

**Université de POITIERS**  
**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**Année 2018**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 01/06/2018 à POITIERS  
par Mr. Jouteux Rémy  
10 mai 1991

Procédure d'enregistrement d'un nouveau médicament aux États-Unis
---

Composition du jury:

Président :

Monsieur Olivier Jean-Christophe, Professeur

Membres du jury :

Directeur de thèse: Madame Ragot Stéphanie, MCU PH

Co-directeur de thèse: Madame Falte Virginie, Docteur en Pharmacie

Monsieur Fauconneau Bernard, Professeur

## Liste des enseignants



### PHARMACIE

<p><b><u>Professeurs</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique</li><li>➤ COUET William, Pharmacie Clinique</li><li>➤ FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie</li><li>➤ GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie</li><li>➤ IMBERT Christina, Parasitologie</li><li>➤ MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique</li><li>➤ OLIVIER Jean Christophe, Galénique</li><li>➤ PAGE Guylène, Biologie Cellulaire</li><li>➤ RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique</li><li>➤ SARROUILHE Denis, Physiologie</li><li>➤ SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques</li></ul> <p><b><u>Maîtres de Conférences</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ BARRA Anna, Immunologie-Hématologie</li><li>➤ BARRIER Laurence, Biochimie</li><li>➤ BODET Charles, Bactériologie (HDR)</li><li>➤ BON Delphine, Biophysique</li><li>➤ BRILLAULT Julien, Pharmacologie</li><li>➤ BUYCK Julien, Microbiologie</li><li>➤ CHARVET Caroline, Physiologie</li><li>➤ DEBORDE Maria, Sciences Physico-Chimiques</li><li>➤ DEJEAN Catherine, Pharmacologie</li><li>➤ DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique</li><li>➤ DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)</li><li>➤ FAVOT Laura, Biologie Cellulaire et Moléculaire</li><li>➤ GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale</li><li>➤ GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)</li><li>➤ HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)</li><li>➤ INGRAND Sabrina, Toxicologie</li><li>➤ MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)</li><li>➤ RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)</li><li>➤ RIOUX BILAN Agnès, Biochimie</li><li>➤ TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie</li><li>➤ THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique</li><li>➤ THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire</li><li>➤ WAHL Anna, Pharmaco chimie, Produits naturels</li></ul> <p><b><u>PAST - Maître de Conférences Associé</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ DELOFFRE Clément, Pharmacien</li><li>➤ HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien</li></ul> <p><b><u>Professeur 2<sup>nd</sup> degré</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ DEBAIL Didier</li></ul> <p><b><u>Maître de Langue - Anglais</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤</li></ul> <p><b><u>Poste d'ATER</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ JUIN Camille</li></ul> <p><b><u>Poste de Doctorant</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ BERNARD Clément</li><li>➤ DOUMAS Manon</li></ul>
---	---

## Remerciements

*“N’est de bonne compagnie qui ne se quitte”*  
(proverbe français)

Ce n’est pas sans joie que je termine cette thèse et je tiens à remercier toutes les personnes de mon entourage proche comme éloigné.

Merci à Virginie qui je l’espère ne prendra pas le proverbe que j’ai choisi comme une bonne idée à suivre.

Merci à mes parents, sans qui je ne serai pas là (physiquement et personnellement).

Merci à Chloé pour avoir été une grande sœur qui a su me supporter.

Merci à Fabrice qui rend (je crois) ma sœur heureuse.

Merci, par anticipation, à Camille.

Merci à Virginie (ah encore une, vous êtes perdus...) pour avoir été ma première rencontre dans l’industrie pharmaceutique.

Merci à mes professeurs et enseignants de tout temps, de la maternelle à la fac, qui auront participé à mon éveil et ma formation intellectuelle, avec des mentions spéciales à Mme Stéphanie Ragot pour avoir accepté d’être ma directeur de thèse, Mr Jean Christophe Olivier pour avoir accepté d’être mon Président de jury et à Mr Bernard Fauconneau pour avoir accepté de se joindre à la fête\*.

Enfin pour terminer, merci à tous mes amis (Etienne, Pierre, Philippe, Armand, la Team Poitiers, la Team Paris, liste non-exhaustive ?) de France ou d’ailleurs, avec qui j’ai partagé un verre, une soirée, des vacances, des souvenirs.

\*Fête du 1<sup>er</sup> Juin 2018 si tout se passe bien – Poitiers.

## Liste des abréviations

<b>ANDA</b>	: <i>Abbreviated New Drug Application</i>
<b>BPC</b>	: <b>B</b> onne <b>P</b> ratique <b>C</b> linique
<b>BPCA</b>	: <i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
<b>BPF</b>	: <b>B</b> onne <b>P</b> ratique de <b>F</b> abrication
<b>BPL</b>	: <b>B</b> onne <b>P</b> ratique de <b>L</b> aboratoire
<b>BPM</b>	: <b>B</b> attements <b>P</b> ar <b>M</b> inute
<b>CBER</b>	: <i>Center for <b>B</b>iologicals <b>E</b>valuation and <b>R</b>esearch</i>
<b>CDER</b>	: <i>Center for <b>D</b>rug <b>E</b>valuation and <b>R</b>esearch</i>
<b>CFR</b>	: <i>Code of <b>F</b>ederal <b>R</b>egulation</i>
<b>CRF</b>	: <i>Case <b>R</b>eport <b>F</b>orm</i>
<b>CTD</b>	: <i>Common <b>T</b>echnical <b>D</b>ocument</i>
<b>DHHS</b>	: <i>Department of <b>H</b>ealth and <b>H</b>uman <b>S</b>ervices</i>
<b>EI</b>	: <b>E</b> ffet <b>I</b> ndésirable
<b>FDA</b>	: <i>Food and <b>D</b>rug <b>A</b>ministration</i>
<b>GCP</b>	: <i>Good <b>C</b>linical <b>P</b>ractice</i>
<b>ICH</b>	: <i>International <b>C</b>ouncil for <b>H</b>armonisation</i>
<b>IND</b>	: <i>Investigational <b>N</b>ew <b>D</b>rug</i>
<b>IRB</b>	: <i>Institutional <b>R</b>evision <b>B</b>oard</i>
<b>MDUFA</b>	: <i>Medical <b>D</b>evice <b>U</b>ser <b>F</b>ee <b>A</b>ct</i>
<b>NDA</b>	: <i>New <b>D</b>rug <b>A</b>pplication</i>
<b>NYHA</b>	: <i>New <b>Y</b>ork <b>H</b>eart <b>A</b>ssociation</i>
<b>NIH</b>	: <i>National <b>I</b>nstitute of <b>H</b>ealth</i>
<b>PADER</b>	: <i>Periodic <b>A</b>dverse <b>E</b>xperience <b>D</b>rug <b>R</b>eport</i>
<b>PAI</b>	: <i>Pre-<b>A</b>pproval <b>I</b>nspection</i>
<b>PBRER</b>	: <i>Periodic <b>B</b>enefit <b>R</b>isk <b>E</b>valuation <b>R</b>eport</i>
<b>PDUFA</b>	: <i>Prescription <b>D</b>rug and <b>U</b>ser <b>F</b>ee <b>A</b>ct</i>
<b>PMC</b>	: <i>Post-<b>M</b>arketing <b>C</b>ommitments</i>
<b>PMR</b>	: <i>Post-<b>M</b>arketing <b>R</b>equirements</i>
<b>PREA</b>	: <i>Pediatric <b>R</b>esearch <b>E</b>quity <b>A</b>ct</i>
<b>PSUR</b>	: <i>Periodic <b>S</b>afety <b>U</b>ppdate <b>R</b>eport</i>
<b>REMS</b>	: <i>Risk <b>E</b>valuation and <b>M</b>itigation <b>S</b>trategy</i>
<b>RCP</b>	: <b>R</b> ésumé des <b>C</b> aractéristiques <b>P</b> roduit
<b>SHIFT</b>	: <i>Systolic <b>H</b>eart failure treatment with the <b>I</b>f inhibitor ivabradine <b>T</b>rial</i>
<b>USC</b>	: <i>United States <b>C</b>ode</i>

## Table des matières

Liste des enseignants .....	2
Remerciements .....	3
Liste des abréviations.....	4
Liste des figures .....	8
Liste des tableaux.....	8
<b>Partie I: Des États, une agence, une histoire.....</b>	<b>10</b>
<b>1. Les institutions fédérales américaines.....</b>	<b>11</b>
1.1 L'Exécutif (le bureau du Président) .....	11
1.2 La branche législative .....	13
1.3 La branche judiciaire .....	13
<b>2. L'US Food and Drug Administration (FDA) .....</b>	<b>14</b>
2.1 Vue d'ensemble de la FDA.....	14
2.2 Les missions de la FDA.....	15
2.3 Le <i>Center for Drug Evaluation and Research</i> et l' <i>Office of the Commissioner</i> .....	16
2.4 La documentation de la FDA.....	17
2.4.1 Le <i>Code of Federal Regulation (CFR)</i> .....	17
2.4.2 Les formulaires de la FDA (= <i>FDA Forms</i> ) .....	17
2.4.2.1 <i>FDA form 1571</i> .....	17
2.4.2.2 <i>FDA form 1572</i> .....	18
2.4.2.3 <i>FDA form 3674</i> .....	18
2.4.2.4 <i>FDA form 356h</i> .....	18
2.4.2.5 <i>FDA form 3397</i> .....	18
2.5 La communication avec la FDA.....	18
2.5.1 Les communications téléphoniques et informatiques.....	19
2.5.2 Les entretiens avec la FDA ( <i>FDA meetings</i> ).....	19
2.5.2.1 Les entretiens de type A.....	20
2.5.2.2 Les entretiens de type B.....	20
2.5.2.3 Les entretiens de type C .....	21
2.5.2.4 Planification et déroulement des entretiens .....	21
2.5.2.5 Les actions suivant l'entretien.....	23
<b>3. La réglementation des médicaments à travers l'histoire .....</b>	<b>23</b>
<b>Partie II: De la conception à la mise sur le marché: de l'IND au NDA ....</b>	<b>27</b>
<b>1. Généralités .....</b>	<b>28</b>
1.1 Définition.....	29
1.2 Les études précliniques .....	29
1.3 Les études cliniques .....	30
1.3.1 Phase 1 .....	30
1.3.2 Phase 2 .....	31
1.3.3 Phase 3 .....	31
1.3.4 Phase 4 .....	31

<b>2. Le processus de l'Investigational New Drug application (IND)</b>	<b>31</b>
2.1 Introduction	31
2.2 Constitution du dossier: format et contenu	33
2.3 Procédure d'évaluation de la FDA	36
2.4 Soumission de l'IND à la FDA	38
2.4.1 Évaluation de l'IND	38
2.4.2 Statut de l'étude	39
2.4.2.1 Le <i>Clinical Hold</i> (21 CFR 312.42)	40
2.5 Amendements de l'IND: requis et procédures	40
2.5.1 Amendement au protocole (21 CFR 312.30)	40
2.5.2 Supplément d'information (21 CFR 312.31)	41
2.6 Rapport de Sécurité de l'IND (21 CFR 312.32)	41
2.7 Rapport annuel (21 CFR 312.33)	41
<b>3. Le processus du New Drug Application (NDA)</b>	<b>42</b>
3.1 Introduction	42
3.2 Format et contenu du NDA	43
3.3 Les différents types de soumission	45
3.3.1 <i>Priority Review</i>	45
3.3.2 <i>Fast track procedure</i>	46
3.3.3 <i>Accelerated Approval</i> (21 CFR 314.500-560)	46
3.3.4 <i>Breakthrough Therapy</i>	47
3.4 Procédure d'évaluation d'un NDA	47
3.4.1 Dépôt	48
3.4.2 Cas de non recevabilité de la demande	49
3.4.3 Les éléments de la revue clinique	49
3.4.4 Les entretiens du programme PDUFA	50
3.4.4.1 <i>Pre-submission meeting</i>	50
3.4.4.2 <i>Mid-cycle meeting</i>	511
3.4.4.3 <i>Late-cycle meeting</i>	51
3.4.5 Le comité consultatif ( <i>Advisory Committee</i> )	51
3.4.6 <i>Labelling</i>	52
3.4.7 Revue du nom de marque du produit	53
3.4.8 Décision finale	53
3.5 Obligations post-autorisation	54
3.6 Populations particulières	55
3.7 Exclusivité sur le marché	566
3.8 Conformité réglementaire et inspections par la FDA	56
<b>Partie III: L'expérience ivabradine</b>	<b>58</b>
<b>1. Ivabradine, les généralités</b>	<b>59</b>
1.1 Mécanisme d'action	59
1.2 Indications	60
1.2.1 Traitement symptomatique de l'angor stable chronique	60
1.2.2 Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique	60
1.2.3 Indication aux États-Unis	60

1.3	Présence mondiale .....	60
2.	La FDA.....	61
2.1	<i>Drug Trials Snapshot</i> – Agent US.....	62
2.2	<i>Drug Trials Snapshot</i> – Informations générales.....	63
2.3	L'étude SHIFT .....	64
2.4	<i>Drug Trials Snapshot</i> – Essai Clinique .....	65
2.5	<i>Summary Level Clinical Site Dataset</i> .....	66
	<b>Conclusion</b> .....	67
	<b>Bibliographie</b> .....	68
	<b>Annexes</b> .....	72
	<b>Résumé</b> .....	82
	<b>Serment de Galien</b> .....	823

## Liste des figures

Figure 1: Organisation des pouvoirs aux États-Unis.....	11
Figure 2: Place des différents entretiens avec la FDA.....	19
Figure 3: Procédure de développement d'un nouveau médicament .....	28
Figure 4: IND - Phases et meetings.....	33
Figure 5: Procédure d'évaluation d'un IND .....	37
Figure 6: Pyramide du CTD .....	44
Figure 7: Procédure d'évaluation d'un NDA.....	48
Figure 8: Drug Trials Snapshot (1) .....	62
Figure 9: Drug Trials Snapshot (2) .....	65

## Liste des tableaux

Tableau 1: A faire/Ne pas faire pendant un entretien avec la FDA.....	22
Tableau 2: Statut d'un IND .....	39
Tableau 3: Incidence du critère composite primaire et ses composants dans l'essai .....	63

## Introduction

En 2017, le marché mondial du médicament représente plus de 1000 milliards de Dollars [1], dont 41,2% sont représentés par les États-Unis. L'importance des États-Unis se traduit également par la puissance de son industrie pharmaceutique. En effet, dans le top 10 des plus gros laboratoires pharmaceutiques dans le monde en 2016 [2], on retrouve en général 5 compagnies américaines, comme par exemple Pfizer, Merck, ou encore Johnson & Johnson, voire plus certaines années.

La conquête, ou a minima la présence, sur le sol américain représente un enjeu majeur pour les industriels afin d'atteindre un plus grand nombre de patients, leurs permettant ainsi de rentabiliser leurs dépenses liées à la recherche et aux coûts de production. Pour se faire, l'enregistrement d'un médicament en cours de développement est soumis à des contraintes réglementaires qui se traduisent par :

- le dépôt d'un *Investigation New Drug* (IND), qui est une demande d'essai clinique aux États-Unis puis,
- la soumission d'un *New Drug Application* (NDA), qui permet l'enregistrement et la mise sur le marché de médicament issu de la synthèse chimique.

Après un rapide aperçu de l'organisation des États-Unis et de la *Food and Drug Administration* (FDA) qui est l'autorité compétente de santé aux États-Unis, nous passerons en revue les deux processus cités ci-dessus. Enfin, la troisième partie sera consacrée au Corlanor®, qui est un médicament ayant obtenu une autorisation de commercialisation aux États-Unis.

## **Partie I: Des États, une agence, une histoire**

C'est en 1787 que la constitution américaine est adoptée et vient ancrer les règles et principes fondamentaux qui régissent les États-Unis, avec une particularité, le gouvernement des États-Unis repose sur une démocratie fédérale. Le territoire se divise en 50 états, chacun dirigé par un gouverneur. Ces états ont leur propre constitution et sont régis par leurs propres lois et gèrent des domaines comme l'enseignement et la police de façon indépendante.

Ce système laisse une grande flexibilité sur la gestion des États. Attention, cette indépendance n'est pas totale car tous les États se plient à l'autorité des institutions fédérales.

Nous allons aborder dans cette partie, les institutions et l'organisation des États-Unis.

## 1. Les institutions fédérales américaines [3]

Le schéma ci-dessous présente une vue générale de l'organisation fédérale aux États Unis.

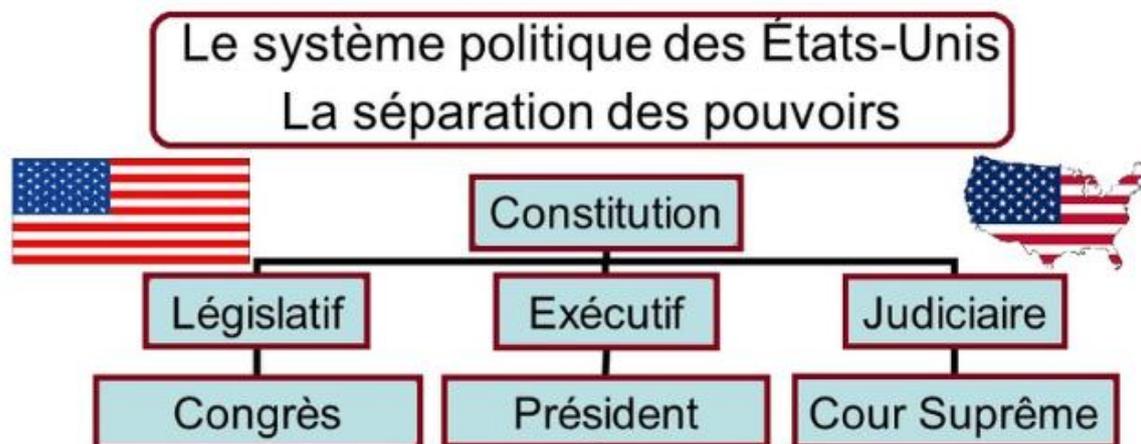


Figure 1: Organisation des pouvoirs aux États-Unis

### 1.1 L'Exécutif (le bureau du Président)

Le premier Président des États-Unis qui fait partie des pères fondateurs des US est le très célèbre George Washington, élu en 1787. L'actuel représentant de l'Exécutif est Donald Trump, élu le 8 Novembre 2016. Il sera en poste pour 4 ans et n'est rééligible qu'une fois.

