

*Autorisation de mise sur le marché américain
des nouveaux médicaments :
les principales étapes*

MATRIX
Medical

Matrix Medical Consulting Corporation
16835 West Bernardo Drive, Suite 120
San Diego, California 92127 USA
(858) 485-8584 phone
(858) 485-8545 fax

January, 2002

Comment la FDA approuve-t-elle les nouveaux médicaments?

Autorisation de mise sur le marché américain des nouveaux médicaments : les principales étapes

I – Recherche pré-clinique

Qui est le candidat ?

Synthèse et purification

Tests sur les animaux

Disponibilité biologique et chimie

Candidature du nouveau médicament à l'état d'investigation (IND)

Traitement investigatif de nouveaux médicaments

II – Etudes cliniques

Phase I

Phase II

Phase III

III – Candidature du nouveau médicament

Candidature du nouveau médicament (New Drug Application)

IV – Révisions de la FDA

Révision médicale

Microbiologie

Pharmacologie et toxicologie

Statistiques

Exécution de l'examen initial

Inspection de la fabrication

V – Exigences après l'approbation

Activités effectuées après approbation

Surveillance après mise sur le marché

Qu'est-ce qu'un médicament ?

Il s'agit de toute substance utilisée en tant que médicament ou bien dans la préparation de médicaments ou de mélanges chimiques. Si l'usage initial projeté du produit est accompli, à travers une action chimique ou métabolisé par le corps, le produit est considéré habituellement comme un médicament.

Introduction

Selon la loi actuelle, la preuve de l'efficacité des médicaments doit être rapportée, et ce, avant leur autorisation de mise sur le marché. Il est important de se rendre compte qu'aucun médicament n'est absolument sûr. Il peut toujours exister quelques risques d'une réaction non désirée. Ainsi, lorsque les avantages quant à l'utilisation du médicament l'emportent sur les risques, l'Administration des Aliments et des Médicaments, dit « Food and Drug Administration » (FDA) considère que le médicament est assez sécurisé pour recevoir une approbation.

I- Recherche pré-clinique

Candidat (le drug sponsor)

Un candidat, ou « Drug sponsor », encore appelé garant est la personne ou l'entité juridique qui assume sa responsabilité s'agissant de la commercialisation d'un nouveau produit, y compris sa responsabilité pour l'acquiescement en référence au « Federal Food, Drug, et Cosmetic Act » et les réglementations correspondantes. Le « garant » est un individu, association, corporation, agence du gouvernement, fabricant ou institution scientifique.

Synthèse et purification

Le processus de recherche est compliqué, prenant, et cher. De plus, le résultat final n'est jamais garanti. Des centaines voire quelquefois des milliers de composés chimiques doivent être réalisés et testés afin de trouver un moyen d'obtenir le résultat désiré.

Pendant la mise au point du médicament au stade pré-clinique, le candidat évalue, grâce à des procédés de laboratoire in vitro et in vivo et en procédant à des tests sur animaux, la toxicité et la pharmacologie du médicament. Le criblage de la génotoxicité est exécuté, ainsi que les investigations sur l'absorption du produit et le métabolisme, le toxicité des métabolites du médicament, et la vitesse avec laquelle celui-ci et ses métabolites sont excrétés du corps.

Tests sur les animaux

Les compagnies pharmaceutiques concentrent leurs efforts afin d'utiliser le moins d'animaux possible et de leur assurer un soin approprié. Le test sur les animaux est utilisé dans le but de mesurer la quantité absorbée du médicament dans le sang.

Disponibilité biologique et chimie

Les pharmacocinéticiens évaluent le taux et l'ampleur afin que l'ingrédient actif de la substance soit rendu disponible au corps humain et éliminé par celui-ci.

En termes généraux, les chimistes adressent des questions concernant l'identité, la fabrication et l'analyse du médicament. Le chimiste évalue la fabrication et révisé les procédures du médicament afin de s'assurer que le composé est suffisamment reproductible et stable.

Candidature du nouveau médicament à l'état d'investigation (IND)

La « Investigational New Drug Application » (IND) est unique parmi les processus de révision de la FDA. A bien des égards, ce processus et le traitement des INDs par la FDA représente un équilibre sensible entre la responsabilité du gouvernement fédéral concernant la protection des patients contre les risques non nécessaires lors des essais cliniques et son désir d'éviter de devenir un obstacle dans la progression des recherches médicales. Ces objectifs étant réalisés, la FDA doit exécuter un examen de la sécurité d'une IND lors des essais cliniques préalables mais elle n'a seulement que quelques jours pour atteindre la première détermination sur le classement.

