

**Directives
de l'OICM concernant la documentation
requisse pour l'enregistrement
de médicaments destinés à l'usage humain
(Directives d'enregistrement)**

du 16 décembre 1977

(Etat du 14 mai 1998)



**Directives
de l'OICM concernant la documentation requise pour l'enregistrement
de médicaments destinés à l'usage humain
(Directives d'enregistrement)**

du 16 décembre 1977

Approuvées par l'Assemblée de l'Union intercantonale pour le contrôle
des médicaments le 16 décembre 1977

Vu les articles 11¹, 12¹ et 13² du Règlement de l'OICM du 25 mai 1972, le requérant, en formulant une demande d'enregistrement relative à une spécialité pharmaceutique, doit soumettre à l'OICM une documentation complète prouvant l'identité, la pureté et la composition de ladite spécialité ainsi que son efficacité et l'innocuité relative en rapport.

Les directives suivantes sont applicables à cette documentation:

1. Données analytiques, chimiques et pharmaceutiques

1.1. Composition qualitative et quantitative

Indiquer les dénomination, quantité et/ou les unités d'activité des principes actifs et des excipients contenus dans la forme galénique du médicament. Les données quantitatives doivent être exprimées en unités de poids ou en unités d'activité et cela

- pour 1 pièce (dragée, comprimé, suppositoire, etc.);
- pour les pommades, liquides, solutions injectables, poudres non divisées, tisanes, etc. en % (g/v ou g/g) ou en mg par ml (mg par g);
- pour les sirops en g ou mg par 100 ml;
- pour les gouttes en mg par ml en indiquant le nombre de gouttes par ml (en fonction du compte-gouttes utilisé).

Dans la mesure du possible, utiliser les dénominations recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé ou par une pharmacopée connue.

Selon le cas, indiquer en plus:

- pour les colorants la dénomination commune internationale et le No du Colour-Index;
- pour les activités enzymatiques les unités en usage à l'échelon international ou les qualités selon une pharmacopée;
- pour les vitamines, le genre d'ester ou de sel;
- pour les sels inorganiques la formule précise (y compris l'eau de cristallisation éventuelle);
- pour les oligo-éléments, outre la teneur en métal, la formule complète du sel (y compris l'eau de cristallisation éventuelle);
- pour les capsules la composition complète de l'enveloppe;

- pour les emplâtres, non seulement la composition de la masse imprégnante, mais aussi la teneur en principes actifs et en excipients en mg par unité de surface ou de poids de l'emplâtre (p. ex. gaze, emplâtre complet);
- pour les conditionnements de gaz comprimé, en général, les teneurs en principes actifs et en excipients par rapport au contenu total (principes actifs et gaz propulseurs);
- d'éventuels surdosages de chaque composant lors de la fabrication.

1.2. Spécifications relatives à chaque principe actif et excipient

Il y a lieu de mentionner pour chacun des principes actifs et excipients s'il s'agit de substances d'une pharmacopée (Ph. Helv. VI ou autre pharmacopée connue).

Si tel n'est pas le cas, par exemple pour de nouvelles substances actives ou des excipients particuliers, il y a lieu de soumettre des méthodes d'analyse tenant compte essentiellement des points suivants:

- données générales (p. ex. désignation de la substance, le cas échéant formule brute et développée, poids moléculaire);
- spécifications (ensemble de toutes les exigences pour l'appréciation d'un produit);
- caractères organoleptiques (aspect, odeur);
- identification;
- examen de la pureté;
- détermination de la teneur ou de l'activité.

1.3. Prescription d'analyse (spécifications et méthode d'analyse) du produit fini

La prescription d'analyse doit couvrir l'ensemble des principes actifs. Dans des cas justifiés, elle doit s'étendre également aux excipients, pour autant qu'ils puissent influencer de façon notable la stabilité, la toxicité ou l'efficacité (disponibilité biologique) de la préparation. Pour chaque forme galénique, elle traitera des points suivants:

- désignation de la préparation;
- composition détaillée de la préparation (celle-ci peut être présentée séparément);
- spécifications;
- identification;
- examen de la pureté (y compris les produits de décomposition), le cas échéant examen des pyrogènes et de la stérilité ou pureté microbienne;
- détermination de la teneur ou de l'activité;
- examen galénique.

1.4. Récipients

Au besoin, l'OICM peut demander des précisions (p. ex. composition, spécifications, méthodes d'analyse) concernant les récipients et le matériel utilisé pour ceux-ci.