L'élection présidentielle a la particularité d'être au suffrage indirect, c'est-à-dire que les électeurs n'élisent pas directement le Président mais passent par un système de Grands Électeurs qui se réunissent à Washington pour voter et élire le Président et le Vice-Président.

Le Président est le représentant de l'État Fédéral et détient le pouvoir de l'Exécutif. Il est à lui seul chef de l'État et chef du gouvernement. Il dirige l'administration fédérale et s'occupe des affaires étrangères. Il est également le commandant en chef des armées.

Le Président est assisté par le Vice-Président et il réside à Washington, dans l'emblématique Maison Blanche avec les bureaux de son Cabinet. Les membres du Cabinet supervisent les départements de l'Exécutif suivant:

- *Department of Agriculture*
- *Department of Commerce*
- *Department of Defense*
- *Department of Education*
- *Department of Energy*
- *Department of Health and Human Services (DHHS)*
- *Department of Homeland Security*
- *Department of Housing and Urban Development*
- *Department of the Interior*
- *Department of Justice*
- *Department of Labor*
- *Department of State*
- *Department of Transportation*
- *Department of the Treasury*
- *Department of Veterans Affairs*

Il nomme également beaucoup de hauts responsables de l'administration, 8000 personnes dans l'administration sont concernées par le *Spoil system* (= Système des dépouilles), principe selon lequel un nouveau gouvernement, devant pouvoir compter sur la loyauté partisane des fonctionnaires, substitue ceux qui sont en place par des fidèles, la plupart de ces nominations nécessitent un accord du Sénat.

## 1.2 La branche législative

Le Congrès représente la branche législative du pouvoir, il crée les lois. Il se divise en 2 chambres, la maison des représentants et le Sénat.

- Le Sénat: est composé de 2 membres de chaque État, ce qui fait un total de 100 sénateurs, qui sont élus pour 6 ans. Il est soutenu par plusieurs institutions comme: le *Congressional Budget Office*, le *General Accounting Office* ou encore le *Government Printing Office*.

- La Maison des Représentants: où siègent 435 élus. Plus l'état est grand plus, il a de sièges attribués. Les élus restent en poste pour 2 ans. Comme pour le Sénat, un certain nombre d'institutions sont rattachées à la Maison des représentants: l'*Office of the Clerk*, l'*Office of Inspector General* et la *Library of Congress* pour ne pas tous les citer.

Le pouvoir législatif prend l'initiative des textes et adopte les lois « *bills* ». On retrouve ces lois dans l'U.S.C (*U.S. code*) qui est la codification du droit américain fédéral à caractère général et permanent. Le Président peut mettre son veto sur l'application d'une loi. Ce même Président soumet au congrès un budget, qui sera voté. Une fois le budget voté, le Président ne peut plus retourner en arrière.

Le troisième pouvoir du congrès est celui du contrôle, avec des commissions d'enquête. Exemple : Affaire « Monica Gate ».

## 1.3 La branche judiciaire

La branche judiciaire du gouvernement américain (= le système judiciaire américain) étudie et revoit les questions soulevées par les textes de lois adoptés par le Congrès et signés par le Président, et émet des avis sur les possibles violations de la Constitution. Elle joue le rôle d'arbitre dans les conflits entre: différents États, entre un État et l'Union ou encore entre un citoyen et l'Union.

Remarque: le terme Union est un terme historique, issu de la guerre de sécession, pour désigner les États-Unis d'Amérique.

On distingue la Cour Suprême qui trône au sommet de la hiérarchie judiciaire et les tribunaux itinérants/fédéraux.

- La cour Suprême est la cour la plus visible. Le nombre de juges est déterminé par le Congrès, et depuis 1869 est limité à 9: le Président de la Cour Suprême et ses 8 juges associés. Le Président des États-Unis désigne les juges et le Sénat approuve.

- Il y a 11 tribunaux itinérants organisés en régions auxquels il faut ajouter les tribunaux, fédéral et itinérant, de la région de Columbia (la plupart des cas impliquant la *Food and Drug Administration* sont gérés par les tribunaux de cette région).

L'ensemble de ces branches, connu sous le nom de "gouvernement fédéral", se reflète dans la plupart des États. L'Exécutif est représenté par des Gouverneurs, le législatif par des congrès d'États et la Justice par les systèmes judiciaires étatiques et leurs ensembles de lois.

## **2. *L'US Food and Drug Administration (FDA)***

### **2.1 Vue d'ensemble de la FDA**

La FDA est une agence au sein du DHHS. Comme vu précédemment, le DHHS fait partie de la branche Exécutive du gouvernement américain.

La FDA est une agence fédérale grande et complexe (annexe 1), composée de plusieurs centres, divisions et bureaux basés de façon centrale, dans la *Silver Spring* (Maryland), et régionale avec une répartition sur le territoire américain.

Elle se constitue des centres/bureaux suivants:

- *Office of the Commissioner (OC),*
- *Office of Operations,*
- *Office of Foods and Veterinary Medicine,*

- *Office of Medical Products and Tobacco:*
  - o *Center for Drug Evaluation and Research (CDER),*
  - o *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER),*
  - o *Center for Devices and Radiological Health,*
  - o *Center for Tobacco Products.*
- *Office of Global Regulatory Operations and Policy:*
  - o *Office of Regulatory Affairs,*
  - o *National Center for Toxicological Research.*

La FDA régule des médicaments humains et vétérinaires, les biologiques, les dispositifs médicaux, les produits de radiation médicale, le sang et les produits dérivés du sang, les cosmétiques, la nourriture et le tabac. Elle emploie des milliers de personnes réparties sur l'ensemble du territoire. Le réseau des bureaux locaux est généralement le premier point de contact pour le public et les fabricants. Les employés dans ces bureaux se focalisent sur l'inspection et la surveillance, le travail en laboratoire et l'éducation des citoyens et des industriels. Le personnel de la FDA travaillant au siège, se concentre sur l'évaluation des produits de santé et sur les politiques de réglementation. [4]

Les centres d'intérêt dans cette thèse, impliqués dans la supervision réglementaire des substances soumises à un essai clinique chez l'homme, sont le *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* et l'*Office of the Commissioner (OC)*

La plupart des produits pharmaceutiques, synthétiques ou biologiques, tombent sous la supervision du CDER ou CBER, y compris la majorité des études.

## **2.2 Les missions de la FDA**

L'agence est garante de la santé publique des citoyens américains et doit assurer la sécurité, l'efficacité et la sûreté des médicaments administrés aux hommes et aux animaux. Elle doit également réguler les produits biologiques, les dispositifs médicaux, l'approvisionnement en nourriture, les cosmétiques et les produits qui émettent des radiations.

La FDA est également responsable de l'avancée de la santé publique par la promotion et l'accélération des innovations. Elle doit permettre l'accès au public de médicaments plus efficaces et d'une alimentation plus saine. La prévention et l'information aux patients font partie des moyens pour améliorer la santé des citoyens. [5]

La FDA oriente les industries du médicament à travers la rédaction de *Guidances*. Même si ces *guidances* n'ont pas de base légale obligatoire, il est fortement recommandé aux industriels de les suivre sinon, le cas échéant. Si des méthodes alternatives sont employées que celles décrites dans les *Guidances*, il est conseillé à l'entreprise de discuter de cette méthodologie avec la FDA avant de l'implémenter. En effet, la FDA pourra s'assurer qu'elle est acceptable et cela évitera de dépenser et de perdre inutilement des ressources.

### ***2.3 Le Center for Drug Evaluation and Research et l' Office of the Commissioner***

Le CDER promeut et protège la santé des américains en s'assurant que tous les médicaments, qu'ils soient sur prescription ou non, sont sûrs et efficaces. Cette division évalue donc tous les médicaments avant leur mise sur le marché, et sert de garant pour les usagers pour plus de 10000 médicaments déjà en circulation en s'assurant que les normes sont toujours respectées. D'autres produits de santé sont sous sa responsabilité et sous son évaluation, comme les génériques, les médicaments vendus sans prescriptions ou les médicaments orphelins.

Il prend part à d'autres activités plus globales comme notamment la santé des femmes enceintes, l'évaluation environnementale et dans la gestion de la liste des médicaments et sites pharmaceutiques autorisés.

Le CDER surveille de façon systématique les diffusions télévisée, radiophonique et les publicités des médicaments pour vérifier que le contenu reste objectif et de confiance.

Enfin, cette division joue un rôle critique dans l'éducation des professionnels de santé et des patients, en s'assurant que la prise de médicament se fait de manière appropriée. [3]

L'*Office of the Commissioner* surveille toutes les unités de la FDA et s'assure de la bonne exécution de ses missions.

## **2.4 La documentation de la FDA**

### **2.4.1 Le *Code of Federal Regulation* (CFR)**

L'ensemble principal de lois fédérales établissant l'autorité de la FDA, ainsi que la codification de la réglementation, est le *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*.

Le *Code of Federal Regulations* est édité tous les ans. C'est la codification des règles publiées dans le registre fédéral par les différents départements et agences gouvernementales. Il est divisé en 50 titres qui représentent des domaines de la réglementation fédérale comme par exemple le titre 10 sur l'énergie, le titre 14 sur l'aéronautique et l'espace ou encore celui qui nous intéresse, le titre 21 sur les produits alimentaires et médicamenteux. [6]

Les règles de nomenclature d'un article du CFR est comme suit:

- a. Numéro du titre
- b. Mention du CFR
- c. Numéro de la partie suivie d'un point et du numéro de paragraphe et alinéas

Exemples:

- 21 CFR 312.22: *General principles of the IND submission*
- 21 CFR 312.23: *IND content and format*

### **2.4.2 Les formulaires de la FDA (= *FDA Forms*)**

Le Sponsor devra soumettre certains formulaires à différents moments pour obtenir les autorisations de réaliser des essais cliniques ou une autorisation de mise sur le marché.

#### **2.4.2.1 *FDA form 1571* (annexe 2)**

Le *FDA form 1571* qui est un formulaire officiel identifiant le demandeur. Il y renseigne le nom et le titre des personnes qui seront impliquées et responsables dans l'étude, ainsi que le protocole clinique ou encore des informations de chimie-pharmacie, toxicologie,

pharmacologie et toute information pertinente (comme les études pédiatriques, ou les possibles dépendances et abus).

#### 2.4.2.2 *FDA form 1572* (annexe 3)

Le *FDA form 1572* est un deuxième formulaire qui a son importance car il concerne l'investigateur et les sites de l'étude. En signant ce formulaire, un investigateur s'engage à conduire ou superviser l'étude en respectant le protocole établi et en s'assurant que l'équipe médicale a un niveau de compétence adapté. Il sera donc soumis au 21 CFR 312.

#### 2.4.2.3 *FDA form 3674*

Ce formulaire est rentré en vigueur en décembre 2007. Il se rapporte à la certification que le Sponsor a bien enregistré son étude sur la base de données établie par la FDA et le *National Institute of Health* (NIH), via le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). [7]

#### 2.4.2.4 *FDA form 356h* (annexe 4)

C'est un formulaire d'accompagnement fournissant la liste des items requis par la réglementation et inclus dans la demande. Le Sponsor s'engage à suivre les règles américaines et sa bonne volonté pour être audité.

#### 2.4.2.5 *FDA form 3397*

Il a été conçu afin de recenser le minimum d'informations pour déterminer le montant des redevances pour la revue du dossier. Il aide la FDA dans son suivi des paiements et se fait en ligne. [8]

## **2.5 La communication avec la FDA [9]**

Pendant les procédures d'évaluations des applications, la FDA communique avec les Sponsors, sur divers aspects, que ce soit des questions scientifiques, médicales ou encore des problèmes de procédures. En fonction de la nature de la question, cet échange entre l'agence et l'industriel peut prendre la forme d'un simple appel, d'une lettre ou d'un entretien.

Il est donc important pour une entreprise d'avoir des procédures internes pour décrire les interactions avec la FDA.

### 2.5.1 Les communications téléphoniques et informatiques

L'appel pourra être informel pour des questions générales ou administratives mais pour des questions réglementaires ou techniques plus complexes un suivi par écrit devra être mis en place. Ce suivi doit permettre d'alimenter les discussions en cours et d'apporter les réponses aux questions posées.

La FDA peut également être à l'initiative d'appels pour une rapide distribution d'information.

L'utilisation des e-mails est un moyen rapide pour des échanges d'informations critiques. Cette voie de communication est souvent suivie d'une soumission formelle.

### 2.5.2 Les entretiens avec la FDA (*FDA meetings*)

Ces entretiens sont des étapes critiques. Il faut tout d'abord bien évaluer la nécessité de soumettre une demande par écrit à la FDA et bien identifier les questions. Il ne sert à rien de poser des questions pour lesquelles il n'y a pas de réponse. Il faut partager avec la FDA les craintes et proposer des solutions, le but étant de faciliter le dialogue et d'éviter les surprises au moment des discussions.

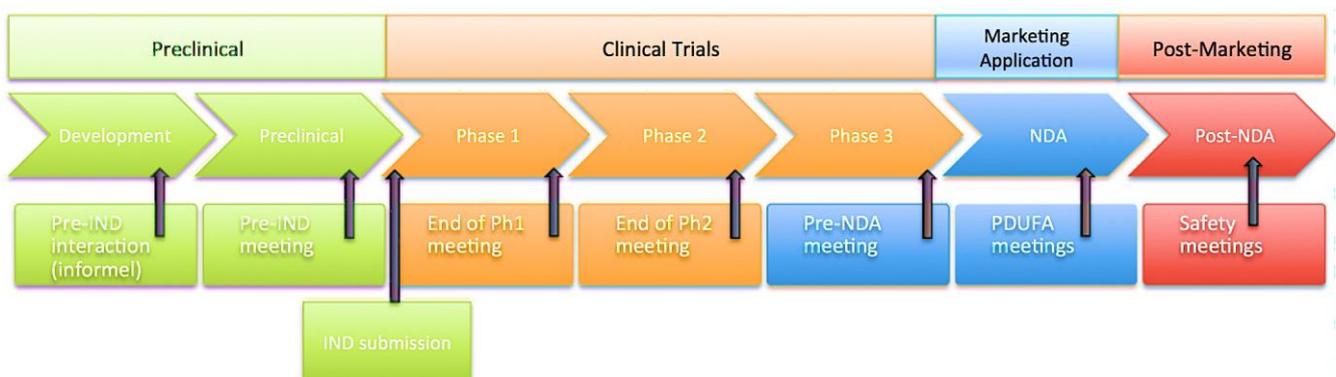


Figure 2: Place des différents entretiens avec la FDA

La guidance "*Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products*" [10] décrit des règles et des conseils pour gérer les communications et les entretiens avec la FDA au cours du développement.

On distingue 3 grands types d'entretiens: Type A, B et C.

#### 2.5.2.1 Les entretiens de type A

Les entretiens de catégorie A ont lieu lorsque le développement clinique est bloqué. Le sponsor et l'agence vont pouvoir discuter des raisons d'un possible *clinical hold*, des *special protocol assessment* ou lever des désaccords. Ils doivent être planifiés dans les 30 jours suivants la demande écrite auprès de la FDA.

#### 2.5.2.2 Les entretiens de type B

Ce sont des entretiens à des moments précis du développement, ils se déroulent à des jalons déterminés, ce sont les:

- *pre-IND meetings*, dont l'objectif est d'obtenir l'avis de la FDA sur le plan de développement programmé (clinique ou non-clinique). Les recommandations émises par la FDA et les experts sont consultatives, le Sponsor n'a pas l'obligation de les suivre légalement mais néanmoins est invité à le faire sauf en cas de robuste justification.

- *end of Phase 1 or 2/pre phase 3 meetings*. Les entretiens de fin de phase 2 sont les plus importants du développement. C'est l'occasion pour le Sponsor et la FDA de faire un point sur l'état d'avancement des études. Pendant ces réunions, la méthodologie et la stratégie sont commentées par la FDA avant de rentrer dans la phase suivante. Ainsi la sécurité des patients et la pertinence du développement sont améliorées. A ce stade, l'industriel doit être capable de fournir les données supportant une phase 3.

Enfin, cet entretien identifie les informations complémentaires dont le Sponsor aura besoin pour son *New Drug Application* (NDA), y compris la réalisation d'études pédiatriques.

S'il n'est pas obligatoire de suivre l'avis de la FDA, il est fortement conseillé de le prendre en compte.

- *pre-NDA meetings*. L'industriel y présente ses résultats et s'assure qu'ils sont conformes aux exigences de la FDA. Le contenu et la forme du dossier sont revus et commentés. Le Sponsor peut encore une fois poser des questions et évaluer si des études ou des informations supplémentaires doivent s'ajouter pour compléter le dossier. Si des questions avaient été soulevées précédemment, cet entretien peut être organisé pour présenter les réponses. En général, cette réunion est mise en place 6 à 12 mois avant la soumission du NDA.

L'agence honore toujours ce type de requête, sauf bien sûr dans des circonstances particulières comme une quantité de données soumises insatisfaisante.

Ces entretiens avec l'agence sont en général prévus dans les 60 jours suivants la demande écrite sauf pour les *end of Phase meeting* pour lesquels la durée est de 70 jours.

#### 2.5.2.3 Les entretiens de type C

Enfin, les *Type C meetings* sont tous ceux qui ne rentrent pas dans la définition des deux précédents. Ils sont organisés dans les 75 jours après réception de la demande écrite.

Remarque: Les *PDUFA meetings* feront l'objet d'une rubrique dans la partie sur les *New Drug Applications* (Partie 2).

#### 2.5.2.4 Planification et déroulement des entretiens

Les demandes d'entretiens se font par écrit et doivent inclure: les raisons, et la liste des objectifs de l'entrevue, l'ordre du jour, les participants (du Sponsor et de la FDA), la liste des questions, des propositions de date et la date approximative du dossier d'information pour l'entretien.

Un retour sur l'acceptation ou le refus de la requête est donné dans les 14 jours. Sur environ 2500 demandes annuelles, seules 10% sont rejetées.