A bien des égards, la nouvelle candidature investigatrice du médicament (IND) est le résultat d'un stade pré-clinique accompli avec succès. La IND est aussi la navette grâce à laquelle le candidat avance d'une étape à une autre dans les essais cliniques de la mise au point d'un médicament (essais sur les êtres humains).

Généralement, cela inclut les données et l'information dans trois secteurs généraux:

- 1 – La pharmacologie animale et les études pré-cliniques
- 2 – L'information industrielle
- 3 – Les protocoles cliniques et les recherches d'investigation

La candidature du nouveau médicament à l'état d'investigation n'est pas une candidature ayant pour objectif la vente de l'approbation. Il s'agit plutôt d'une demande d'exemption du statut fédéral qui interdit qu'un médicament n'ayant pas reçu une approbation soit sujet d'un commerce entre Etats. La loi fédérale actuelle exige qu'un médicament soit le sujet d'une candidature de commercialisation approuvée avant sa transportation ou sa distribution à travers les frontières de l'Etat. Parce qu'un garant voudra diffuser le médicament au stade de projet aux investigateurs cliniques dans beaucoup d'Etats, il doit rechercher une exemption à cette exigence légale. La candidature du nouveau médicament à l'état d'investigation constitue alors l'un des moyens par lequel le garant obtient techniquement cette exemption de la FDA. Cependant, le but principal de l'investigation est de détailler les données fournissant la documentation selon laquelle il est raisonnable de continuer les essais sur les êtres humains pour l'étude du médicament.

Traitement investigatif de nouveaux médicaments

Le «Treatment Investigational New Drugs» ou traitement investigatif de nouveaux médicaments est utilisé afin de produire de nouveaux médicaments prometteurs disponibles à des patients désespérés.

La FDA autorise qu'un médicament à l'état d'investigation soit utilisé sous certaines conditions : s'il existe une preuve préliminaire de son efficacité et si son usage projeté est de traiter une maladie sérieuse ou menaçant la vie, ou s'il n'y a aucun médicament alternatif comparable ou thérapie disponible pour traiter cette phase de la maladie.

Ces traitements sont disponibles aux malades avant la phase de commercialisation du produit. Le traitement investigatif de nouveaux médicaments permet aussi à la FDA d'obtenir des données supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité du médicament.

II – Études cliniques

Phase I

La phase I inclut l'introduction initiale d'un nouveau médicament à l'état d'investigation sur un petit panel d'êtres humains. Ces études sont dirigées attentivement et peuvent être conduites sur des malades mais elles sont le plus souvent réalisées sur des volontaires en bonne santé.

Ces études sont conçues pour déterminer les effets métaboliques et pharmacologiques du médicament sur les êtres humains et les effets secondaires liés à une augmentation des doses. Elles permettront d'obtenir éventuellement une acquisition plus rapide des preuves de l'efficacité du médicament. Il faudra obtenir suffisamment de données sur la pharmacocinétique et les effets pharmacologiques afin de réaliser des essais cliniques rigoureusement contrôlés et valides scientifiquement.

La phase I de l'étude évalue aussi le métabolisme du médicament, les rapports concernant la structure et l'activité ainsi que le mécanisme d'action sur les êtres humains. Ces études déterminent aussi quels médicaments de l'investigation sont utilisés comme outils de recherche pour explorer les phénomènes biologiques ou les processus de la maladie.

Phase II

La phase II inclut les études cliniques faisant l'objet dès le début d'un contrôle lequel conduit à l'obtention de quelques données préliminaires sur l'efficacité du produit pour une indication particulière ou des indications sur les patients avec la maladie ou la condition. Cette phase de tests détermine aussi les effets du médicament à court terme ainsi que les risques associés à son utilisation.

Phase III

Les études de la phase III sont effectuées sur un large panel de patients. Elles sont exécutées après les preuves préliminaires démontrant l'efficacité du médicament obtenue au cours de la phase II. Il est projeté d'assembler l'information supplémentaire à propos de l'efficacité et de la sécurité nécessaires à l'évaluation des avantages et des risques du médicament. Cette phase d'études prévoit une base adéquate pour extrapoler les résultats sur la population générale et pour les transmettre au médecin concerné.

III – Candidature du nouveau médicament (NDA)

New Drug Application (NDA)

Depuis des décennies, le règlement et le contrôle des nouveaux médicaments aux États-Unis sont basés sur la candidature du nouveau médicament appelé « New Drug Application » (NDA). Depuis 1938, chaque nouveau médicament est en fait le sujet d'une NDA approuvée avant toute commercialisation sur le marché américain.

