

### Protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments.

Le ministre de la santé,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 605 et R. 5118;

Vu l'arrêté ministériel du 16 mai 1972 fixant le protocole applicable à l'expertise clinique des médicaments,

Arrête :

Art. 1<sup>er</sup>. — L'arrêté susvisé du 16 mai 1972 est abrogé.

Art. 2. — Le protocole applicable à l'expérimentation clinique des spécialités pharmaceutiques est fixé comme suit :

#### CHAPITRE I<sup>er</sup>

##### CONDUITE DES ESSAIS

1. Les essais cliniques et de thérapie expérimentale doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal dans le respect de l'arrêté ministériel fixant le protocole applicable aux essais pharmacologiques et toxicologiques des médicaments. Le clinicien doit prendre connaissance des conclusions de l'examen pharmacologique et toxicologique, et le demandeur doit fournir au clinicien le rapport complet.

2. Il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent sous forme d'essais contrôlés. La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

3. Dans la mesure du possible, mais surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés suivant la méthode du double insu.

4. Si, pour déterminer l'effet thérapeutique, des méthodes statistiques doivent être utilisées, les critères adoptés au cours des essais doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

#### CHAPITRE II

##### PRÉSENTATION DES RENSEIGNEMENTS ET DOCUMENTS

1. Les renseignements cliniques à fournir doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si la spécialité répond aux critères de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

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

##### A. — Renseignements de pharmacologie clinique (pharmacologie humaine).

1. Chaque fois que cela est possible, des renseignements doivent être fournis sur les résultats :

- a) Des essais mettant en lumière les effets pharmacologiques ;
- b) Des essais mettant en évidence le mécanisme pharmacodynamique se trouvant à la base de l'effet thérapeutique ;
- c) Des essais mettant en évidence la biotransformation (métabolisme) et les éléments pharmacocinétiques essentiels.

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

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

2. Si la spécialité pharmaceutique est destinée à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées.

3. Si le produit doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

4. Tous les effets secondaires constatés lors de ces essais doivent être signalés individuellement.

##### B. — Renseignements cliniques.

##### 1. Renseignements d'ordre individuel. — Fiches cliniques.

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

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

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

1. L'identification du patient (par exemple, par la mention du numéro de son dossier médical) ;

2. Les critères en fonction desquels le patient a été admis aux essais ;

3. L'âge du patient ;

4. Le sexe du patient ;

5. Le diagnostic et les indications pour lesquelles le produit a été administré, ainsi que les antécédents du malade ; tout renseignement utile est fourni sur les autres maladies éventuelles du patient ;

6. La posologie et le mode d'administration du produit ;

7. La fréquence d'administration et les précautions prises lors de l'administration ;

8. La durée du traitement et de la période d'observation subséquente ;

9. Des précisions sur les médicaments administrés préalablement ou simultanément, c'est-à-dire au cours de l'ensemble de la période d'examen ;

10. Le régime alimentaire s'il y a lieu ;

11. Tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (radiologiques, électriques tels qu'électroencéphalogrammes ou électrocardiogrammes, analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles, etc.) nécessaires, à l'appréciation de la demande ; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication) ;

12. Toutes informations sur les effets secondaires constatés, nocifs ou non, ainsi que sur les mesures prises en conséquence ; la relation de cause à effet doit être étudiée avec le même soin que celui qu'on apporte habituellement à l'identification d'un effet thérapeutique ;

13. Une conclusion sur chaque cas particulier.

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

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

Celles-ci peuvent y renoncer en tout ou partie s'il s'agit d'une documentation très volumineuse ou si d'autres raisons de même ordre le justifient et pour autant, toutefois, qu'il n'y ait pas de doute sur le bien-fondé du résumé et des conclusions visés au point 2 ci-après.

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

##### 2. Résumé et conclusions.

1. Les observations cliniques et de thérapie expérimentale mentionnées aux points 1 à 13 du paragraphe 1 doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :

- a) Le nombre des patients traités, avec répartition par sexe ;
- b) La sélection et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs ;
- c) Le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;

d) Lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle :

N'a été soumis à aucune thérapeutique ;

A reçu un placebo ;

A reçu un médicament à effet connu ;

e) La fréquence des effets secondaires constatés ;

f) Des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (vieillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération ;

g) Une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

2. L'expérimentateur doit enfin, dans les conclusions générales de l'expérimentation, se prononcer sur la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'effet thérapeutique du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage.

##### C. — Considérations d'ordre général.

1. Le clinicien doit toujours signaler les observations faites sur :

- a) Les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage ;
- b) Les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément ;
- c) Les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais.

2. Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à la non-nocivité et à l'effet thérapeutique.

## CHAPITRE III

## EXAMEN DU COMPTE RENDU D'EXPERTISE CLINIQUE

La demande d'autorisation de mise sur le marché sera instruite dans le respect des principes exprimés ci-après.

1. La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques ou de thérapie expérimentale portant sur l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.

2. Des déclarations cliniques sur l'effet thérapeutique et sur la non-nocivité, dans les conditions normales d'emploi d'une spécialité, qui ne sont pas étayées scientifiquement ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

3. La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

4. La valeur des renseignements concernant l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi d'une spécialité est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs chercheurs compétents et indépendants.

5. Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique et la non-nocivité dans les conditions normales d'emploi parce que :

a) Les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets ;

b) L'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets ;

c) Des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements.

