considère qu'il n'est pas souhaitable d'imposer des méthodes d'examen particulières. Les autorités compétentes sont disposées à accepter de nouvelles méthodes, à condition que leur valeur clinique soit établie. Le niveau d'activité estimé à la lumière de ces essais doit toujours être confirmé par des examens cliniques (voir point 3.2.1).

3.2. **Examens cliniques**

3.2.1. *Efficacité*

Le niveau d'activité tel qu'il ressort des essais visés au point 3.1 doit être confirmé cliniquement.

a) Les produits doivent être étudiés au moyen d'épreuves en double-aveugle aléatoires. Des épreuves en simple-aveugle ne doivent être autorisées que dans les cas où des essais en double-aveugle sont pratiquement impossibles. Dans la plupart des cas, l'utilisation de groupes parallèles donne probablement de meilleurs résultats, mais les avis divergent sur le point de savoir si des groupes parallèles sont préférables à des études effectuées sur un côté du sujet (comparaison gauche/droite). Lorsqu'on utilise des méthodes de ce type, il importe cependant de prendre en considération d'éventuelles interactions des traitements à la suite d'un transfert systémique d'un côté à l'autre, notamment lorsque la comparaison est effectuée entre des produits d'activité différente appliqués sur des surfaces étendues. Tout produit doit en principe être étudié en comparaison avec sa base, mais aussi en comparaison avec des produits connus d'une activité différente. Dans les cas où le produit peut être considéré comme une modification mineure d'un produit existant, on pourra, dans de nombreux cas, recourir à une comparaison avec ce dernier produit utilisé comme référence, au moins par le biais d'un essai de vaso-constriction adéquat.

   En ce qui concerne les nouveaux corticostéroïdes, la concentration optimale pour l'usage clinique doit être confirmée par un examen comparé de différentes concentrations. Cet aspect est important étant donné que, au-delà d'une certaine concentration [voir point 2.1 lettre a)], l'incidence des effets secondaires peut s'accroître, sans que l'efficacité thérapeutique ne s'améliore de manière significative. Les rapports doivent donner des indications exactes sur la fréquence d'application, en particulier en début de traitement. Lorsque les fréquences sont différentes des fréquences généralement recommandées (c'est-à-dire une fois ou, au maximum, deux fois par jour), le demandeur doit en donner les raisons. De même, les rapports doivent préciser les sites d'application, les zones traitées et les quantités de produit utilisées par semaine.

   Pour les préparations destinées à être utilisées en occlusion, il importe d'examiner l'influence de ce facteur sur l'effet du produit dans les études cliniques.

b) Des comparaisons valables ne peuvent être réalisées qu'entre des traitements prescrits pour le même cas. Les produits doivent être essayés dans une série de cas différents, dont chacun réclame un traitement d'une intensité différente.

On trouvera dans la colonne de gauche du tableau III une liste des dermatoses recommandées pour les essais cliniques. Ces dermatoses sont réparties en deux groupes: celles du premier groupe requièrent des produits à activité très puissante et puissante, tandis que celles du second requièrent des produits à activité moyenne et faible. Le psoriasis et la dermatite atopique sont les cas qui se prêtent respectivement le mieux aux essais. En partant de l'efficacité observée pour les différentes formes cliniques de ces dermatoses, on peut définir les indications et classer avec précision le produit dans la gamme des préparations à base de corticostéroïdes (voir les classes du tableau II). Pour autant qu'elles exigent un traitement au moyen de produits d'une même classe, on peut extrapoler les résultats pour les dermatoses énumérées dans la colonne de droite du tableau III. Des essais cliniques peuvent également être effectués dans le cas des dermatoses énumérées dans la colonne de droite, mais une extrapolation à d'autres dermatoses n'est pas possible. D'autres indications que celles énumérées peuvent également être proposées, à condition que des résultats positifs aient été obtenus dans le cadre d'études cliniques spécifiques, effectuées au moyen de méthodes adéquates.