La candidature du nouveau médicament ou « New Drug Application » (NDA) est le moyen par lequel la FDA approuve un nouveau médicament pour être commercialisé sur le marché américain. Pour obtenir cette autorisation, le fabricant soumet dans une seule offre toutes les données et les analyses des essais cliniques (sur êtres humains) et des essais non-cliniques (sur animaux), les informations concernant le médicament en question, les descriptions relatives à la fabrication, ainsi que les procédures.

Une NDA doit donner suffisamment d'informations, de données et d'analyses pour permettre à la FDA d'arriver à plusieurs décisions majeures, à savoir :

- 1- si le médicament est sécurisé et effectif pour les usages auxquels il est destiné, et si ses bénéfices l'emportent sur les risques ;
- 2- si l'étiquetage du médicament est approprié, et si ce n'est pas le cas, ce qu'il doit contenir ;
- 3- si les méthodes utilisées pour la fabrication et les contrôles utilisés pour maintenir la qualité du médicament sont adéquats pour préserver l'identité du médicament, sa force, sa qualité et sa pureté.

IV – Révision par la FDA

Révision médicale

Les « medical/clinical reviewers », souvent appelés responsables médicaux ou cliniques, sont presque tous exclusivement des médecins. Ils sont chargés d'évaluer les sections cliniques de soumissions comme par exemple la sécurité des protocoles cliniques dans une IND ou les résultats des essais figurant dans la NDA. Dans la plupart des divisions, les responsables cliniques jouent un rôle essentiel dans l'examen des IND ou NDA concernés. Ils sont également responsables de synthétiser les résultats de la toxicologie animale, de la pharmacologie humaine et des examens cliniques en vue de formuler les bases générales permettant à l'Agence de prendre une décision appropriée sur la candidature.

Microbiologie

L'information clinique de la microbiologie est exigée seulement dans la NDA en ce qui concerne les médicaments anti-infectieux. Lorsqu'il s'agit d'un médicament anti-infectieux, au lieu de la physiologie humaine, l'état du produit in vivo et in vitro, ainsi que ses effets sur les micro-organismes du sujet sont critiqués afin d'établir l'efficacité du produit.

Pharmacologie et toxicologie

Les pharmacologistes ou les toxicologues, composant l'équipe, ont pour rôle l'évaluation des résultats des tests sur les animaux afin de reporter les effets du médicament sur les êtres humains.

Statistiques

Les statisticiens évaluent la pertinence statistique des données dans la NDA avec comme tâche principale l'évaluation des méthodes conduisant les études, ainsi que celles relatives à l'analyse des données.

Exécution de l'examen initial

Le processus fondamental de l'examen implique que la critique soit dans le même sens ou en désaccord avec la confirmation et la validation de la conclusion du garant selon lesquelles un médicament est sans danger et est efficace pour l'usage auquel il est destiné. De même, il est possible que l'examen implique une nouvelle analyse ou une extension des analyses déjà exécutées par le garant. Elles feront alors l'objet d'une présentation dans la NDA.

Les responsables médicaux peuvent être également en désaccord avec l'évaluation du garant du panel de malades testés. Il est judicieux d'exiger une nouvelle analyse et de recommencer celles qui ont déjà été effectuées en se basant sur un groupe bien défini de patients.

Lorsque les examens techniques sont terminés, chaque responsable médical rédige une évaluation de la NDA dans laquelle il présente ses conclusions et ses recommandations. Le directeur de la division ou du bureau les évaluera et décidera de la mesure à prendre concernant la candidature.

Inspection de la fabrication

L'approbation d'une NDA exige l'inspection des procédés de fabrications utilisés par le sponsor. Pendant de telles inspections, les investigateurs de la FDA procèdent à une vérification comptable des fabrications et des engagements. Ces derniers ont été établis dans la NDA à l'encontre des pratiques du fabricant. Plus spécifiquement, la FDA a pour mission de :

- vérifier l'exactitude et l'état complet des informations concernant la fabrication soumises dans la NDA;
- évaluer les contrôles industriels pour les fournées de la pré-approbation relative aux données présentées dans la ND;
- évaluer l'acquiescement du fabricant selon les «Current Good Manufacturing Practices» (CGMPs) et les engagements de fabrication qui se trouvent dans la NDA; et
- rassembler une variété d'échantillons du médicament pour analyse par la FDA et des laboratoires du CDER. Ces échantillons peuvent être soumis à plusieurs analyses, y compris la validation des méthodes, vérification des méthodes, et sélection judiciaire pour substitution.