Art. 3. — A compter du 1<sup>er</sup> novembre 1976, les demandes d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques ne seront recevables que si elles sont accompagnées de comptes rendus d'essais cliniques poursuivis dans le respect du protocole fixé à l'article 2 du présent arrêté.

Art. 4. — Le chef du service central de la pharmacie et des médicaments est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 16 décembre 1975.

SIMONE VEIL.

## Budget de l'institut national de jeunes sourds de Paris.

Par arrêté du ministre de l'économie et des finances et du ministre de la santé en date du 23 décembre 1975, les recettes et les dépenses du budget de l'institut national de jeunes sourds de Paris pour 1975 sont majorées d'une somme de 445 836,99 F.

## Budget de l'institut national de jeunes sourds de Chambéry.

Par arrêté du ministre de l'économie et des finances et du ministre de la santé en date du 23 décembre 1975, les recettes et les dépenses du budget de l'institut national de jeunes sourds de Chambéry pour 1975 sont majorées d'une somme de 338 482,08 F.

Approbation de modifications  
au règlement relatif à la qualification des médecins.

Rectificatif au *Journal officiel* du 23 décembre 1975 : page 13216, 1<sup>re</sup> colonne à l'annexe, article 3 (2<sup>e</sup>), au lieu de : « l'anatomie pathologie », lire : « l'anatomie-pathologie ».

## Action sanitaire et sociale.

Par arrêté du ministre de la santé en date du 19 décembre 1975, Mlle Montagne (Simone), inspecteur de l'action sanitaire et sociale du département de la Vienne, a été admise à faire valoir ses droits à la retraite et radiée des cadres à compter du 25 août 1975.

## Centres hospitaliers et universitaires.

Par arrêtés conjoints du ministre de la santé et du secrétaire d'Etat aux universités en date du 17 décembre 1975, les praticiens dont les noms suivent sont nommés chefs de service dans les disciplines et les centres hospitaliers et universitaires ci-dessous énumérés :

## Centre hospitalier et universitaire de Caen.

M. Muller (Georges), maître de conférences agrégé de gynécologie obstétrique - gynécologue accoucheur des hôpitaux, non chef de service - chef de service de grossesses à hauts risques.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> octobre 1975.

## Centre hospitalier et universitaire de Limoges.

M. Leger (Jean-Marie), maître de conférences agrégé de psychiatrie d'adultes - psychiatre des hôpitaux, non chef de service - chef de service.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> juillet 1975.

Par arrêtés conjoints du ministre de la santé et du secrétaire d'Etat aux universités en date du 17 décembre 1975, les praticiens dont les noms suivent sont nommés chefs de service dans les disciplines et les centres hospitaliers et universitaires ci-dessous énumérés :

Centre hospitalier et universitaire de Paris-Bobigny.  
(Hôpital franco-musulman.)

M. Lortholary (Pierre, Marie, Joseph, Yves), maître de conférences agrégé d'hématologie et maladies du sang - biologiste des hôpitaux, non chef de service - chef du laboratoire d'hématologie.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> octobre 1975.

Centre hospitalier et universitaire de Paris-Lariboisière.  
(Hôpital Saint-Louis.)

M. Chelloul (Nourédine), maître de conférences agrégé d'anatomie pathologique - biologiste des hôpitaux, non chef de service - chef du laboratoire d'anatomie pathologique.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> octobre 1975.

Centre hospitalier et universitaire de Paris-Lariboisière.  
(Hôpital Saint-Louis.)

M. Cottenot (François), professeur titulaire de pathologie expérimentale et comparée - médecin des hôpitaux, non chef de service - chef de service de dermatologie.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> octobre 1975.

Par arrêtés conjoints du ministre de la santé et du secrétaire d'Etat aux universités en date du 17 décembre 1975, les praticiens dont les noms suivent sont nommés chefs de service dans les disciplines et les centres hospitaliers et universitaires ci-dessous énumérés :

Centre hospitalier et universitaire de Paris-Bichat.  
(Hôpital Claude-Bernard.)

M. Begue (Jacques, Armand, Eugène), maître de conférences agrégé de biochimie - biologiste des hôpitaux, non chef de service - chef du laboratoire de biochimie.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> octobre 1975.

Centre hospitalier et universitaire de Paris-Necker.  
(Hôpital Boucicaut.)

M. Jerome (Henri, Gabriel, Léonce), professeur titulaire à titre personnel des universités (biochimie) - biologiste des hôpitaux, non chef de service - chef du laboratoire de biochimie.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> octobre 1975.

Par arrêtés conjoints du ministre de la santé et du secrétaire d'Etat aux universités en date du 17 décembre 1975, les praticiens dont les noms suivent sont nommés chefs de service dans les disciplines et les centres hospitaliers et universitaires ci-dessous énumérés :

## Centre hospitalier et universitaire de Strasbourg.

M. Buchheit (Fernand, Léon, Joseph), maître de conférences agrégé de neurochirurgie - neurochirurgien des hôpitaux, non chef de service - chef de service de neurochirurgie.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> octobre 1975.

## Centre hospitalier et universitaire de Strasbourg.

M. Kempf (Jules, Emile), maître de conférences agrégé de biochimie - biologiste des hôpitaux, non chef de service - chef du laboratoire de biochimie B.  
Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> décembre 1975.