Une fois l'entrevue acceptée, un des principaux défis est la planification, car elle sera dépendante des personnes qui devront être présentes.

Dans l'intérêt de tous et pour rendre plus productif l'entretien, l'ensemble final des questions est envoyé par le Sponsor pour revue et discussion en interne. Une première ébauche de réponses est alors retournée au Sponsor.

Le tableau qui suit présente les choses à faire/éviter pour un *FDA meeting* réussi.

Ce qu'il faut faire	Ce qu'il faut éviter
Suivre la Guidance de la FDA relative aux entretiens.	Les groupes avec beaucoup de monde
Demander l'identification des participants de la FDA	Arriver tard (contrôle de sécurité)
Confirmer la date de l'entrevue au moins 2 semaines avant	Les confrontations, les argumentations
Fournir le dossier d'information dans le temps convenu	Aborder des sujets non prévus à l'ordre du jour
Éviter des introductions trop longues	Espérer des réponses immédiates sur des nouveaux problèmes majeurs
Anticiper les questions de la FDA et être prêt à présenter si demandé	Assurer des engagements aux nouvelles requêtes de la FDA sans en avoir discuté en interne au préalable
Prendre l'équipe la plus compétente et adaptée	Rallonger le temps d'entrevue
Être dans une démarche de discussion de scientifique-scientifique	Interrompre les échanges
	Échouer dans l'explication d'un commentaire de l'agence ou d'un représentant du Sponsor

**Tableau 1: A faire/Ne pas faire pendant un entretien avec la FDA**

Une fois l'entretien terminé, il faut tout de suite faire un débriefing en interne pour s'assurer de retenir et assimiler toutes les informations. Le procès-verbal de cette réunion est écrit, et un accord interne est convenu puis partagé avec la FDA.

Le Sponsor demandera à la FDA de lui fournir sa version officielle du procès-verbal, qui sera envoyée sous 30 jours. Elles devront à leur tour être évaluées en interne pour s'assurer de la concordance et pour pouvoir, le cas contraire discuter des divergences avec la FDA.

Un suivi des requêtes faites par la FDA durant l'entretien devra être promptement assuré.

Il faut noter que l'avis, les recommandations et les suggestions de la FDA sont à prendre avec sérieux et il faut respecter la position de la FDA. Néanmoins dans le cas de figure d'un fort rationnel scientifique et avec une base réglementaire à l'appui, il est toujours possible de faire appel suite à une opinion négative de la FDA.

### 3. La réglementation des médicaments à travers l'histoire

La réglementation américaine s'est façonnée grâce à différents « Act » qui sont des lois énoncées par le Congrès. Le plus vieux dans le domaine de la santé remontant à 1902 : le *Biologics Act*, qui fait suite à de nombreuses morts dues notamment à la variole ou encore la diphtérie. Le *Biologics Act* statue donc que toute nouvelle drogue biologique (vaccins, sang, produits du sang, etc...) est soumis à une autorisation pré marketing.

#### *1938 : Food, Drug and Cosmetic act [11]*

Il fait suite à l'affaire de l'élixir de sulfanilamide. Le *Food, Drug and Cosmetic act* impose aux sociétés pharmaceutiques, avant d'obtenir la permission de mettre les médicaments sur le marché, d'effectuer des tests d'innocuité sur des animaux et de les soumettre à la FDA pour vérification.

#### *1962 : Kefauver-Harris Amendment [12]*

Cet amendement vient en réponse au scandale du thalidomide qui affecta des milliers d'enfants. Il ajoute à la législation la notion d'efficacité d'un médicament, en plus de la

sécurité introduite en 1938. Cet amendement renforce la surveillance par la FDA des études cliniques ainsi que les inspections des sites de productions.

#### *1983 : Orphan Drug Act [13]*

Le concept de 'médicament orphelin' apparaît aux États-Unis en 1983 et se définit comme “tout médicament orphelin est indiqué pour une maladie ou une circonstance assez rare aux États-Unis pour que l'on ne puisse raisonnablement en amortir les coûts de développement et de distribution par les seules ventes sur le territoire national”.

Un 'bureau du médicament orphelin' est ainsi créé au sein de la *FDA: l'Office of Orphan Products Development*. En accordant à un médicament le statut 'orphelin', il permet au promoteur de bénéficier de mesures incitatives pour le développement de ces produits jusqu'à l'AMM, véritable label de qualité.

#### *1984 : Waxman-Hatch Act*

C'est le nom commun du *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* qui encourage la fabrication de médicaments génériques.

#### *1988 : Expedited Drug Development [14]*

Cette année-là, la FDA introduit le type AA (prioritaire) dans sa classification, pour les médicaments indiqués dans le traitement du SIDA ou maladies associées. Ce nouveau type s'inscrit dans la logique de la FDA de permettre aux patients atteints de pathologies lourdes d'avoir un accès accéléré à des solutions thérapeutiques.

#### *1992: Prescription Drug and User Fee act (PDUFA) [15]*

Cette loi introduit les frais imposés par la FDA aux entreprises pour la soumission de dossiers d'enregistrement, la taxe annuelle des sites de productions ou encore les taxes annuelles pour certains médicaments. L'idée de cette loi était de fournir des fonds supplémentaires à l'agence pour l'embauche d'évaluateurs supplémentaires et ainsi réduire les durées d'évaluations, souvent jugées trop longues. Le PDUFA a une *sunset clause*, ce qui signifie qu'elle est soumise à une évaluation périodique, par le congrès, tous les 5 ans. Nous en sommes aujourd'hui au PDUFA VI.

### *1992: Generic Drug Enforcement Act [16]*

Le processus d'approbation des médicaments génériques était considéré comme corrompu, c'est pourquoi le Congrès a décidé de promulguer cette loi. La FDA se voit autorisée à exclure des entreprises et individus, et lui permet également de rejeter ou retirer l'approbation des ANDA (*Abbreviated New Drug Application*), suspendre la distribution d'un médicament produit par une entreprise en cours d'inspection, et impose des pénalités civiles.

### *1997: FDA Modernization Act [17]*

Les aspects majeurs de cette loi sont: la prolongation du PDUFA, il introduit la notion d'exclusivité pédiatrique et il diminue les temps d'évaluation à 10 mois pour une demande de mise sur le marché et à 6 mois pour une revue qualifiée de prioritaire. La FDA formalise la désignation de *Fast track*, qui permet l'approbation accélérée, après une phase 2, de médicaments indiqués pour des pathologies impactant le pronostic vital ou pouvant être sérieusement handicapante. Cette première grande réforme introduit une base de données publique qui est mise en place pour les essais cliniques pour les maladies sévères.

### *2002 : Medical Device User Fee Act (MDUFA)*

On rejoint l'idée du PDUFA de 1992 pour les médicaments. Les compagnies devront payer des frais à la FDA lors de l'enregistrement de leur entreprise, de leurs dispositifs médicaux ainsi que lors d'autres types de soumissions.

### *2007 : Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA)[18][19]*

Il renouvelle le PDUFA, le MDUFA, le *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) de 2002 et le *Pediatric Research Equity Act* (PREA) de 2003.

La FDA renforce sa veille sur la bonne publication des informations relatives aux essais cliniques sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) du *National Institute of Health* (NIH).

L'autorité de la FDA se voit augmentée sur les requis et ressources consacrés à la sécurité des médicaments en amont et après l'autorisation de mise sur le marché. L'agence pourra demander des études cliniques supplémentaires après commercialisation, des évaluations

des risques et stratégies d'atténuation (REMS), ou encore des changements d'étiquetage pour des raisons de sécurité.

*2012 : Food and Drug Administration Safety and Innovation Act [20]*

Le PREA et le BPCA sont renouvelés de façon permanente et n'auront plus à l'être tous les 5 ans.

Pour le PREA, il y aura obligation de soumettre un Plan d'Étude Pédiatrique initial dans les 60 jours calendaires suivant le *End-of-phase 2 meeting*. Le PDUFA et le MDUFA sont aussi étendus pour 5 ans.

La désignation *Breakthrough therapy* fait son apparition. La FDA facilitera le développement et l'évaluation des médicaments qui ont des résultats cliniques préliminaires démontrant une efficacité supérieure aux thérapies disponibles pour les patients avec des maladies mortelles.

*2017 : Food and Drug Administration Reauthorization Act*

Comme tous les 5 ans, le Congrès a renouvelé: le *Prescription Drug User Fee Act*, le *Generic Drug User Fee Amendments*, le *Biosimilar User Fee Act*, le MDUFA.

---

*Après avoir vu quelques généralités nous allons nous intéresser plus en détail aux deux processus à suivre, à savoir l'Investigational New Drug (IND) et le dépôt d'un New Drug Application (NDA).*

## **Partie II: De la conception à la mise sur le marché: de l'IND au NDA**

## 1. Généralités

L'enregistrement d'un médicament est un processus complexe et long, mais comment est défini dans les textes ce bien de santé?

De plus, une nouvelle entité thérapeutique devra passer avec brio plusieurs phases avant de se voir mise sur le marché. On peut les diviser en trois parties:

- Phase pré-clinique,
- Phases cliniques (phases I, II, III),
- Phase post-autorisation de mise sur le marché/ de surveillance (phase IV)

On voit apparaître un certain nombre de contraintes réglementaires au cours de ces différentes phases dont certaines apparaissent dans la figure ci-dessous:

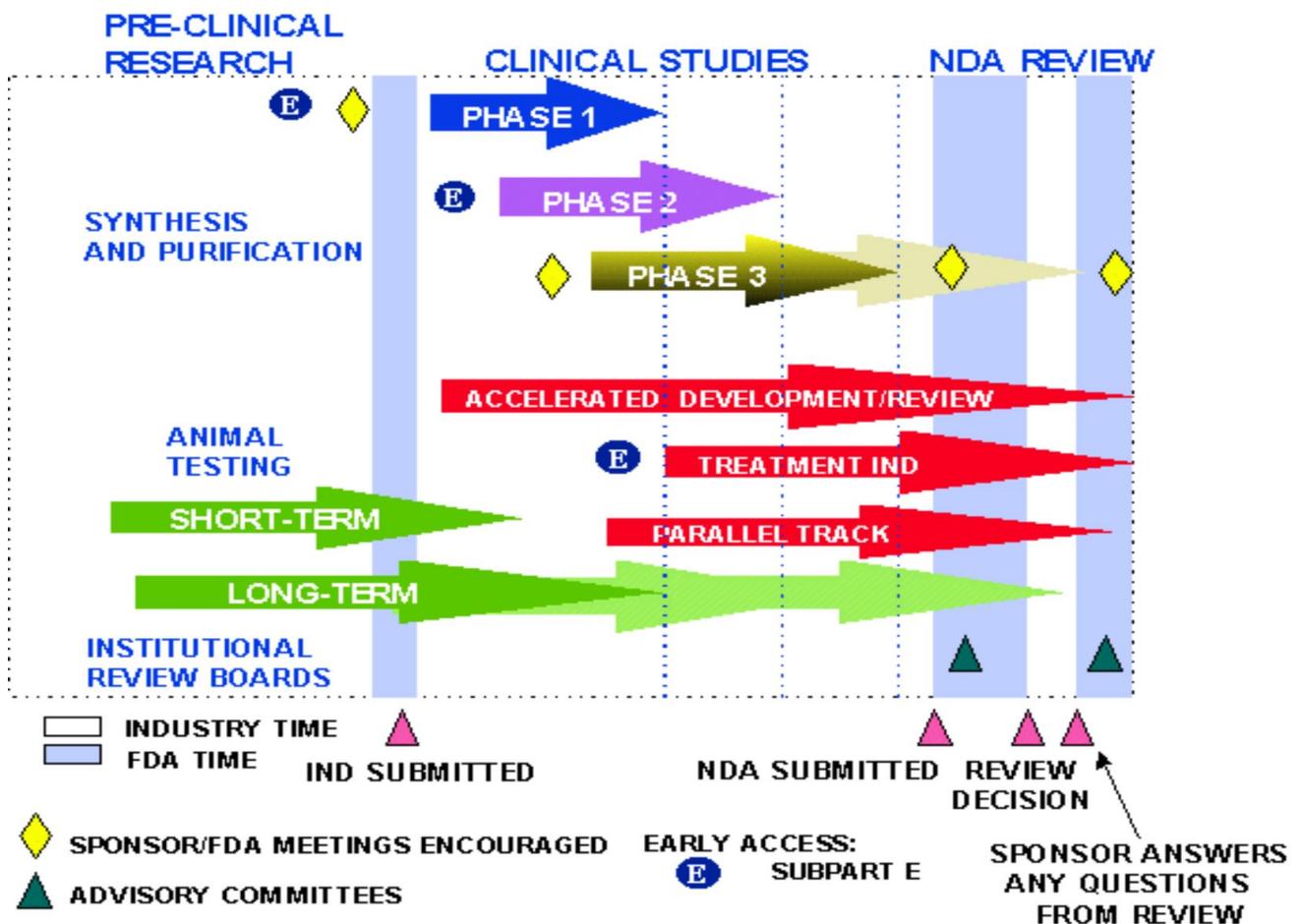


Figure 3: Procédure de développement d'un nouveau médicament

## 1.1 Définition

La première et la plus importante est la définition du médicament. L'agence américaine du médicament définit le médicament comme suit:

*« The term "drug" means :*

*(A) articles recognized in the official United States Pharmacopoeia, official Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States, or official National Formulary, or any supplement to any of them; and*

*(B) articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals; and*

*(C) articles (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals; and*

*(D) articles intended for use as a component of any article specified in clause (A), (B), or (C). A food or dietary supplement for which a claim, subject to sections 343(r)(1)(B) and 343(r)(3) of this title or sections 343(r)(1)(B) and 343(r)(5)(D) of this title, is made in accordance with the requirements of section 343(r) of this title is not a drug solely because the label or the labeling contains such a claim. A food, dietary ingredient, or dietary supplement for which a truthful and not misleading statement is made in accordance with section 343(r)(6) of this title is not a drug under clause (C) solely because the label or the labeling contains such a statement . » [21]*

C'est donc un article qui est utilisé en vue de traiter, atténuer, diagnostiquer, prévenir des maladies humaines et animales, par une action sur la structure ou les fonctions du corps et qui n'est pas de la nourriture. Un médicament doit être reconnu dans les textes comme la pharmacopée américaine par exemple.

## 1.2 Les études précliniques

Une fois que nous avons une molécule d'intérêt, nous devons avant toute administration chez l'homme récolter des données chez l'animal. Cette phase nous permet deux choses:

savoir si la substance pourra être administrée chez l'homme et démontrer une activité pharmacologique justifiant son développement. [22]

On retrouve sous ce terme:

- Les études pharmacologiques,
- Les études de toxicités en doses uniques et répétées,
- Les études non cliniques de toxicocinétique et pharmacocinétiques
- Les études de reprotoxicité, de génotoxicité
- Carcinogénicité, pour les substances à risque ou à utilisation prolongée.

Le but des études précliniques est d'évaluer les possibles effets toxiques liés à l'exposition à la substance d'intérêt. Elles permettent également de déterminer la dose initiale qui sera administrée à l'homme au cours des études cliniques.

D'autres études peuvent être menées, selon les profils de molécules, comme des tests de phototoxicité ou encore d'immunotoxicité.

### **1.3 Les études cliniques**

On décrit généralement le développement clinique d'un médicament à travers 4 phases [23]:

#### **1.3.1 Phase 1**

La molécule est administrée à des volontaires sains, sauf dans le cas particulier des phases 1 en oncologie qui sont réalisées chez des malades. Le but de cette phase est d'évaluer la sécurité du médicament et de recueillir les premières données importantes de pharmacocinétique. On y étudie le métabolisme et les actions pharmacologiques chez l'homme. Cette évaluation se fait avec des doses croissantes de substance. On compte en général de 20 à 80 participants.

### **1.3.2 Phase 2**

Les phases 2 ont pour but de démontrer l'efficacité dans une indication spécifique chez les personnes malades. En général chez un petit groupe de patients, ne dépassant pas quelques centaines de patients.

On peut distinguer 2 sous-catégories:

-> les phases IIa qui s'apparentent à des études pilotes ou de faisabilité.

-> les phases IIb qui elles sont dites pivotales et bien contrôlées de recherche de doses.

### **1.3.3 Phase 3**

Après qu'une certaine efficacité ait été mise en évidence, nous pouvons rentrer en phase 3 qui vient apporter plus d'informations sur l'efficacité et les risques liés à l'utilisation d'une substance, à grande échelle. En effet, on compte entre plusieurs centaines à plusieurs milliers de participants dans ces études en fonction de la pathologie explorée.

### **1.3.4 Phase 4**

Ce sont les études se déroulant après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'obtenir des informations additionnelles, comme par exemple des schémas d'administrations différents ou encore des dosages plus ou moins élevés. L'ordre de grandeur pour le nombre de participants n'est pas défini et dépendra de l'étude.

Aux États-Unis, la recherche clinique est soumise aux bonnes pratiques cliniques (GCP en anglais), peu importe le lieu où elle est conduite.

## **2. Le processus de l'Investigational New Drug application (IND)**

### **2.1 Introduction**

Pour définir l'IND, il faut tout d'abord noter que la loi américaine interdit la distribution et le commerce interétatique de tout nouveau médicament n'ayant été approuvé sous 21 U.S.C 355 (b) pour les applications pour les nouvelles entités et 21 U.S.C 355 (j) pour les médicaments génériques.

Dans un tel contexte, un médicament non autorisé ne peut être utilisé sur le territoire américain. Donc pour qu'un médicament non autorisé puisse être utilisé à travers un essai clinique, il faudra une exemption à la règle vue juste au-dessus. Cette demande d'exemption est plus connue sous le nom d'*Investigational New Drug application*.