D'une manière générale, il est contre-indiqué de supposer qu'une substance active à un dosage donné se révélera tout aussi efficace à d'autres dosages pour traiter des maladies moins graves ou plus graves. Cependant, on admet que dans la pratique courante, il peut arriver que l'échec d'un traitement au moyen d'un produit donné incite à utiliser une préparation plus forte pendant quelques jours seulement, pour revenir à un produit plus faible pour le traitement d'entretien. Il importe d'indiquer dans les fiches de données que l'on a procédé de la sorte.

c) Les études à court terme s'étendant sur une ou deux semaines ne constituent pas nécessairement la seule méthode valable pour établir une comparaison clinique entre deux stéroïdes topiques. Dans la pratique, ces produits sont parfois appliqués pendant des périodes prolongées. En outre, des différences d'efficacité clinique et d'innocuité peuvent n'apparaître qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois de traitement. C'est pourquoi, en fonction de la nouveauté du produit et des indications proposées, il faudra parfois procéder à certaines études d'efficacité et d'innocuité en cas d'utilisation à long terme (par exemple sur une durée de trois mois).

3.2.2. *Sécurité*

Comme l'importance des effets secondaires n'est pas nécessairement parallèle à l'activité clinique, il importe d'étudier au cours des examens cliniques la possibilité de les voir apparaître.

Lorsqu'un produit est censé avoir des effets secondaires moins fréquents ou moins graves qu'un médicament bien connu présentant la même activité, cette affirmation doit être corroborée par des études contrôlées.

a) Effets secondaires locaux

— *Activité atrophogène*

Le degré d'atrophie provoquée par le produit devra être déterminé après application du produit. Il importera de spécifier le type d'utilisation, ainsi que les endroits où le produit a été appliqué. Les modifications dues à l'amincissement de l'épiderme et à l'altération du derme peuvent être détectées à l'aide de plusieurs méthodes, telles que la mesure de l'épaisseur de la peau (rayons X, ultrasons), l'histologie, la mesure des fibrilles de collagène, la stéréomicroscopie. Ces modifications ne peuvent être détectées qu'après qu'un traitement topique ait été appliqué pendant quatre semaines dans les conditions normales d'emploi. Cependant, l'exposition au produit peut être moins longue dans des conditions expérimentales où l'application est réalisée en occlusion.

— Dans toute étude, il importera de déterminer la tolérance (dessèchement de la peau, irritation, sensibilisation), aussi bien pour le produit proprement dit que pour la base. Après l'essai, des tests en plaques devront être effectués avec la formule pharmaceutique et la base.

b) Actions systémiques

Il est à la fois intéressant et pratique d'estimer directement les effets sur l'axe HPA. À cet égard, les déterminations du niveau de cortisol dans le plasma fournissent davantage d'informations que les études des métabolites du cortisol dans l'urine. Lorsque l'on effectue des déterminations du niveau de cortisol dans le plasma, il importe de tenir compte du rythme diurne que connaissent les niveaux de cortisol dans le plasma et des facteurs qui agissent sur ces niveaux, tels que le stress, le sexe, les influences saisonnières, l'utilisation de contraceptifs oraux, etc.

Comme la guérison des lésions de la couche cornée, souvent terminée au bout de huit jours de traitement, entraîne une réduction du passage systémique, il importe de procéder à plusieurs déterminations pendant la période d'exposition. D'habitude, on détermine également les niveaux de cortisol dans le plasma dans des conditions d'application normales et extrêmes. L'absorption maximale doit normalement avoir lieu dans les conditions extrêmes. Il est donc indiqué de déterminer les niveaux de cortisol dans le plasma dans les conditions suivantes:

— le cinquième jour et le vingtième jour de traitement sans occlusion, et le cinquième jour avec occlusion, sur la peau normale et la peau malade,

— plusieurs fois, chez plusieurs patients soumis à un traitement de longue durée.

On peut également apprécier utilement l'aptitude de l'axe HPA à réagir à une stimulation en déterminant le niveau de cortisol dans le plasma après stimulation (ACTH).

En principe, pour pouvoir apprécier exactement l'importance de l'absorption systémique, il est nécessaire de procéder à des comparaisons avec un ou plusieurs produits de référence utilisés dans les mêmes conditions.