Les actions de la NDA

Une fois que l'approbation est donnée, ou que la recommandation d'une non approbation est atteinte par les responsables médicaux et leurs directeurs, la décision doit être évaluée et doit être consentie par le directeur de la division ou du bureau, responsable de l'examen du médicament. Dès que le directeur de division (ou du bureau) signera une lettre d'approbation, le produit pourra aussitôt être commercialisé.

V – Exigences après l'approbation

Activités après l'approbation du médicament

Une part importante de la mission du CDER consiste en la surveillance de la sécurité et de l'efficacité du médicament lequel est disponible au peuple américain. Afin d'atteindre ce but, la FDA entreprend la phase de marketing consistant en la surveillance des effets non prévus pour les médicaments à usage humain. Ces programmes vont alerter l'Agence de la menace pour la santé publique. Ensuite, les experts de l'Agence vont identifier le besoin d'actions préventives, telles que les changements concernant l'information du produit sur l'étiquette, et rarement, une réévaluation de la décision d'approbation du produit sur le marché.

Programmes de surveillance après la mise sur le marché

Malgré la vigilance du CDER en ce qui concerne la révision du pré-marché, une surveillance active des effets non désirés du médicament après leur mise sur le marché est aussi essentielle. En effet, tous les effets possibles du médicament ne peuvent pas être anticipés lors des études effectuées avant l’approbation, ces études n’étant réalisées seulement que sur quelques centaines ou milliers de patients. La FDA maintient un système de surveillance et d’évaluation des risques après l’approbation de mise sur le marché afin d’identifier les événements non désirés qui ne sont pas apparus pendant le processus d’approbation du médicament. La FDA surveille les effets non désirés tels que les réactions inverses et les intoxications. L’Agence utilise ces informations pour mettre à jour l’étiquette du médicament, et, dans de rares occasions, pour réévaluer l’approbation ou la décision de commercialisation.

MATRIX
Medical

Les services proposés par MATRIX: Un intérêt stratégique pour votre compagnie

- mise au point de programmes stratégiques et stratégie d'action
- simplification de la procédure et gestion des contraintes
- approbation rapide
- longue expérience de la réglementation et expertise scientifique assurant une garantie de succès

MATRIX est une société professionnelle de consultation et de recherches contractuelles spécialisées dans le domaine de la réglementation, des essais cliniques et de l'assurance de la qualité pour les industries biotechnologiques, pharmaceutiques et des appareils biologiques à l'échelle mondiale.

MATRIX excelle à mettre au point des programmes stratégiques réalisés dans les meilleurs délais et aux moindres coûts, et de les transformer ensuite en une stratégie d'action pour toutes les différentes phases du produit - de la conception à la mise sur le marché.

Nous appliquons une analyse scientifique et quantitative rigoureuse à la mise au point des produits et accompagnons ceux-ci tout au long des différentes phases tant administratives que scientifiques qu'ils vont inévitablement rencontrer.

Notre expérience et nos connaissances des exigences spécifiques des agences nationales et internationales assurent la meilleure stratégie en vue des obtentions réglementaires, des études cliniques et de leurs offres de soumission respectives.

Notre champ d'expertise permet d'intégrer les concepts et les contraintes des pratiques scientifiques, médicales, réglementaires et cliniques en un seul programme.

MATRIX met en place des programmes adaptés à vos besoins et prépare des soumissions d'offres qui n'ont qu'un seul but: l'obtention plus rapide des autorisations pour une mise en place optimale du produit sur le marché.

Grâce à son expertise professionnelle à l'échelle mondiale, MATRIX est en mesure de vous offrir des prestations tant pour la conception de vos nouveaux produits que pour les essais cliniques et de ce fait devient votre associé de premier choix.

Matrix Medical Consulting Corporation

Avec MATRIX vous bénéficiez d'un champ d'expertise à l'échelle mondiale, d'experts hors pair, de prestations adaptées à vos besoins et de connaissances et expérience du marché.

MATRIX est en mesure de vous assurer cet avantage concurrentiel.

Matrix Medical Consulting Corp.
Bernardo Executive Center
16835 West Bernardo Drive
Suite 120
San Diego, CA 92127

Contactez nous à :

contact@matrixmedcorp.com

<http://www.matrixmedcorp.com>

858.485.8584 téléphone
858.485.8545 (fax)

MATRIX
Medical