Les parties applicables du code fédéral applicables aux études cliniques sont:

- 21 CFR Part 312 : *Investigational New Drug Application*
- 21 CFR Parts 11.1 - 11.300 : *Electronic Records; Electronic Signatures*
- 21 CFR Part 50 : *Protection of Human Subjects*
- 21 CFR Part 54 : *Financial Disclosure by Clinical Investigators*
- 21 CFR Part 56 : *Institutional Review Boards*
- 21 CFR Part 58 : *Good Lab Practice for Nonclinical Laboratory Studies*
- 21 CFR Part 201 : *Labeling*
- 21 CFR Part 300 : *General*
- 21 CFR Part 314 : *Application for FDA Approval to Market a New Drug*
- 21 CFR Part 316 : *Orphan Drugs*
- 21 CFR Part 601 : *Biologics Licensing - Subparts A, B, and C (1/3)*
- 21 CFR Part 210 : *Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General*
- 21 CFR Part 21: *Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*

D'autres parties du CFR sont applicables:

- 45 CFR Part 46 : *Protection of Human Subjects*
- 45 CFR Part 164: *Security and Privacy*

L'IND est défini au 21 CFR 312. C'est une demande faite à la FDA, généralement initiée avec les phases 1, qui a pour objectif d'obtenir l'autorisation de réaliser une étude clinique. Un IND peut être déposé pour une première étude chez l'homme ou pour plusieurs études à la fois. Il a un caractère évolutif puisque de nouvelles études pourront y être ajoutées.

L'objectif premier de l'agence est de s'assurer de la sécurité des participants à l'essai clinique tout au long de l'investigation et d'évaluer au mieux la sécurité et l'efficacité du produit pendant les phases 2 et 3.

La figure ci-dessous montre les différents évènements survenant pendant l'IND.

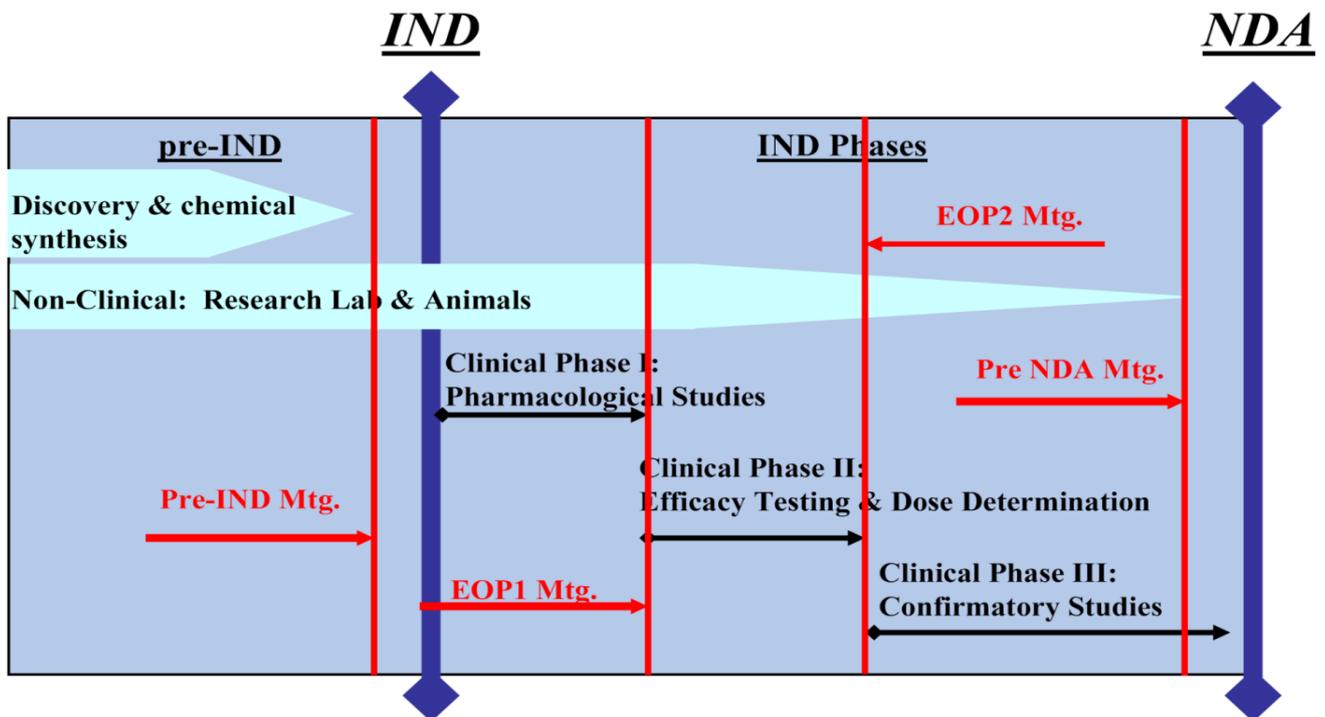


Figure 4: IND - Phases et meetings

Il n'y a pas besoin d'ouvrir un nouvel IND pour débuter une nouvelle phase, ce qui n'est pas le cas en Europe par exemple, où chaque étude, pour une substance sera soumise à un nouveau *Clinical Trial Application*.

## 2.2 Constitution du dossier: format et contenu

On distingue trois types d'IND [24]:

- *Investigator IND* : Il est initié par un médecin qui conduit l'étude, l'administration ou la dispensation du médicament se fera sous sa direction directe. Un médecin peut soumettre un *research IND*, pour proposer l'étude d'une substance en cours de développement ou d'un médicament déjà approuvé mais pour une indication ou une population différente.

- *Emergency Use IND* : La FDA octroie une autorisation exceptionnelle d'utilisation d'un médicament expérimental pour des cas d'urgence qui ne permet pas la soumission d'un

IND en accord avec la partie 21 CFR 312. Cela est aussi utilisé pour des patients qui ne remplissent pas les critères de protocoles pré-existants.

- *Treatment IND* : Soumis pour une substance expérimentale prometteuse pour des maladies graves ou pouvant représenter un danger direct pour la vie humaine. Les études commençant en parallèle de l'évaluation par la FDA.

Chacun de ces 3 types peut être commercial ou non (*research IND*).

Un IND contient les informations pharmacologiques et toxicologiques récoltées chez l'animal voire l'homme dans le cas d'études déjà menées à l'étranger. Doivent également être renseignées les informations relatives aux procédés de fabrication, aux investigateurs et le protocole clinique.

Enfin le Sponsor de l'étude s'y engage à obtenir un consentement éclairé de la part des participants, à être revu par un *Institutional Review Board* (IRB) et à adhérer à la réglementation qui s'applique pour les IND. L'IRB est l'équivalent des comités d'éthiques.

L'IND est composé de dix items [25]:

(1) *Cover sheet (FDA Form 1571)*

Un exemple du formulaire est fourni en annexe.

(2) *A table of contents.*

Cette table des matières doit être claire, concise et détaillée.

(3) & (4) *Introductory statement and general investigational plan*

En fonction de l'état d'avancement et du niveau d'information disponible, les informations suivantes doivent être incluses dans cette partie:

- Le nom, le principe actif, la classe pharmacologique, la structure, la formulation et la voie d'administration,
- Les objectifs primaires et la durée des études cliniques proposées,
- Un résumé des possibles données chez l'homme,
- Les événements réglementaires à l'étranger,

- Le rationnel scientifique,
- Les indications visées,
- Les essais prévus dans le futur,
- Les risques anticipés issus des expériences antérieures chez l'animal et éventuellement chez l'homme.

*(5) Investigator's brochure.*

Ce document est à destination des investigateurs de l'étude. On y décrit dans un langage adapté les données actuelles sur la substance et les caractéristiques du produit. La rédaction de cette brochure doit suivre la guideline ICHE6.

*(6) Protocols*

Les protocoles sont aussi soumis à ICHE6. Tous les protocoles des différentes études devront figurer dans cette partie.

*(7) Chemistry, Manufacturing, and Control information*

On retrouve ici les informations sur le principe actif, le produit fini, le placebo (si une étude en requiert), et autres informations du module qualité. Le niveau d'information doit être suffisant pour assurer l'identification, la qualité, la pureté et la force du produit. Il faut être capable d'évaluer si les lots peuvent être produits et approvisionnés en quantité suffisante.

*(8) Pharmacology and toxicology information*

Doivent figurer sous cet item les études de toxicologie et pharmacologie, menées in vitro et chez l'animal, qui ont permises au promoteur de conclure à la sécurité du médicament pour qu'il soit administré chez l'homme.

*(9) Previous human experience with the investigational drug*

Cette section inclut les expériences connues chez l'homme de la substance en cours d'investigation. Les données peuvent avoir été générées au cours d'essais cliniques ou après commercialisation, sur le territoire américain ou à l'étranger.

*(10) Additional information*

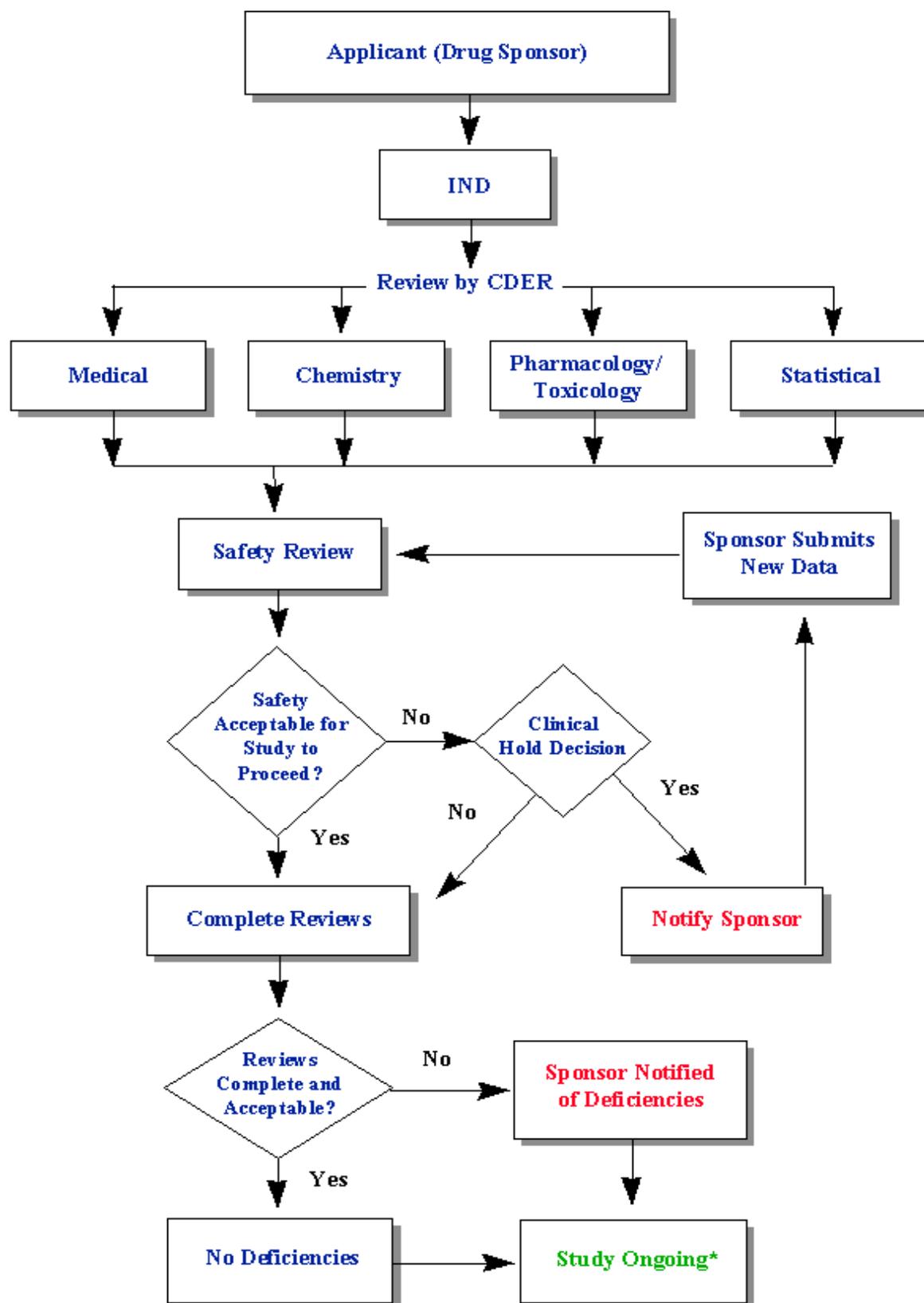
Il sera nécessaire d'apporter des informations complémentaires sur certains sujets pour certaines substances. C'est le cas notamment des médicaments qui pourront induire des dépendances ou dont l'usage pourra être détourné et des substances à potentiel radioactif. Tomberont sous cette rubrique les plans d'études pédiatriques.

*(11) Relevant information*

La FDA peut demander des informations supplémentaires pour pouvoir évaluer une demande d'IND. C'est l'exemple de l'utilisation d'un dispositif médical avec la prise du médicament. La FDA demandera des informations sur le producteur et sur les conditions d'utilisation.

### **2.3 Procédure d'évaluation de la FDA**

Le schéma ci-après permet d'illustrer la procédure de l'IND:



\*While sponsor answers any deficiencies

Figure 5: Procédure d'évaluation d'un IND

## 2.4 Soumission de l'IND à la FDA

La soumission se fait à l'adresse suivante:

Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research  
Central Document Room  
5901-B Ammendale Rd.  
Beltsville, MD 20705-1266

### 2.4.1 Évaluation de l'IND [26]

A la réception, la FDA attribue un numéro d'IND et un chef de projet (= *project manager*).

Le rôle du chef de projet au sein de la FDA est de coordonner les échanges entre le Sponsor et la FDA ainsi que la communication des divers experts de l'équipe d'évaluation. Il s'assure que la réglementation en cours est bien respectée.

En fonction de la classe thérapeutique, une division d'experts est assignée. Chaque division est composée de quatre types d'évaluateurs (= *reviewers*): chimistes, pharmacologues et toxicologues, cliniciens et statisticiens.

Des groupes d'experts peuvent s'ajouter en fonction de la substance (par exemple: des microbiologistes).

Ce panel d'experts évaluera:

- la sécurité du médicament
- le plan de développement proposé.
- la méthodologie utilisée,
- la qualité et la fiabilité des données fournies.

Cette évaluation se fait sous 30 jours calendaires.

## 2.4.2 Statut de l'étude

Au cours de l'évaluation, plusieurs cas de figure se présentent. [26]

Statut de l'IND	Description
Actif (en cours)	La FDA autorise l'essai, il sera dit ouvert/actif, l'administration de la substance chez l'homme pourra débuter. Bien qu'une approbation formelle n'est pas obligatoire, il est recommandé de confirmer auprès de la FDA que l'essai peut débuter.
<i>On Hold</i>	Un IND actif pour lequel toutes ou une partie des investigations sont en <i>Clinical hold</i> , c'est à dire en suspens tant que le problème n'est pas solutionné de manière adéquate.
Inactif	L'IND pourra, sur demande du Sponsor ou de la FDA, être inactivé. Cette inactivation pourra avoir lieu si, par exemple, aucun patient n'a été inclus dans l'étude au bout de 2 ans ou si l'IND est <i>on hold</i> depuis 1 an ou plus. Il pourra être réactivé si les activités reprennent.
Retiré	Le demandeur peut retirer son application si le développement du produit en cours d'étude a été abandonné, pour quelque raison que ce soit.
Terminé	La FDA peut mettre un terme à un IND si, par exemple : (1) Les sujets de l'étude sont exposés à un risque majeur, (2) les méthodes, infrastructures et contrôles de production ne garantissent pas de préserver les standards de qualité et pureté du produit. Des informations supplémentaires sur les raisons d'un arrêt par la FDA sont disponibles au 21 CFR 312.44.

Tableau 2: Statut d'un IND

#### 2.4.2.1 Le *Clinical Hold* (21 CFR 312.42)

L'IND peut être placé en "*Clinical Hold*". Si la FDA considère que l'étude expose les participants à un risque, que ce soit par un programme clinique inadapté ou s'il demeure des incertitudes sur le contenu de l'IND. L'agence en informera le Sponsor qui ne pourra commencer son étude qu'une fois ce *Clinical hold* levé.

La réponse du laboratoire se fait par l'*IND Clinical Hold Response* et est évaluée sous 30 jours calendaires par l'équipe du CDER. Une absence de réponse vaut acceptation. Dans le cas d'une issue négative, la décision du *Clinical Hold* parviendra au directeur de l'office qui se prononcera dans les 14 jours. Un appel téléphonique annoncera une réponse positive, suivie d'une lettre dans les 5 jours.

Dans le cas d'une prolongation du *Clinical Hold*, une nouvelle série de questions sera envoyée au Sponsor.

Remarque: Le comité d'éthique peut aussi invoquer ce *Clinical Hold*. A noter également que ce statut n'est pas spécifique à la demande d'IND, le déroulement d'une étude peut être suspendu à tous les stades de développement.

Dans certaines situations le directeur considère que l'IND est insuffisant mais les experts estiment qu'il ne faut pas retarder le début des études. Une *Deficiency Letter* est envoyée au laboratoire pour le notifier que des informations sont manquantes (*Sponsor Notified of Deficiencies*). Le Sponsor peut démarrer ses études mais il devra fournir des données supplémentaires afin de finaliser l'IND.

## **2.5 Amendements de l'IND: requis et procédures**

Ces amendements interviennent dès que le Sponsor doit mettre à jour l'IND.

### **2.5.1 Amendement au protocole (21 CFR 312.30)**

Une fois l'IND accepté par la FDA, le Sponsor doit l'amender si nécessaire pour s'assurer que l'essai clinique est bien conduit en accord avec le protocole de l'étude.

Il amendera l'IND pour l'ajout d'un nouveau protocole ou pour la modification d'un protocole déjà existant.

Un nouveau protocole devra être validé par la FDA et par un comité d'éthique (*Institutional Review Board*).

Un protocole de phase 1 sera à modifier si la sécurité des personnes impliquées dans l'étude est remise en cause. Pour les phases 2, 3 et 4, il est impératif de demander un amendement si la sécurité des patients est impactée, s'il y a un changement d'objectif ou une modification de la qualité scientifique de l'étude. On entend par là une modification du dosage, de posologie, du design de l'étude ou de l'introduction de nouveaux tests.

L'ajout d'un investigateur fera aussi l'objet d'un amendement au protocole et devra être adressé à la FDA dans les 30 jours suivant l'ajout de ce dernier.

#### **2.5.2 Supplément d'information (21 CFR 312.31)**

Le Sponsor doit soumettre, via un supplément d'information, toute nouvelle donnée essentielle qui ne rentre pas dans le scope d'un amendement au protocole, d'un rapport de sécurité de l'IND ou d'un rapport annuel de l'IND.