Comme le passage dans la circulation dépend d'un certain nombre de facteurs (voir point 2.3.2), il importe de spécifier pour chacun des sujets traités les conditions précises (c'est-à-dire les sites d'application et le pourcentage de la surface corporelle traitée, la quantité en poids du produit utilisé), ainsi que le mode d'utilisation. Dans le cas de produits dont le fabricant estime qu'ils conviennent au traitement d'états chroniques dans une zone d'absorption élevée, il importera de procéder à un examen de l'absorption après application sur cette zone. Si le produit doit également être utilisable chez le jeune enfant, il importe également d'étudier les effets systémiques dans cette classe d'âge, tout en accordant une attention particulière aux aspects éthiques d'une telle étude.

TABLEAU I

NIVEAUX D'ACTIVITÉ DE CORTICOSTÉROÏDES CONNUS

(Adapté de J. A. Miller et D. D. Munro, Drugs, 1980, 19, p. 119 à 134)

Corticostéroïdes	très fort	fort	assez fort	faible
Dipropionate de béclométasone	0,5 %	0,025 %	—	—
Benzoate de bétaméthasone	—	0,025 %	—	—
Dipropionate de bétaméthasone	—	0,05 %	—	—
Valérate de bétaméthasone	—	0,1 %	—	—
Propionate de clobétasol	0,05 %	—	—	—
Butyrate de clobétasone	—	—	0,05 %	—
Désonide	—	0,05 %	—	—
Désoxyméthasone	—	0,25 %	—	—
Dexaméthasone	—	—	—	0,01 %
Diacétate de diflorasone	—	0,05 %	—	—
Valérate de diflucortolone	0,3 %	0,1 %	—	—
Acétonide de fluclorolone	—	0,025 %	—	—
Fludroxycortide (flurandrenolone)	—	0,05 %	0,0125 à 0,025 %	—
Pivalate de fluméthasone	—	—	0,02 %	—
Acétonide de fluocinolone	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonide	—	0,05 %	—	—
Butylester de fluocortine	—	—	0,25 %	—
Fluocortolone	—	0,5 %	0,2 %	—
Acétate de fluoprednidène	—	0,1 %	—	—
Halcinonide	—	0,1 %	—	—
Hydrocortisone	—	—	—	0,1 – 1 %
Butyrate d'hydrocortisone	—	0,1 %	—	—
Méthylprednisolone	—	—	—	0,25 %
Acétonide de triamcinolone	—	0,1 %	—	—

TABLEAU II

INDICATIONS DES CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES EN FONCTION DE LEUR NIVEAU D'ACTIVITÉ

ACTIVITÉ TRÈS FORTE	Plaques localisées et résistantes de: psoriasis lichenification lupus érythémateux discoïde lichen hypertrophique cicatrices hypertrophiques
ACTIVITÉ FORTE	psoriasis lichenification lichen plan lichen scléreux et atrophique granulome annulaire lupus érythémateux discoïde pustulose palmaire et plantaire mycosis fongoïde
ACTIVITÉ ASSEZ FORTE	dermatite atopique dermatite de contact par irritation et/ou allergie dermatite nummulaire pompholyx (dyshidrose)
ACTIVITÉ FAIBLE	dermatite séborrhéique dermatite stasique prurit ano-génital

TABLEAU III

DERMATOSE SE PRÊTANT BIEN À L'EXAMEN CLINIQUE DES CORTICOSTÉROÏDES TOPIQUES

Recommandé	Non recommandé
CORTICOSTÉROÏDES TRÈS PUISSANTS ET PUISSANTS	
— psoriasis — lichen plan — lichen scléreux et atrophique (génital) — pustulose palmaire et plantaire — lichenifications cironscrites	— granulome annulaire — lupus érythémateux discoïde — mycosis fongoïde
CORTICOSTÉROÏDES RELATIVEMENT PUISSANTS ET CORTICOSTÉROÏDES FAIBLES	
— dermatite atopique — dermatite séborrhéïque — dermatite nummulaire	— dermatite de contact d'irritation et/ou allergique — dermatite stasique — pompholyx (dyshidrose) — prurit ano-génital