On peut citer comme exemple, une nouvelle toxicité.

#### **2.6 Rapport de Sécurité de l'IND (21 CFR 312.32)**

Selon le CFR, les Sponsors ont un devoir de notification à la FDA et aux investigateurs de l'étude, grâce au rapport de sécurité de l'IND, de tout effet indésirable sérieux et inattendu associé à l'utilisation de la substance. De même pour les observations chez les animaux qui suggèrent un potentiel risque ou une fréquence augmentée pour un effet indésirable sérieux présumé.

Cette notification doit se faire dès que possible, et au plus tard dans les 15 jours suivant la découverte.

#### **2.7 Rapport annuel (21 CFR 312.33)**

La FDA revoit de façon annuelle l'IND initial.

Les Sponsors d'études doivent soumettre de façon périodique de brefs rapports sur l'avancée des études. Ce type de rapport est envoyé dans les 60 jours de la date anniversaire de l'approbation de l'IND. Il faut joindre à ce rapport le *Form 1571* et les informations à renseigner sont listées ci-dessous:

- Un bref résumé du statut de chaque étude de l'IND, qu'elle(s) soit(en)t en cours ou qu'elle(s) ai(en)t été terminée(s) dans l'année;
- Un résumé des informations obtenues l'année précédente, en clinique et non clinique avec tous les rapports de sécurité, les données relatives à la toxicité et aux évènements indésirables;
- La description du plan de développement global prévu pour l'année à venir;
- Si besoin la dernière Brochure Investigateur;
- Une description des changements significatifs apportés à un protocole de phase 1 et qui n'aurait pas été notifié par un amendement;
- Le statut du médicament à l'étranger (obtention d'autorisation de mise sur le marché, suspension ou retrait du marché).

### 3. Le processus du New Drug Application (NDA)

#### 3.1 Introduction

Un NDA sera approuvé si et seulement si le demandeur présente une «*substantial evidence*» [27] par des études adéquates et bien contrôlées. Typiquement, la FDA attend de cette application de contenir les résultats d'au moins 2 études pivot pour s'assurer qu'il n'y a pas de variabilité biologique, de biais non prévus, de fraude ou encore d'heureux hasard. [28]

Une application basée sur des données obtenues uniquement d'essais réalisés en dehors des États-Unis, pourra être approuvée si :

- Les données sont applicables à la population américaine et aux pratiques médicales,
- Les essais ont été menés par des investigateurs cliniques qualifiés,
- Les données sont jugées valides sans qu'il y ait besoin d'une inspection du site par la FDA ou, si cette inspection est considérée comme nécessaire, la FDA sera habilitée à valider ces données par une inspection ou tout autre moyen.

Une étude menée à l'étranger n'a pas l'obligation de faire partie d'un IND mais dans tous les cas : elle devra suivre les Bonnes Pratiques Clinique (BPC) qui devront être documentées, répertorier les événements indésirables, contenir une déclaration financière des études couvertes et présenter des résultats cliniques applicables aux États-Unis.

Un NDA sera soumis pour toute nouvelle entité, mais également dans les cas de figures suivants: nouvelle formulation d'un médicament précédemment approuvé, la combinaison de deux substances ou plus et pour toute demande de nouvelle indication pour un médicament sur le marché.

### **3.2 Format et contenu du NDA**

Il y a trois types de NDA [28] :

- Défini à la section 505(b)(1) – *Classic NDA*,
- Défini à la section 505(b)(2) – *Hybrid NDA*,
- Défini à la section 505(j) – *Abbreviated NDA* (équivalent au générique)

Le NDA est au format CTD, dont la figure ci-dessous représente les différentes parties:

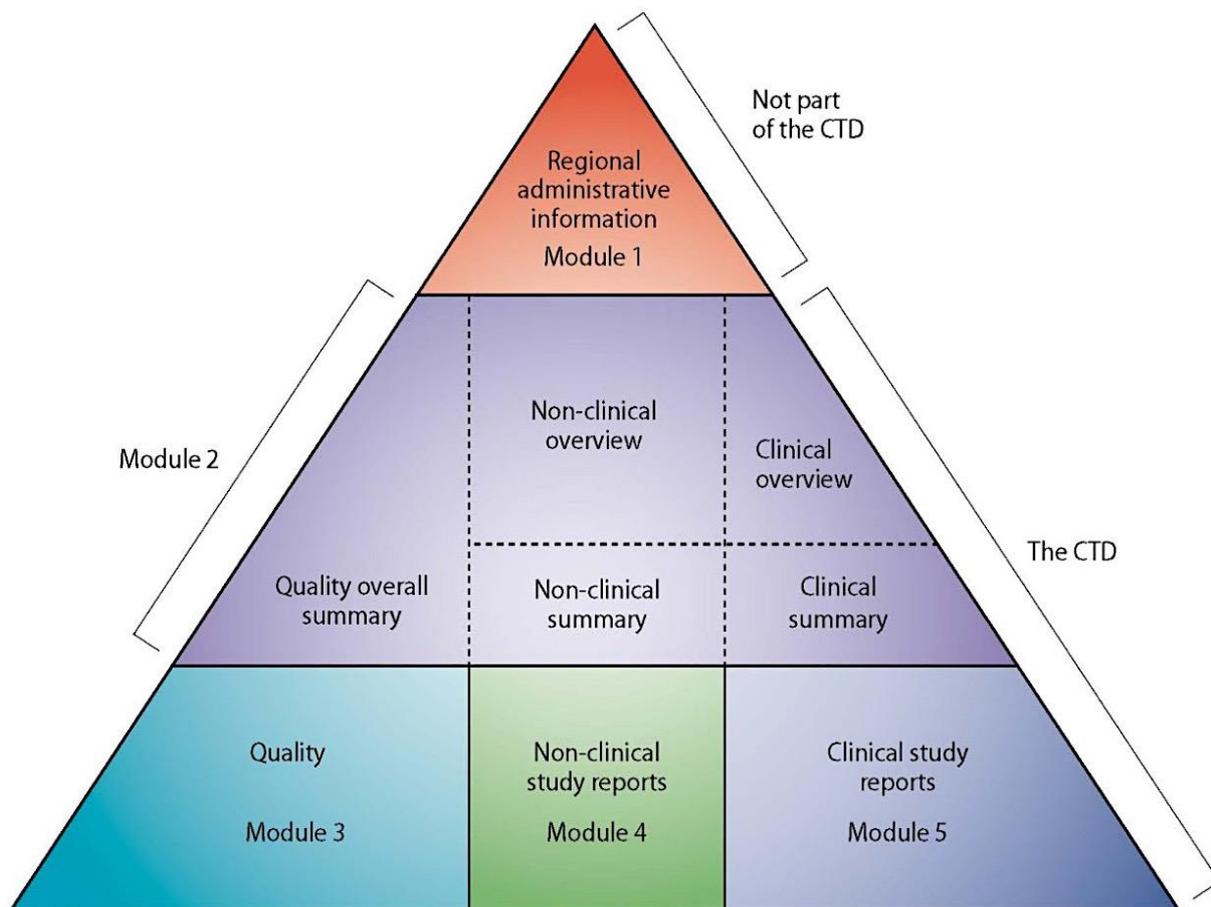


Figure 6: Pyramide du CTD

Le CTD se compose de 5 modules. Les modules 3, 4 et 5 représentent respectivement les parties qualité (et le *Drug Master File*), non-clinique et clinique. Le module 2 contient les documents de synthèse des trois modules précédemment cités. Ces 4 parties sont communes à toutes les régions.

Le module 1 est la partie administrative et est spécifique à chaque région. Aux États-Unis, ce module est comme suit [29]:

- lettre de couverture,
- *form 356h* et *form 3674*,
- table des matières,
- la proposition d'étiquetage et de notice doivent être présentées avec les informations sur la prescription,

- le plan de gestion des risques, qui est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels dans l'usage des médicaments,
- les informations sur les brevets, tous les brevets qui concernent un médicament ou sa méthode d'utilisation doivent être publiés dans l'*Orange Book*. Cet *Orange Book* répertorie tous les médicaments et dosages approuvés aux États-Unis,
- certification d'exclusion, généralement signée par le département légal du Sponsor qui s'assure de ne pas employer une personne qui figure sur la liste d'exclusion disponible sur le site de la FDA,
- *field copy certification*, le *field copy* contient: la section technique relative à la CMC, décrivant les procédés de fabrication, et les spécifications de la substance active et du produit fini,
- le formulaire de paiement des redevances (*User fee cover sheet*) qui est une application à remplir accompagnée du montant à payer,
- les renseignements financiers liés aux compensations financières et aux intérêts pour les investigateurs cliniques qui ne font pas partie des employés du Sponsor,
- *letters of authorization for FDA reference*,
- l'évaluation environnementale, ne sera pas requise si les concentrations en substance dans le milieu aquatique sont <1 part/1 milliard (justification nécessaire),
- la demande d'exclusivité,
- demandes de dérogations (si approprié).

Remarque: À partir du 5 mai 2017, le format eCTD est obligatoire aux US.

### **3.3 Les différents types de soumission [30]**

#### **3.3.1 *Priority Review***

L'idée de la *Priority Review* est de donner la priorité aux médicaments dont le bénéfice potentiel est supérieur, qu'il apporte un intérêt majeur sur le marché.

C'est le cas par exemple des traitements contre le SIDA.

Cette classification est faite par l'équipe d'évaluation médicale, entre la soumission de la demande et le rendez-vous pour l'enregistrement.

Cette désignation permettra d'accéder à des temps d'évaluation plus courts, 6 mois au lieu des 10 mois standard.

### **3.3.2 *Fast track procedure***

Ce type de procédure pour les nouvelles substances qui traitent les maladies mortelles ou qui sont sévèrement handicapantes.

Le système *Fast Track* permet:

- une consultation précoce de la FDA sous la forme de *pre-IND meeting* ou de *end of phase 1 meetings*,
- une approbation après une phase 2,
- une revue et approbation du NDA sur les bases d'une évaluation positive du bénéfice/risque, au regard de la sévérité de la maladie,
- à la FDA de demander au Sponsor de mener des études de phase IV pour apporter des données complémentaires, une fois l'approbation obtenue.

### **3.3.3 *Accelerated Approval (21 CFR 314.500-560)***

La FDA fait en sorte que les substances dont le besoin est urgent soient disponibles au plus vite.

Dans le cas d'un médicament traitant les maladies graves;

ET apportant une réelle amélioration par rapport aux thérapies disponibles;

ET qui démontre un effet sur un paramètre intermédiaire pouvant prédire un effet clinique positif, ou sur un critère clinique autre que la survie ou une morbidité irréversible.

Pour l'approbation, la FDA se repose sur un paramètre intermédiaire (un effet du produit sur un marqueur de la maladie).

Exemple: le nombre de cellules CD4 pour mesurer la force d'une réponse immunitaire ou le marqueur d'une tumeur en oncologie.

### **3.3.4 Breakthrough Therapy**

Un médicament pourra avoir la désignation *Breakthrough Therapy* si, les résultats cliniques préliminaires révèlent une amélioration substantielle sur un critère clinique par rapport aux autres alternatives thérapeutiques pour une maladie grave.

## **3.4 Procédure d'évaluation d'un NDA**

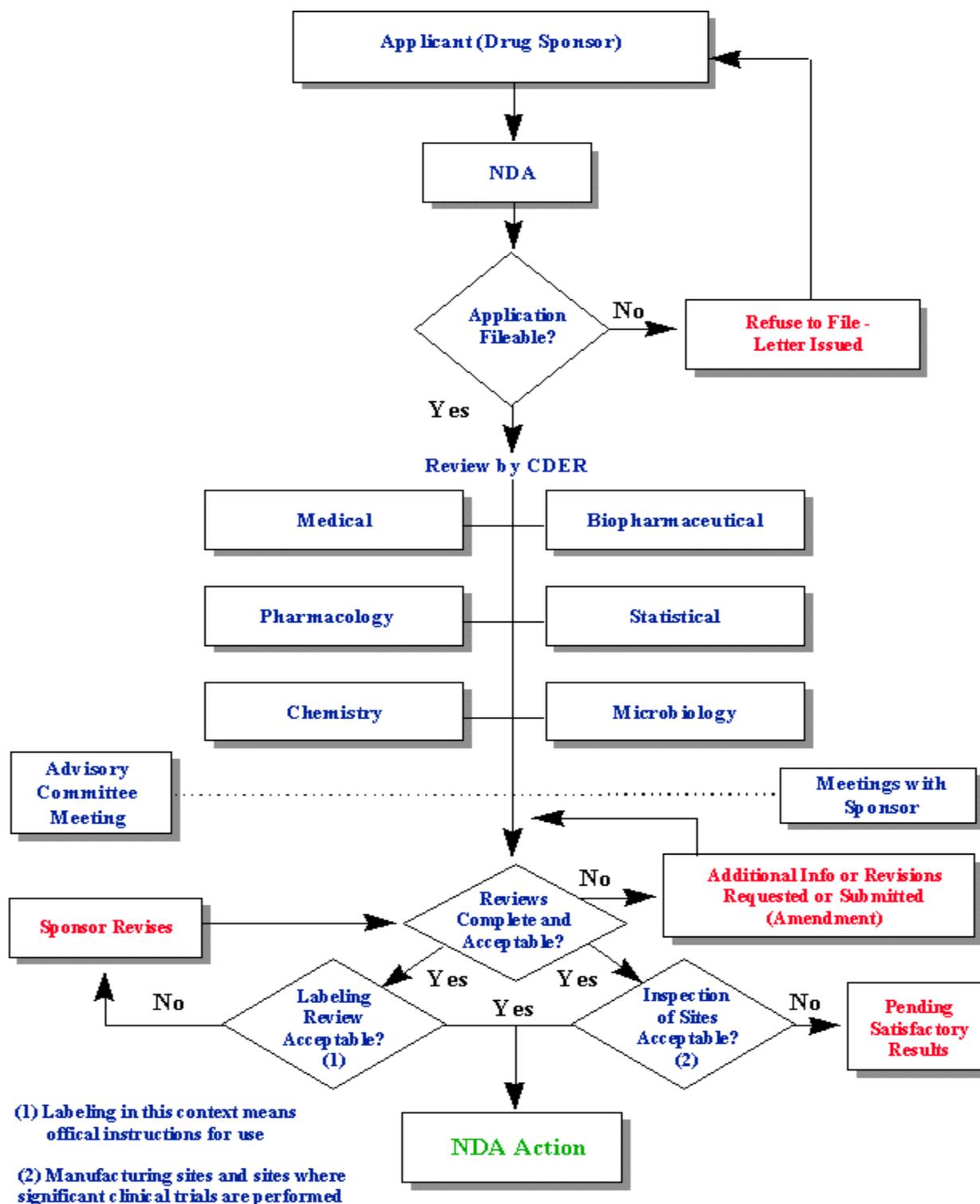


Figure 7: Procédure d'évaluation d'un NDA

### 3.4.1 Dépôt

A la réception du NDA, la FDA fait une pré-évaluation en 60 jours pour définir si l'application est suffisamment complète pour accéder à la revue globale et déterminer la voie de revue

du dossier, qui pourra être standard (10 mois d'évaluation) ou prioritaire (6 mois d'évaluation). Un numéro et une division d'experts en fonction de la classe thérapeutique du médicament seront attribués par la FDA.

L'évaluation du dossier est comme pour l'IND un effort collectif au sein du CDER et impliquera plusieurs métiers: cliniciens, statisticiens, pharmacologues clinique, chimistes, toxicologues, microbiologistes et le chef de projet. En règle générale, on retrouve la même équipe que pour l'évaluation de l'IND.

Durant cette phase, un planning d'évaluation est établi et posera les jalons à respecter en interne.

Il y a un entretien interne au 45<sup>ème</sup> jour pour évaluer la recevabilité du dossier. Il sera évalué si le dossier contient une quantité d'information suffisante pour pouvoir procéder à son évaluation. Au terme de cet entretien, deux options:

- le dossier peut être déposé (*accepted for review letter*)
- le dossier est incomplet (*refuse to file letter*)

Dans le deuxième cas de figure, une *74-day filing issues letter* est émise, décrivant les parties concernées. [31]

### **3.4.2 Cas de non recevabilité de la demande**

Une lettre de non-recevabilité du dossier, émise par la FDA, peut être motivée par l'absence de certaines sections, certaines études, de certifications ou encore de problème de soumission électronique.

Dans ce cas, le demandeur devra verser 25% du montant des taxes pour la revue de 60 jours. Il pourra demander une conférence informelle dans les 30 jours. [31]

### **3.4.3 Les éléments de la revue clinique**

L'équipe en charge de l'évaluation approuvera la demande en fonction de la balance bénéfice/risque du produit.

Plusieurs paramètres rentrent en compte pour évaluer l'efficacité du médicament à travers les études cliniques menées:

- voie d'administration,
- posologie,
- dose(s),
- pharmacocinétique (vitesse d'action et durée),
- le choix des critères primaires et secondaires des études menées,
- les populations étudiées.

Un profil d'effets indésirables sera dressé pour évaluer la sécurité du produit. Quelles ont été les principales toxicités rencontrées?

Le CDER reverra une petite partie des CRF (*Case Report File*) qui sont des outils utilisés par le Sponsor pour récolter des informations sur les participants de l'étude, y compris les événements indésirables survenus au cours de l'administration du médicament.

Les statisticiens étudieront le *Statistical Analysis System data set*, et les analyses sur les résultats des études pivot du dossier.

### **3.4.4 Les entretiens du programme PDUFA**

Dans les engagements du PDUFA V, la FDA a établi un nouveau programme de revue pour promouvoir une plus grande transparence et augmenter les interactions entre l'équipe d'évaluation de la FDA et les industriels. Ce programme s'applique pour toutes les nouvelles demandes de NDA [31].

#### *3.4.4.1 Pre-submission meeting*

Il n'est pas obligatoire mais fortement conseillé par la FDA. C'est le même que le *pre-NDA meeting*. Il permet de s'assurer de fournir un contenu complet pour l'application. Il se tient au plus tard 2 semaines avant la date de soumission prévue.

#### 3.4.4.2 *Mid-cycle meeting*

C'est un entretien organisé à la FDA pour faire le bilan à mi-parcours de l'état d'avancement de l'évaluation. Les éléments suivants sont communiqués au Sponsor dans les 14 jours suivant cet entretien:

- Les problèmes significatifs,
- Des demandes d'informations,
- Les problèmes majeurs de sécurité ou des REMS (= *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) préliminaires,
- La proposition d'une date pour le *Late-cycle meeting*,
- Les mises à jour sur l'*Advisory commtitee meeting*,
- Les autres échelons prévus de la revue.

#### 3.4.4.3 *Late-cycle meeting*

Là encore c'est la FDA qui organise ce rendez-vous et qui fournira le dossier d'information. Le calendrier de cet entretien diffère s'il y a ou non un *Advisory Committee meeting*. S'il y a une revue prévue par ce dernier, l'entretien de fin de cycle aura lieu dans les 12 jours calendaires précédant l'entrevue. S'il n'y a pas d'*Advisory committee*, l'entretien se tiendra au plus tard 3 mois avant la fin (2 mois pour les revues prioritaires).

### **3.4.5 Le comité consultatif (*Advisory Committee*)**

Le comité consultatif est un groupe d'experts indépendants conseillant les divisions d'évaluation de la FDA sur des questions scientifiques et médicales. Ils interviennent la plupart du temps dans les procédures de NDA ou lors de demandes de nouvelles indications. Il arrive que la FDA consulte ces experts pour la rédaction de nouvelles guidelines.

La FDA recherche fréquemment les conseils de ses 17 comités consultatifs permanents. Ils complètent l'expertise scientifique de la FDA grâce à des discussions avec les experts, patients, industriels et consommateurs.

Les experts composant ces comités peuvent être des académiciens reconnus, des cliniciens, des groupes de patients, des industriels, des patients ou représentants du système de soin.

La FDA procède en posant des questions au Comité et au Sponsor sur les problèmes rencontrés et considérés comme impactant le processus d'approbation. Le Sponsor prépare alors un *Briefing Book* qui sera donné à chacun des membres du Comité.

En découle, un *Advisory Committee meeting* où les 3 parties se retrouvent pour présenter de façon formelle les questions soulevées par la FDA. Le vote final et les conseils émanant de ce comité seront pris en compte par la FDA dans l'évaluation du médicament, d'où l'importance de bien préparer ce type de rendez-vous [32].

### **3.4.6 Labelling**

Le Sponsor propose un *Draft Labelling Package*, qui comprend les informations pour les professionnels de santé (RCP = Résumé des Caractéristiques Produit), la notice et l'étiquetage.

Aux États-Unis, à la différence de l'Europe, le RCP et la notice ne forment qu'un seul document qui s'appelle le *package insert*.

C'est un document dynamique qui sera revu et amendé si nécessaire par la FDA.

Le plus souvent l'étape de revue arrive en fin d'évaluation. Elle se formalise par téléconférence, fax, e-mails et des face-à-face pour se mettre d'accord. Il est rare de trouver un consensus en une interaction.

Cette étape a son importance pour l'industriel car elle impactera les ventes et le marketing du produit.

Chaque rubrique proposée par le demandeur dans les informations du produit et l'étiquetage doit être justifiée par les données soumises lors du dépôt du NDA.

La réglementation en lien avec le labelling est retrouvée au 21 CFR 201. [34]

Le *package insert* est organisé comme suit:

- *Description,*
- *Clinical Pharmacology,*
- *Clinical studies,*
- *Indications and Usage,*

- *Contra-indication,*
- *Precautions,*
- *Adverse Reactions,*
- *Drug Abuse/Dependence,*
- *Overdosage,*
- *Dosage/Administration,*
- *How supplied*

### **3.4.7 Revue du nom de marque du produit**

Dans le but d'améliorer la sécurité du patient, la FDA s'engage dans diverses mesures pour diminuer le risque d'erreurs médicamenteuses liées aux noms de marques. La Guidance "*Contents of a Complete Submission for the Evaluation of Proprietary Names* " [33] vient aider les Sponsors dans le choix du nom et rappelle l'importance de la prévention des erreurs médicamenteuses que peuvent entraîner des noms de marque trop similaires.

L'évaluation débute au cours du développement du produit et se finalise généralement durant la procédure du NDA.

La FDA encourage les demandeurs à soumettre leurs propositions de noms de marque dès que le niveau d'information sur le produit est suffisant [31].

Deux cas de figure:

- La soumission complète pour évaluation du nom de marque durant l'IND: Le Sponsor devra être informé dans les 180 jours de l'acceptation ou non de son dossier.
- La soumission complète pour évaluation du nom de marque durant le NDA: Le Sponsor devra être informé dans les 90 jours de l'acceptation ou non de son dossier.

### **3.4.8 Décision finale**

La FDA signale au Sponsor par une lettre d'approbation (21 CFR 314.105) que le médicament peut être commercialisé et que le label est validé.

Une *Complete Response action letter* sera envoyée:

- pour signaler que le médicament peut être approuvé après quelques corrections, parfois limitées au labelling, ou
- listant les lacunes et expliquant les raisons de la non-approbation.

Si l'évaluation révèle des carences majeures, le Sponsor réalisera un travail supplémentaire pouvant aller de nouvelles analyses à de nouvelles études.

### **3.5 Obligations post-autorisation**

Le Sponsor doit garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament une fois qu'il est mis sur le marché. Il devra rapporter à la FDA toute nouvelle information et remplir ses devoirs.

La FDA peut imposer au demandeur de réaliser des études supplémentaires après l'obtention de l'autorisation.

Il faut bien différencier les *Post-Marketing Requirements* (PMRs), qui sont des études ou essais cliniques que le Sponsor doit conduire dans un temps défini, des *Post-Marketing Commitments* (PMCs) qui sont des études ou essais cliniques que le Sponsor s'engage à réaliser et qui ne sont pas des requis. PMRs et PMCs sont détaillés sur le site internet de la FDA. La plupart ont des jalons intermédiaires de soumission du synopsis auprès de la FDA pour approbation.

La FDA reconnaît 3 catégories de *Supplement* (= compléments qui sont les équivalents des variations en Europe) basés sur l'impact du changement, ainsi que de son importance sur l'identité, le dosage, la qualité, la pureté ou la puissance du produit.

- Un changement majeur nécessitera la soumission d'un *supplemental NDA* (sNDA) qui devra être approuvé par la FDA avant qu'il puisse être appliqué. Ce type de changement est appelé *Prior Approval supplement* (PAS) et prendra de 4 à 6 mois pour être évalué.
- Si une modification n'impacte pas de façon majeure le produit, mais constitue un risque modéré, un *Changes Being Effected Supplement in 30 days* (CBE-30) devra être soumis avant que le changement soit intégré. L'approbation de la FDA ne sera pas

requis à l'implémentation, mais il y aura néanmoins une revue et une approbation finale qui prendra 6 à 9 mois. Il faudra que le Sponsor soit prudent quant à l'intégration du changement. Certains changements de cette catégorie pourront être intégrés sans attendre la fin de la période de 30 jours (CBE-0).

- Un changement mineur est soumis lors du rapport annuel du NDA.

Les effets indésirables d'un médicament sont reportés à la FDA via les *15-day alert reports* ou les rapports périodiques d'effets indésirables. Tout EI sérieux et imprévu doit être notifié dans les 15 jours, sans considération de la causalité à l'inverse de l'*IND safety report*. La déclaration se fait par l'utilisation du formulaire MEDWATCH (CIOMS étant accepté pour l'étranger).

Tout ce qui n'est pas rapportable dans le *15 day safety report* sera inscrit au PADER (*Periodic Adverse Experience Drug Report*), lui-même retranscrit dans le *Periodic Safety Update Report* (PSUR) ou *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (PBRER). Cependant, le Sponsor doit avoir au préalable demandé à la FDA une dispense, et appliquer la réglementation américaine pouvant mener à des addenda ou des PADER intermédiaires. Un PADER est envoyé tous les 3 mois pendant 3 ans après l'approbation, puis annuellement. Toutes les données sur les EI devront être archivées par le Sponsor pendant 10 ans. [28]

### **3.6 Populations particulières**

Le *Pediatric Research Equity Act* requiert que toute nouvelle demande contienne des données chez l'enfant, si cela est considéré comme pertinent. [35] Une exemption (par exemple pour un médicament orphelin) ou un report pourra être accordé après discussion avec la FDA pendant le développement précoce. Dans la plus part des cas, un plan d'étude clinique initial est soumis dans les 60 jours suivants le *End of Phase 2 meeting*.

La FDA demande aussi des données cliniques et de pharmacocinétique chez le patient âgé [35] (population gériatrique :  $\geq 65$  ans et  $\geq 75$  ans) ainsi que dans d'autres sous-groupes (ethnicité, sexe ou encore certaines maladies comme l'insuffisance rénale ou hépatique).

### 3.7 Exclusivité sur le marché

Pour la première approbation d'un produit à base d'une nouvelle entité chimique, le demandeur reçoit une exclusivité de 5 ans à partir de la date d'approbation. Ceci implique qu'un ANDA ne pourra être soumis que 5 ans après.

Lorsqu'une étude menée par le demandeur est utilisée pour soutenir un NDA ou un sNDA (i.e. autre que des études de biodisponibilité/bioéquivalence), le demandeur obtient une exclusivité de 3 ans, un ANDA ne pourra donc pas être approuvé sur cette période.

Les médicaments orphelins se voient attribués une exclusivité de 7 ans.

De plus, le *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* de 1984 (Wasman-Hatch amendments) vise à restaurer une partie de la vie du brevet perdue pendant les procédures. La durée du brevet peut être étendue de 5 ans au maximum et ne pourra excéder 14 ans à compter de l'approbation du NDA. Le calcul tient en compte la date effective de l'IND et le temps de révision du NDA. [28]

### 3.8 Conformité réglementaire et inspections par la FDA

Suivant la soumission d'une application, un nombre de conformités vont devoir être respectées.

Des inspections pré-approbation font partie du processus de revue:

- *Pre-Approval Inspection (PAI)*: inspection de Bonne Pratique de Fabrication (BPF = GMP en anglais):

Introduite en 1990, cette inspection évalue l'exactitude et exhaustivité des informations de la demande de NDA. Les contrôles réalisés lors de la fabrication des lots présentés sont analysés ainsi que la conformité aux BPF en vigueur. Enfin, la FDA collecte des échantillons pour effectuer des analyses ultérieurement.

- Inspections de Bonne Pratique de Laboratoire (BPL = GLP en anglais),

Les études menées en laboratoire in vivo et in vitro chez les animaux, pour déterminer la sécurité du médicament sont couvertes par les BPL.

- Audits de Bonne Pratique Clinique (BPC = GCP en anglais):

Ces inspections sont menées pour vérifier que les droits et le bien être des participants à l'étude sont protégés.

LA FDA compare les données soumises avec les données disponibles sur le site inspecté.

L'accès au site de recherche est nécessaire car la FDA ne croit que ce qu'elle voit.

- Accords mutuels,
- Les actions de renforcement de la FDA.

La lettre d'action du NDA n'est pas transmise avant que les inspections soient complétées et évaluées. [28]

## **Partie III: L'expérience ivabradine**

Pour parler d'un cas concret de médicament enregistré aux États-Unis par un laboratoire français, je prendrai l'exemple de l'ivabradine. Le but de cette partie ne sera pas de reprendre étape par étape les processus traités ci-dessus mais plutôt de montrer quelques spécificités.

## 1. Ivabradine, les généralités

Ivabradine est un médicament utilisé en cardiologie. Elle est développée par Les Laboratoires Servier sous deux dosages, 5 mg et 7.5 mg, pour une administration per os. On la retrouve également en combinaison avec le carvedilol ou encore le métoprolol dans certains pays.

### 1.1 Mécanisme d'action

Ivabradine agit par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker *I<sub>f</sub>* qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal, régulant ainsi la fréquence cardiaque.

Ivabradine diminue la pente de dépolarisation diastolique et réduit la fréquence cardiaque en se fixant à la face intracellulaire des canaux HCN responsables du courant *I<sub>f</sub>*. Ces canaux sont, a priori, uniquement présents au niveau cardiaque (nœud sinusal). Ce blocage est concentration-dépendante et possible lorsque le canal est ouvert, donc activé. Le blocage est ainsi plus important à fréquence cardiaque élevée et à l'inverse, ceci limite théoriquement le risque de bradycardie excessive lorsque la fréquence cardiaque de départ est basse.

Ivabradine n'agit pas sur les temps de conduction intra-auriculaire, auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire, sur la contractilité myocardique.

Ivabradine peut également interagir, par manque de sélectivité, avec le courant rétinien *I<sub>h</sub>* qui s'apparente au courant cardiaque *I<sub>f</sub>*. Lors de circonstances déclenchantes (telles que des changements rapides de la luminosité), l'inhibition partielle du courant *I<sub>h</sub>* par Ivabradine est à l'origine des phénomènes lumineux que peuvent percevoir des patients. Ces phosphènes sont décrits comme une augmentation transitoire de la luminosité dans une zone limitée du champ visuel. [37] [38]

## **1.2 Indications**

### **1.2.1 Traitement symptomatique de l'angor stable chronique.**

Ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm.

Ivabradine est indiquée :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants ;
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants.

### **1.2.2 Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.**

Ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

### **1.2.3 Indication aux États-Unis.**

*"Corlanor (ivabradine) is a hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel blocker indicated to reduce the risk of hospitalization for worsening heart failure in patients with stable, symptomatic chronic heart failure with left ventricular ejection fraction  $\leq$  35%, who are in sinus rhythm with resting heart rate  $\geq$  70 beats per minute and either are on maximally tolerated doses of beta-blockers or have a contraindication to beta-blocker use."*[39]

## **1.3 Présence mondiale**

Ivabradine a été approuvée en 2012 par la Commission Européenne chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75

bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants.

Elle est aujourd'hui présente dans plus de 70 pays dans le monde sous les noms de marques Procoralan<sup>®</sup>, Coralan<sup>®</sup>, Coraxan<sup>®</sup>, Corlantor<sup>®</sup> et Corlanor<sup>®</sup>.

C'est le 15 avril 2015 que le Corlanor<sup>®</sup>, nom commercial de ivabradine aux États-Unis, a obtenu son autorisation de mise sur le marché.

## 2. La FDA

Une fois le médicament approuvé aux États-Unis, la FDA rend disponible sur son site un ensemble d'informations (21 CFR 314.430 - *Availability for public disclosure of data and information in an application or abbreviated application*). Pour une application approuvée au/après le 1er juillet 1975, l'agence fournit un *Summary Basis of Approval*, qui regroupe les documents relatifs à la sécurité et à l'efficacité qui ont été évaluées pendant la procédure de revue.

- *Approval Letter(s)*
- *Printed Labeling*
- *Summary Review*
- *Officer/Employee List*
- *Office Director Memo*
- *Cross Discipline Team Leader Memo*
- *Medical Review(s)*
- *Chemistry Review(s)*
- *Pharmacology Review(s)*
- *Statistical Review*
- *Microbiology Review*
- *Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)*
- *Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s)*
- *Proprietary Name Review(s)*
- *Other Review(s)*

- *Administrative Document(s) & Correspondence*

On retrouve également le *Drug Trials Snapshot*. Le but de cet "aperçu" est d'offrir aux consommateurs les informations sur les participants de l'essai clinique ayant permis l'enregistrement du médicament.

L'étude pivot qui aura servi à l'enregistrement aux États-Unis est l'étude SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial*). [40]

## 2.1 *Drug Trials Snapshot* – Agent US [41]

Dans le cas de ivabradine, nous retrouvons dans cet ordre les informations suivantes:

**CORLANOR (ivabradine)**  
 (core' lan ore)  
 Amgen Inc.  
 Approval date: April 15, 2015

### **DRUG TRIALS SNAPSHOT SUMMARY:**

#### **What is the drug for?**

CORLANOR is a drug used to reduce the risk of a patient going to the hospital because his/her heart is not pumping as well as it should be (also known as worsening heart failure).

#### **How is this drug used?**

CORLANOR should be used in patients who have symptoms of heart failure that are stable, a normal heartbeat with a resting heart rate of at least 70 beats per minute, and are taking a type of drug called a beta blocker at the highest dose they can tolerate.

CORLANOR is a tablet that is taken by mouth twice a day.

CORLANOR is for certain people who have long-lasting (chronic) heart failure caused by the lower-left part of their heart not contracting well.

#### **What are the benefits of this drug?**

CORLANOR reduces the risk of being hospitalized for worsening heart failure.

**MORE INFO** ▼

**Figure 8: Drug Trials Snapshot (1)**

Comme le montre le premier aperçu en figure 8, le titulaire de l'AMM est Amgen Inc. En effet, bien que Servier soit un laboratoire français ayant une forte présence internationale, il n'a pas de filiale, ou bureau de représentation sur le sol américain.

On illustre bien ici le concept d'agent américain vu dans la partie II. En Juillet 2013, Amgen avait obtenu de Servier les droits pour la commercialisation de ivabradine aux États-Unis.

## 2.2 Drug Trials Snapshot – Informations générales

Le *Drug Trials Snapshot* est ensuite décliné en plusieurs questions générales sur l'utilisation et la sécurité du médicament:

- ① *What is the drug for?* (voir la figure 8)
- ② *How is the drug used?* (voir la figure 8)
- ③ *What are the benefits of this drug?*

A partir de cette question, et pour les suivantes, le public a accès aux données extraites de l'étude clinique SHIFT qui sont fournies sous forme de tableaux (voir tableau 3 ci-dessous).

Endpoint	CORLANOR N=3241			Placebo N=3264			Hazard Ratio	[95% CI]	p-value
	n	%	[% per year]	n	%	[% per year]			
Primary composite endpoint: time to first hospitalization for worsening heart failure or cardiovascular death <sup>a</sup>	793	24.5	14.5	937	28.7	17.7	0.82	[0.75,0.90]	<0.0001
Hospitalization for worsening heart failure	505	15.6	9.2	660	20.2	12.5			
Cardiovascular death as first event	288	8.9	2.8	277	8.5	4.7			
<b>Subjects with events at any time</b>									
Hospitalization for worsening heart failure <sup>b</sup>	514	15.9	9.4	672	20.6	12.7	0.74	[0.66,0.83]	
Cardiovascular death as first Event <sup>b</sup>	449	13.9	7.5	491	15	8.3	0.91	[0.80,1.03]	

**Tableau 3: Incidence du critère composite primaire et ses composants dans l'essai**

Les données d'efficacité démontrent ici un effet positif du Corlanor<sup>®</sup> sur le groupe traité en comparaison avec le groupe placebo dans la survenue des hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque.

④ *Where there any differences in how well the drug worked in clinical trials among sex, race and age?*

Le tableau décrit les résultats en séparant tout d'abord les hommes et les femmes, puis les origines ethniques (blanc/noir ou afro-américains/asiatiques/autres) et enfin par tranches d'âges (<17 ans/>17ans-65ans/ >65 ans).

⑤ *What are the possible side effects?*

Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés avec Corlanor<sup>®</sup> sont listés avec leurs pourcentages. Dans le cas du Corlanor<sup>®</sup>, les 4 effets indésirables les plus fréquents sont, dans l'ordre, la bradycardie (10%), l'hypertension (8.9%), la fibrillation atriale (8.3%) et les phosphènes (2.8%). Ces pourcentages sont comparés au groupe placebo.

⑥ *Were there any differences in side effects among sex, race and age?*

Deux tableaux apparaissent dans cette section. Le premier montre les pourcentages d'évènements indésirables survenus durant le traitement pour chaque groupe (même répartition que précédemment). Le deuxième tableau compile le tableau des sous-groupes de population et le tableau des effets indésirables majeurs. On peut ainsi voir les pourcentages de bradycardie par sous-groupes.

### **2.3 L'étude SHIFT**

L'étude SHIFT a été coordonnée par les professeurs Michel Komajda et Karl Swedberg. Il s'agit d'une étude internationale, randomisée en double aveugle contre placebo chez des patients insuffisants cardiaques symptomatiques (NYHA classe II à IV) avec fraction d'éjection ventriculaire gauche de moins de 35% et FC supérieure ou égale à 70 battements par minute (bpm).

6505 patients ont été randomisés sous ivabradine titrée jusqu'à la dose optimale de 7,5 mg deux fois par jour (dose moyenne : 6,4±1,6 mg deux fois par jour) ou placebo et suivis pendant 22,9 mois.

Le traitement par ivabradine a permis de diminuer la fréquence cardiaque de 11 bpm après 1 mois et de 8 bpm à la fin du suivi.

La mortalité par insuffisance cardiaque est significativement diminuée de 26% alors que la mortalité cardiovasculaire diminue de 9% (p=NS). L'impact du traitement par ivabradine est identique dans l'ensemble des sous-groupes et significativement plus marqué chez les patients ayant une fréquence cardiaque  $\geq 77$  bpm. [42] [43]

## 2.4 Drug Trials Snapshot – Essai Clinique

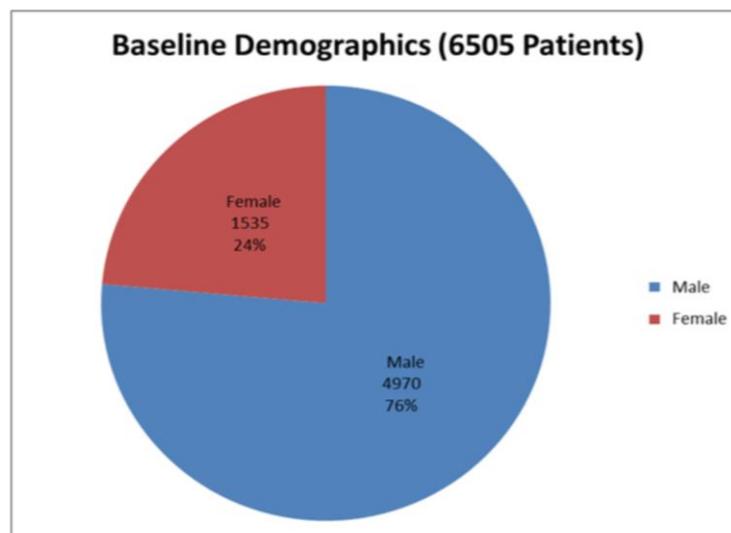
### WHO WAS IN THE CLINICAL TRIALS?

#### Who participated in the clinical trials?

The FDA approved CORLANOR based on evidence from a clinical trial of 6505 patients with long-lasting heart failure. The trial was conducted at 667 sites in 38 countries in Europe, Asia, Australia, and South America. There were no sites in the United States. The same trial was used to evaluate both the benefit of CORLANOR as well as its side effects.

Figure 1 summarizes how many men and women were enrolled in the clinical trial.

Figure 1. Baseline Demographics by Sex (Efficacy Population)



Source: Extracted from Company's Clinical Trial Data

Figure 9: Drug Trials Snapshot (2)

Cet extrait du *Snapshot*, et notamment la partie soulignée, montre cette fois-ci que le dossier de soumission ne contenait pas de données cliniques chez le patient américain. En effet, le dossier avait été initialement préparé pour un enregistrement en Europe du fait de l'origine du laboratoire implanté en premier lieu en Europe.

Le module 3 du CTD, relatif à la qualité, a dû être adapté pour une production américaine du Corlanor<sup>®</sup>, comme par exemple au niveau des sites de productions.

A la suite du diagramme de la figure 9, nous en retrouvons représentant les sous-groupes ethniques, de sexes et d'âges de ces 6505 patients.

## ***2.5 Summary Level Clinical Site Dataset***

Le *Summary Level Clinical Site Dataset* décrit et résume les caractéristiques et les résultats des investigations cliniques au niveau des sites des études.

Les données cliniques des études représentent l'élément central d'une soumission de NDA. Il est demandé, lors de la soumission du NDA, de soumettre les données spécifiques des études, voir 21 CFR 314.50 (d) – *Clinical data*, et 21 CFR 314.50 (f) – *Case report forms and tabulation*.

On peut noter ici une autre particularité par rapport au dossier européen d'origine, qui est la nécessité, aux États-Unis, de soumettre les copies *Case Report Forms* (CRF) pour les patients morts pendant l'étude ou qui ont dû être retirés à cause d'évènements indésirables, reliés ou non à la substance, et que la personne ait été sous traitement ou placebo.

Les CRF étant des rapports individuels pour chaque patient de l'étude. C'est un questionnaire émis par le Sponsor de l'étude pour collecter des informations sur les patients de l'étude (y compris les effets indésirables).

---

Par cet exemple, on peut illustrer l'application réelle d'ICH entre les États-Unis et l'Europe puisque l'enregistrement dans l'insuffisance cardiaque a été obtenu aux États-Unis sans exposition sur des patients américains mais grâce à une démonstration de la comparabilité des patients en Europe et aux États-Unis vis à vis de cette pathologie et de sa prise en charge.

## Conclusion

A travers cette thèse nous avons pu voir l'aspect réglementaire du développement d'un médicament aux États-Unis. Ces contraintes permettent d'assurer au maximum la sécurité du patient. En effet, comme décrit dans ce document, l'objectif principal de la FDA est de garantir la mise sur le marché de médicaments dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées.

Pour ce faire, la FDA met à disposition des industriels un ensemble complet de textes réglementaires permettant de garantir le respect de ses exigences en termes de sécurité et de qualité.

Si la première partie décrit l'organisation et le contexte historique de la réglementation, la deuxième partie elle nous montre bien que l'obtention d'une autorisation de commercialisation sur le sol américain est un projet à part entière avec de nombreux jalons et discussions avec l'autorité compétente.

La description d'un exemple, dans la troisième partie, permet d'apporter une illustration et un cas concret d'un médicament actuellement sur le marché américain. Ce médicament ayant la particularité d'avoir été autorisé sans données chez le patient américain, grâce à l'application d'ICH qui est une structure internationale rassemblant les autorités réglementaires et les industriels de l'Europe, des États-Unis et du Japon pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Le but étant une harmonisation internationale pour permettre à tous un accès à la santé.

## Bibliographie

- [1] Egora. *Le marché pharmaceutique mondial : 1.135 milliard de dollars*. Mars 2018.  
<https://www.egora.fr/actus-medicales/medicaments/38324-le-marche-pharmaceutique-mondial-1135-milliard-de-dollars>
- [2] MyPharma-editions. *Le Top 10 mondial des laboratoires pharmaceutiques en 2016*. Septembre 2017.  
<https://www.mypharma-editions.com/le-top-10-mondial-des-laboratoires-pharmaceutiques-en-2016>.
- [3] Cortellis. *Authorities / Organizations (United States) The FDA organizational structure* (IDRAC 37855). Décembre 2017.
- [4] Food and Drug Administration. *FDA organization*. Mars 2018.  
<https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>
- [5] Food and Drug Administration. *What We Do*. Mars 2018.  
<https://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/default.htm>
- [6] US. Government Publishing Office. *About Code of Federal Regulations*. Janvier 2018.  
<https://www.gpo.gov/fdsys/browse/collectionCfr.action>
- [7] Shawn Kennedy. *What is the FDA form 3674?* Novembre 2015.  
<http://www.imarcresearch.com/blog/what-is-the-fda-form-3674>
- [8] Food and Drug Administration. *PDUFA User Fee Cover Sheet*. Décembre 2015.  
<https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm119184.htm>
- [9] Food and Drug Administration. *Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development Guidance for Industry and Review Staff Good Review Practice*. Decembre 2017.
- [10] Food and Drug Administration. *Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Guidance for Industry*. Décembre 2017.
- [11] Cortellis. *Summary of Major US acts* (IDRAC 13398). Août 2017.
- [12] Food and Drug Administration. *Part II: 1938, Food, Drug, Cosmetic Act*. Février 2018.  
<https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/FOrgsHistory/EvolvingPowers/ucm054826.htm>

[13] Food and Drug Administration. *Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development*. Décembre 2017.

[14] Aaron S. Kesselheim. *Innovation and the Orphan Drug Act, 1983-2009: Regulatory and Clinical Characteristics of Approved Orphan Drugs (Appendix B - Rare Diseases and Orphan Products, Accelerating Research and Development)*. 2010.

[15] Aaron S Kesselheim, Bo Wang, Jessica M Franklin and Jonathan J Darrow. *Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study*. British Medical Journal. Août 2015.

[16] Food and Drug Administration. *PDUFA Legislation and background*. Décembre 2016.  
<https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm144411.htm>

[17] Congress. *H.R.2454 - Generic Drug Enforcement Act of 1992*.  
<https://www.congress.gov/bill/102nd-congress/house-bill/2454>

[18] Congress. *H.R.1411 - Food and Drug Administration Regulatory Modernization Act of 1997*.  
<https://www.congress.gov/bill/105th-congress/house-bill/01411>

[19] Food and Drug Administration. *Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007*. Mars 2018.  
<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>

[20] Brian M. Meyer. *The Food and Drug Administration Amendments Act of 2007: Drug safety and health-system pharmacy implications*. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Décembre 2009.

[21] United States Code. 21 U.S.C. 321 – *Definitions - Generally*. Edition 2006.

[22] LEEM. *Le développement préclinique ou la première évaluation*. Juin 2006.  
<http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0>

[23] Spilker, Bert. *Guide to Clinical Trials*, Raven Press. Page XXII-XXIII. 1984.

[24] Food and Drug Administration. *Investigational New Drug (IND) Application*. Octobre 2017.  
<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/default.htm>

- [25] Code of Federal Regulations. *21 CFR 312.23 - IND content and format*. Avril 2017.
- [26] TFS. Presentation: *Investigational New Drug (IND) Application*. Octobre 2016.
- [27] Food and Drug Administration. *Guidance for industry – Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products*. Mai 1998
- [28] DIA. Internal minutes - *US Regulatory Affairs: A comprehensive review of regulatory procedures for INDs and NDAs/BLAs in the US*. Novembre 2016.
- [29] Food and Drug Administration. *Guidance for Industry- Submitting Marketing Applications According to the ICH-CTD Format – General Considerations*. Août 2001.
- [30] Cortellis. *Marketing Authorization Procedures: Procedure for priority review/accelerated approval (IDRAC37909)*. Mars 2018.
- [31] Cortellis. *Marketing Authorization Procedures: Review, Communication and Approval (IDRAC 37904)*. Avril 2018.
- [32] *Registration in the US. (Cours 2017-2018 Master 2 DEIM (Paris XI))*. Janvier 2018.
- [33] Food and Drug Administration. *Contents of a Complete Submission for the Evaluation of Proprietary Names Guidance for Industry*. Avril 2016.
- [34] Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Implementing the PLR Content and Format Requirements* Février 2013.
- [35] Food and Drug Administration. *Guidance for Industry and Review Staff Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling Good Review Practice - Draft guidance*. Février 2013.
- [36] Food and Drug Administration. *Guidance for Industry E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics Questions and Answers* Février 2012.
- [37] Vidal. *Ivabradine*. Janvier 2013.  
<https://www.vidal.fr/substances/22788/ivabradine/>
- [38] Pharmacomédicale.org. *Ivabradine*. Mai 2017.  
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/ivabradine>
- [39] Center for Drug Evaluation and Research. *Approval Package for Corlanor*. Avril 2015

[40] Food and Drug Administration. *Corlanor (ivabradine)*. Novembre 2015.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/206143Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206143Orig1s000TOC.cfm)

[41] Food and Drug Administration. *Drug Trials Snapshot: Corlanor*. Mai 2015.

<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm446899.htm>

[42] Shift study. *Overview of SHIFT*.

<https://www.shift-study.com/shift/shift-study/overview-of-shift/>

[43] Société Française de Cardiologie. *Etude SHIFT: "A Gift" pour les patients insuffisants cardiaques*.

Novembre 2014.

<https://sfcadio.fr/les-experts-de-la-sfc-communiquent-en-temps-reel>

## **Annexes**



Annexe 2

<b>DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES</b> Food and Drug Administration <b>INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)</b> <i>(Title 21, Code of Federal Regulations (CFR) Part 312)</i>		Form Approved: OMB No. 0910-0014 Expiration Date: February 28, 2019 See PRA Statement on page 3.  NOTE: No drug/biologic may be shipped or clinical investigation begun until an IND for that investigation is in effect (21 CFR 312.40)	
1. Name of Sponsor		2. Date of Submission (mm/dd/yyyy)	
3. Sponsor Address		4. Telephone Number (Include country code if applicable and area code)	
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)			
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)			
City	State/Province/Region		
Country	ZIP or Postal Code		
5. Name(s) of Drug (Include all available names: Trade, Generic, Chemical, or Code)		6A. IND Number (If previously assigned)	6B. Select One: Commercial <input type="checkbox"/> Research <input type="checkbox"/>
7. (Proposed) Indication for Use		Is this indication for a rare disease (prevalence <200,000 in U.S.)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Does this product have an FDA Orphan Designation for this indication? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, provide the Orphan Designation number for this indication: <input type="text"/>	
8. Phase(s) of Clinical Investigation to be conducted <input type="checkbox"/> Phase 1 <input type="checkbox"/> Phase 2 <input type="checkbox"/> Phase 3 <input type="checkbox"/> Other (Specify): _____			
9. List numbers of all Investigational New Drug Applications (21 CFR Part 312), New Drug Applications (21 CFR Part 314), Drug Master Files (21 CFR Part 314.420), and Biologics License Applications (21 CFR Part 601) referred to in this application.			
10. IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000." The next submission (e.g., amendment, report, or correspondence) should be numbered "Serial Number: 0001." Subsequent submissions should be numbered consecutively in the order in which they are submitted.			Serial Number <input type="text"/>
11. This submission contains the following (Select all that apply)			
<input type="checkbox"/> Initial Investigational New Drug Application (IND) <input type="checkbox"/> Response to Clinical Hold <input type="checkbox"/> Response To FDA Request For Information <input type="checkbox"/> Request For Reactivation Or Reinstatement <input type="checkbox"/> Annual Report <input type="checkbox"/> General Correspondence <input type="checkbox"/> Development Safety Update Report (DSUR) <input type="checkbox"/> Other (Specify): _____			
<b>Protocol Amendment(s)</b> <input type="checkbox"/> New Protocol <input type="checkbox"/> Human Factors Protocol <input type="checkbox"/> Change in Protocol <input type="checkbox"/> New Investigator <input type="checkbox"/> PMR/PMC Protocol		<b>Information Amendment(s)</b> <input type="checkbox"/> Chemistry/Microbiology <input type="checkbox"/> Pharmacology/Toxicology <input type="checkbox"/> Clinical/Safety <input type="checkbox"/> Statistics <input type="checkbox"/> Clinical Pharmacology	
		<b>Request for</b> <input type="checkbox"/> Meeting <input type="checkbox"/> Proprietary Name Review <input type="checkbox"/> Special Protocol Assessment <input type="checkbox"/> Formal Dispute Resolution	
		<b>IND Safety Report(s)</b> <input type="checkbox"/> Initial Written Report <input type="checkbox"/> Follow-up to a Written Report	
12. Select the following only if applicable. (Justification statement must be submitted with application for any items selected below. Refer to the cited CFR section for further information.)			
<input type="checkbox"/> Emergency Research Exception From Informed Consent Requirements, 21 CFR 312.23 (f) <input type="checkbox"/> Charge Request, 21 CFR 312.8		Expanded Access Use, 21 CFR 312.300 <input type="checkbox"/> Individual Patient, Non-Emergency 21 CFR 312.310 <input type="checkbox"/> Intermediate Size Patient Population, 21 CFR 312.315 <input type="checkbox"/> Individual Patient, Emergency 21 CFR 312.310(d) <input type="checkbox"/> Treatment IND or Protocol, 21 CFR 312.320	
<b>For FDA Use Only</b>			
CBER/DCC Receipt Stamp	DDR Receipt Stamp	Division Assignment	
		IND Number Assigned	

Previous Page

Next Page

13. Contents of Application – This application contains the following items (Select all that apply)	
<input type="checkbox"/> 1. Form FDA 1571 (21 CFR 312.23(a)(1)) <input type="checkbox"/> 2. Table of Contents (21 CFR 312.23(a)(2)) <input type="checkbox"/> 3. Introductory statement (21 CFR 312.23(a)(3)) <input type="checkbox"/> 4. General Investigational plan (21 CFR 312.23(a)(3)) <input type="checkbox"/> 5. Investigator's brochure (21 CFR 312.23(a)(5)) <input type="checkbox"/> 6. Protocol(s) (21 CFR 312.23(a)(6)) <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> a. Study protocol(s) (21 CFR 312.23(a)(6))</li> <li><input type="checkbox"/> b. Investigator data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form(s) FDA 1572</li> <li><input type="checkbox"/> c. Facilities data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form(s) FDA 1572</li> </ul>	6. Protocol(s) (Continued) <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> d. Institutional Review Board data (21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)) or completed Form(s) FDA 1572</li> </ul> <input type="checkbox"/> 7. Chemistry, manufacturing, and control data (21 CFR 312.23(a)(7)) <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Environmental assessment or claim for exclusion (21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e))</li> </ul> <input type="checkbox"/> 8. Pharmacology and toxicology data (21 CFR 312.23(a)(8)) <input type="checkbox"/> 9. Previous human experience (21 CFR 312.23(a)(9)) <input type="checkbox"/> 10. Additional information (21 CFR 312.23(a)(10)) <input type="checkbox"/> 11. Biosimilar User Fee Cover Sheet (Form FDA 3792) <input type="checkbox"/> 12. Clinical Trials Certification of Compliance (Form FDA 3674)
14. Is any part of the clinical study to be conducted by a contract research organization? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, will any sponsor obligations be transferred to the contract research organization? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If Yes, provide a statement containing the name and address of the contract research organization, identification of the clinical study, and a listing of the obligations transferred (use continuation page).	
15. Name and Title of the person responsible for monitoring the conduct and progress of the clinical investigations	
16. Name(s) and Title(s) of the person(s) responsible for review and evaluation of information relevant to the safety of the drug	
<b>I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold or financial hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.</b>	
17. Name of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative	
18. Telephone Number (Include country code if applicable and area code)	19. Facsimile (FAX) Number (Include country code if applicable and area code)
20. Address	
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)	
City	State/Province/Region
Country	ZIP or Postal Code
21. Email Address	
22. Date of Sponsor's Signature (mm/dd/yyyy)	
23. Name of Countersigner	
24. Address of Countersigner	
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)	
City	State/Province/Region
Country	ZIP or Postal Code
25. Email Address	
<b>WARNING : A willfully false statement is a criminal offense (U.S.C. Title 18, Sec. 1001).</b>	
26. Signature of Sponsor or Sponsor's Authorized Representative	27. Signature of Countersigner
<input type="button" value="Sign"/>	<input type="button" value="Sign"/>

Continuation Page for #14

The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

The burden time for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Operations  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
[PRAStaff@fda.hhs.gov](mailto:PRAStaff@fda.hhs.gov)

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

*Please do NOT send your completed form to this PRA Staff email address.*

Annexe 3

<b>DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES</b> <b>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</b>  <b>STATEMENT OF INVESTIGATOR</b> <i>(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)</i> (See instructions on reverse side.)		Form Approved: OMB No. 0910-0014 Expiration Date: February 28, 2019 See OMB Statement on Reverse.
		<b>NOTE:</b> No investigator may participate in an investigation until he/she provides the sponsor with a completed, signed Statement of Investigator, Form FDA 1572 (21 CFR 312.53(c)).
1. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR		
Name of Clinical Investigator		
Address 1		Address 2
City	State/Province/Region	Country
		ZIP or Postal Code
2. EDUCATION, TRAINING, AND EXPERIENCE THAT QUALIFY THE INVESTIGATOR AS AN EXPERT IN THE CLINICAL INVESTIGATION OF THE DRUG FOR THE USE UNDER INVESTIGATION. ONE OF THE FOLLOWING IS PROVIDED <i>(Select one of the following.)</i>		
<input type="checkbox"/> Curriculum Vitae <input type="checkbox"/> Other Statement of Qualifications		
3. NAME AND ADDRESS OF ANY MEDICAL SCHOOL, HOSPITAL, OR OTHER RESEARCH FACILITY WHERE THE CLINICAL INVESTIGATION(S) WILL BE CONDUCTED		CONTINUATION PAGE for item 3
Name of Medical School, Hospital, or Other Research Facility		
Address 1		Address 2
City	State/Province/Region	Country
		ZIP or Postal Code
4. NAME AND ADDRESS OF ANY CLINICAL LABORATORY FACILITIES TO BE USED IN THE STUDY		CONTINUATION PAGE for item 4
Name of Clinical Laboratory Facility		
Address 1		Address 2
City	State/Province/Region	Country
		ZIP or Postal Code
5. NAME AND ADDRESS OF THE INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB) THAT IS RESPONSIBLE FOR REVIEW AND APPROVAL OF THE STUDY(IES)		CONTINUATION PAGE for item 5
Name of IRB		
Address 1		Address 2
City	State/Province/Region	Country
		ZIP or Postal Code
6. NAMES OF SUBINVESTIGATORS <i>(If not applicable, enter "None")</i>		
		CONTINUATION PAGE – for item 6
7. NAME AND CODE NUMBER, IF ANY, OF THE PROTOCOL(S) IN THE IND FOR THE STUDY(IES) TO BE CONDUCTED BY THE INVESTIGATOR		

8. PROVIDE THE FOLLOWING CLINICAL PROTOCOL INFORMATION. (Select one of the following.)

- For Phase 1 investigations, a general outline of the planned investigation including the estimated duration of the study and the maximum number of subjects that will be involved.
- For Phase 2 or 3 investigations, an outline of the study protocol including an approximation of the number of subjects to be treated with the drug and the number to be employed as controls, if any; the clinical uses to be investigated; characteristics of subjects by age, sex, and condition; the kind of clinical observations and laboratory tests to be conducted; the estimated duration of the study; and copies or a description of case report forms to be used.

9. COMMITMENTS

I agree to conduct the study(ies) in accordance with the relevant, current protocol(s) and will only make changes in a protocol after notifying the sponsor, except when necessary to protect the safety, rights, or welfare of subjects.

I agree to personally conduct or supervise the described investigation(s).

I agree to inform any patients, or any persons used as controls, that the drugs are being used for investigational purposes and I will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent in 21 CFR Part 50 and institutional review board (IRB) review and approval in 21 CFR Part 56 are met.

I agree to report to the sponsor adverse experiences that occur in the course of the investigation(s) in accordance with 21 CFR 312.64. I have read and understand the information in the investigator's brochure, including the potential risks and side effects of the drug.

I agree to ensure that all associates, colleagues, and employees assisting in the conduct of the study(ies) are informed about their obligations in meeting the above commitments.

I agree to maintain adequate and accurate records in accordance with 21 CFR 312.62 and to make those records available for inspection in accordance with 21 CFR 312.68.

I will ensure that an IRB that complies with the requirements of 21 CFR Part 56 will be responsible for the initial and continuing review and approval of the clinical investigation. I also agree to promptly report to the IRB all changes in the research activity and all unanticipated problems involving risks to human subjects or others. Additionally, I will not make any changes in the research without IRB approval, except where necessary to eliminate apparent immediate hazards to human subjects.

I agree to comply with all other requirements regarding the obligations of clinical investigators and all other pertinent requirements in 21 CFR Part 312.

**INSTRUCTIONS FOR COMPLETING FORM FDA 1572  
STATEMENT OF INVESTIGATOR**

1. Complete all sections. Provide a separate page if additional space is needed.
2. Provide curriculum vitae or other statement of qualifications as described in Section 2.
3. Provide protocol outline as described in Section 8.
4. Sign and date below.
5. FORWARD THE COMPLETED FORM AND OTHER DOCUMENTS BEING PROVIDED TO THE SPONSOR. The sponsor will incorporate this information along with other technical data into an Investigational New Drug Application (IND). INVESTIGATORS SHOULD NOT SEND THIS FORM DIRECTLY TO THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.

10. DATE (mm/dd/yyyy)

Blank space for date entry.

11. SIGNATURE OF INVESTIGATOR

Sign

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

The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

The burden time for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Operations  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
PRAStaff@fda.hhs.gov

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

**DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM  
TO THIS PRA STAFF EMAIL ADDRESS.**

Next Page

Export Data

Import Data

Reset Form

<b>DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES</b> Food and Drug Administration <b>APPLICATION TO MARKET A NEW OR ABBREVIATED NEW          DRUG OR BIOLOGIC FOR HUMAN USE</b> <i>(Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 314 &amp; 601)</i>		Form Approved: OMB No. 0910-0338 Expiration Date: March 31, 2020 See PRA Statement on page 3.	
		1. Date of Submission (mm/dd/yyyy)	
<b>APPLICANT INFORMATION</b>		2. Name of Applicant	
3. Telephone Number (Include country code if applicable and area code)		4. Facsimile (FAX) Number (Include country code if applicable and area code)	
5. Applicant Address			
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)		Email Address	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)		Applicant DUNS	
City	State/Province/Region		U.S. License Number if previously issued
Country	ZIP or Postal Code		
6. Authorized U.S. Agent (Required for non-U.S. applicants)			
Authorized U.S. Agent Name		Telephone Number (Include area code)	
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)		FAX Number (Include area code)	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)		Email Address	
City	State		U.S. Agent DUNS
ZIP Code			
<b>PRODUCT DESCRIPTION</b>		7. NDA, ANDA, or BLA Application Number	8. Supplement Number (if applicable)
9. Established Name (e.g., proper name, USP/USAN name)			
10. Proprietary Name (Trade Name) (if any)			
11. Chemical/Biochemical/Blood Product Name (if any)			
12. Dosage Form	13. Strengths		14. Route of Administration
15. Proposed Indication for Use		Is this indication for a rare disease (prevalence <200,000 in U.S.)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
		Does this product have an FDA Orphan Designation for this indication? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	If yes, provide the Orphan Designation number for this indication: <input type="text"/>
		<b>Contin. Page for #15</b>	
<b>APPLICATION INFORMATION</b>		16. Application Type (Select one)	
		<input type="checkbox"/> New Drug Application (NDA) <input type="checkbox"/> Biologics License Application (BLA) <input type="checkbox"/> Abbreviated New Drug Application (ANDA)	
17. If an NDA, identify the type <input type="checkbox"/> 505(b)(1) <input type="checkbox"/> 505(b)(2)		18. If a BLA, identify the type <input type="checkbox"/> 351(a) <input type="checkbox"/> 351(k)	
19. If a 351(k), identify the biological reference product that is the basis for the submission. Name of Biologic: _____ Holder of Licensed Application: _____			
20. If an ANDA, or 505(b)(2), identify the listed drug product(s) that is/are the basis for the submission. Name of Drug(s): _____ Application Number(s) of Relied Upon Product(s): _____ Indicate Patent Certification(s): <input type="checkbox"/> P1 <input type="checkbox"/> P2 <input type="checkbox"/> P3 <input type="checkbox"/> P4 <input type="checkbox"/> Section viii - MOU <input type="checkbox"/> Statement of no relevant patents			
21. Submission (See instructions) <input type="checkbox"/> Original <input type="checkbox"/> Labeling Supplement <input type="checkbox"/> CMC Supplement <input type="checkbox"/> Efficacy Supplement <input type="checkbox"/> Annual Report <input type="checkbox"/> Product Correspondence <input type="checkbox"/> REMS Supplement <input type="checkbox"/> Postmarketing Requirements or Commitments <input type="checkbox"/> Periodic Safety Report <input type="checkbox"/> Request for Proprietary Name Review <input type="checkbox"/> Other (Specify): _____			

Previous Page

Next Page

22. Submission Sub-Type <input type="checkbox"/> Presubmission <input type="checkbox"/> Amendment <input type="checkbox"/> Initial Submission <input type="checkbox"/> Resubmission		23. If a supplement, identify the appropriate category. <input type="checkbox"/> CBE <input type="checkbox"/> Prior Approval (PA) <input type="checkbox"/> CBE-30	
24. Does this submission contain: Only Pediatric data? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No    Human Factors information? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
25. Reasons for Submission			
26. Proposed Marketing Status (Select one) <input type="checkbox"/> Prescription Product (Rx) <input type="checkbox"/> Over-The-Counter Product (OTC)			
27. Establishment Information (Full establishment information should be provided in the body of the application.) Refer to the instruction sheet (Form FDA 356h Supplement) for more information.			
Establishment Name			
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)		Registration (FEI) Number	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)		MF Number	
City	State/Province/Region		
Country	ZIP or Postal Code		
Is the establishment new to the application? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		What is the status of the establishment? <input type="checkbox"/> Pending <input type="checkbox"/> Active <input type="checkbox"/> Inactive <input type="checkbox"/> Withdrawn	
Establishment Contact Information at the site/facility			
Name of Contact for the Establishment		Telephone Number (Include area code)	
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)		FAX Number (Include area code)	
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)		Email Address	
City	State/Province/Region		
Country	ZIP or Postal Code		
Manufacturing Steps and/or Type of Testing		Is the site ready for inspection? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A If No, when will site be ready? (mm/dd/yyyy) _____	
		<b>Continuation Page for #27</b>	
28. Cross References (List related BLAs, INDs, NDAs, PMAs, 510(k)s, IDEs, BMFs, MAFs, and DMFs referenced in the current application.)			
			<b>Contin. Page for #28</b>
29. This application contains the following items (Select all that apply)			
<input type="checkbox"/> 1. Index	<input type="checkbox"/> 2. Labeling (Select one): <input type="checkbox"/> Draft Labeling <input type="checkbox"/> Final Printed Labeling		<input type="checkbox"/> 3. Summary (21 CFR 314.50 (c))
<input type="checkbox"/> 4. Chemistry Section <input type="checkbox"/> A. Chemistry, manufacturing, and controls information (e.g., 21 CFR 314.50(d)(1); 21 CFR 601.2) <input type="checkbox"/> B. Samples (21 CFR 314.50 (e)(1); 21 CFR 601.2 (a)) (Submit only upon FDA's request) <input type="checkbox"/> C. Methods validation package (e.g., 21 CFR 314.50(e)(2)(i); 21 CFR 601.2)			
<input type="checkbox"/> 5. Nonclinical pharmacology and toxicology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(2); 21 CFR 601.2)		<input type="checkbox"/> 6. Human pharmacokinetics and bioavailability section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(3); 21 CFR 601.2)	
<input type="checkbox"/> 7. Clinical microbiology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(4))		<input type="checkbox"/> 8. Clinical data section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5); 21 CFR 601.2)	
<i>Item 29 continued on page 3</i>			

Previous Page

Next Page

29. This application contains the following items (Continued; select all that apply)

<input type="checkbox"/> 9. Safety update report (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5)(vi)(b); 21 CFR 601.2)	<input type="checkbox"/> 10. Statistical section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(6); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/> 11. Case report tabulations (e.g., 21 CFR 314.50(f)(1); 21 CFR 601.2)	<input type="checkbox"/> 12. Case report forms (e.g., 21 CFR 314.50 (f)(2); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/> 13. Patent information on any patent that claims the drug/ biologic (21 U.S.C. 355(b) or (c))	<input type="checkbox"/> 14. A patent certification with respect to any patent that claims the drug/biologic (21 U.S.C. 355 (b)(2) or (j)(2)(A))
<input type="checkbox"/> 15. Establishment description (21 CFR Part 600, if applicable)	<input type="checkbox"/> 16. Debarment certification (FD&C Act 306 (k)(1))
<input type="checkbox"/> 17. Field copy certification (21 CFR 314.50 (l)(3))	<input type="checkbox"/> 18. User Fee Cover Sheet (PDUFA Form FDA 3397, GDUFA Form FDA 3794, BsUFA Form FDA 3792, or MDUFA Form FDA 3601)
<input type="checkbox"/> 19. Financial Disclosure Information (21 CFR Part 54)	
<input type="checkbox"/> 20. Other (Specify): _____	

**CERTIFICATION**

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

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

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

The data and information in this submission have been reviewed and, to the best of my knowledge, are certified to be true and accurate.

**Warning:** A willfully false statement is a criminal offense, U.S. Code, title 18, section 1001.

30. Typed Name and Title of Applicant's Responsible Official		31. Date (mm/dd/yyyy)
32. Telephone Number (Include country code if applicable and area code)	33. FAX Number (Include country code if applicable and area code)	34. Email Address
35. Address of Applicant's Responsible Official		
Address 1 (Street address, P.O. box, company name c/o)		
Address 2 (Apartment, suite, unit, building, floor, etc.)		
City	State/Province/Region	
Country	ZIP or Postal Code	
36. Signature of Applicant's Responsible Official or Other Authorized Official		37. Countersignature of Authorized U.S. Agent
<b>Sign</b>		<b>Sign</b>

**The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.**

The burden time for this collection of information is estimated to average 24 hours per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Operations  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
PRASStaff@fda.hhs.gov

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

**DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM TO THIS PRA STAFF EMAIL ADDRESS.**

## Résumé

Avant qu'un médicament puisse être administré à un patient il devra passer par plusieurs étapes : le développement pharmaceutique.

C'est un processus long allant de la découverte du principe actif à sa commercialisation, en passant par la formulation galénique, aux études pré cliniques et cliniques. A côté de l'aspect scientifique de la recherche, il y a la partie réglementaire qui aide à assurer que le Sponsor d'une étude soit bien en accord avec les recommandations d'un pays donné.

Dans cette thèse est abordé l'aspect réglementaire aux États-Unis, à travers les autorisations, tout d'abord d'étudier le produit chez l'homme, puis une fois les données scientifiques positives, de l'enregistrer pour le commercialiser.

### Mots-clés:

Industrie pharmaceutique, Recherche et Développement, Réglementation, FDA, IND, NDA.

## SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'exercer**, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

## Résumé de la thèse

Avant qu'un médicament puisse être administré à un patient il devra passer par plusieurs étapes : le développement pharmaceutique.

C'est un processus long allant de la découverte du principe actif à sa commercialisation, en passant par la formulation galénique, aux études pré cliniques et cliniques. A côté de l'aspect scientifique de la recherche, il y a la partie réglementaire qui aide à assurer que le Sponsor d'une étude soit bien en accord avec les recommandations d'un pays donné.

Dans cette thèse est abordé l'aspect réglementaire aux États-Unis, à travers les autorisations, tout d'abord d'étudier le produit chez l'homme, puis une fois les données scientifiques positives, de l'enregistrer pour le commercialiser.

### Mots-clés:

Industrie pharmaceutique, Recherche et Développement, Réglementation, FDA, IND, NDA.