1.5. Stabilité

Pour chaque forme pharmaceutique il faut présenter une documentation portant sur sa stabilité en récipient original. Cette documentation doit démontrer la durée pendant laquelle la stabilité d'une préparation est assurée, en tenant compte des limites de tolérance prescrites. Il y a lieu de soumettre les méthodes d'analyse et les résultats (protocoles signés) ayant servi de base pour déterminer la durée de stabilité dans les conditions de conservation proposées. En cas d'adjonction de substances antimicrobiennes, leur opportunité doit être démontrée ainsi que leur efficacité pendant la durée d'utilisation du produit.

Les spécifications stipulées sous 1.3. relatives au produit fini doivent être respectées jusqu'à la date de péremption proposée.

1.6. Autres instituts

Si nécessaire, l'OICM peut demander que le fabricant lui fournisse les résultats des examens chimiques, physiques, biologiques ou microbiologiques auxquels il a procédé (protocoles signés), ainsi que les méthodes d'analyse utilisées. Il peut aussi demander au requérant de lui faire part des résultats d'examens effectués par un institut reconnu par l'OICM. Ce dernier peut aussi confier à un tel institut le soin de procéder à des examens à la charge du requérant.

2. Données sur les examens chez l'animal

(Pharmacologie, toxicologie)

Lors des examens chez l'animal, il faut observer les prescriptions et recommandations relatives à la protection des animaux utilisés, tout en garantissant des résultats irréprochables.¹⁾

2.1. Pharmacodynamie

Une documentation suffisamment détaillée doit parvenir à l'OICM concernant l'effet de la substance in vivo et, au besoin, in vitro. Seront indiquées les méthodes utilisées pour les essais et les caractéristiques des animaux d'expérience.

Doivent être pris avant tout en considération les effets pharmacologiques qui sont importants pour l'action thérapeutique envisagée ou les effets secondaires prévisibles. En principe, il y a lieu de procéder à des comparaisons quantitatives avec des produits d'effet analogue connus ou avec des données extraites de la littérature. Une interprétation des résultats doit renseigner sur les propriétés

¹⁾ Phrase intercalaire, approuvée par décision de l'Assemblée des délégués cantonaux du 23 mai 1985, en vigueur depuis le 1^{er} juin 1985.

pharmacologiques des substances, la courbe de l'effet par rapport à la dose, leurs effets secondaires éventuels, leur champ d'application, ainsi que sur les doses efficaces et les intolérances possibles. Les effets pharmacologiques essentiels doivent être mis en relation avec les effets toxiques (p. ex. ED₅₀: LD₅₀).

2.2. Pharmacocinétique

Le devenir du médicament dans l'organisme doit être examiné en détail, dans le mode d'administration prévu chez l'homme pour autant que cela soit possible et justifié. La résorption, la répartition dans les tissus, le métabolisme (biotransformation) et l'élimination de la substance doivent être indiqués, dans la mesure du possible, quantitativement ainsi que la période de demi-vie. On indiquera les différences chez les diverses espèces animales.

2.3. Toxicologie

L'examen de la toxicité aiguë (une seule administration) doit être effectué avec des animaux classés au niveau le plus bas possible de l'évolution ou partout où cela est possible, avec des méthodes dites alternatives ne recourant pas aux essais sur animaux. Il faut indiquer les données d'au moins deux essais; pour les essais chez animaux, les résultats obtenus à la suite d'au moins deux modes d'application (per os et parentéral), mais en tout cas à la suite du mode d'application utilisé en thérapeutique. Dans la plupart des cas une évaluation de la dose létale approximative (avec un nombre égal d'animaux femelles et mâles) est suffisante. Après l'application, les animaux doivent être observés au moins une semaine, examinés en détail (par ex. au niveau hématologique, biochimique, pathologique et histopathologique) et les résultats doivent être clairement décrits.¹⁾

Les données sur la **toxicité chronique** (administration répétée) comprendront les observations faites sur l'effet de la préparation en administration prolongée. Le mode d'administration doit correspondre à l'usage thérapeutique envisagé, pour autant que cela soit techniquement possible. En choisissant le genre et le mode d'administration chez l'animal, prendre en considération les résultats de l'examen de résorption. Expérimenter au minimum sur deux espèces de mammifères (rongeurs et non-rongeurs). Pendant l'étude, on contrôlera l'état et le comportement des animaux.

Choisir plusieurs doses, dont la plus élevée produit des modifications notables, tout en restant compatible avec la survie de la plupart des animaux. En règle générale, les doses choisies doivent toutes être un multiple de la posologie thérapeutique recommandée. Les essais dureront trois mois au minimum.

Pour autant qu'une application thérapeutique est prévue pour plusieurs semaines ou par administrations répétées, l'examen s'étendra en règle générale sur 6 mois,

¹⁾ Alinéa modifié, approuvé par décision de l'Assemblée des délégués cantonaux du 23 mai 1985, en vigueur depuis le 1^{er} juin 1985.

pour des cas spéciaux sur 12¹⁾ mois, et plus longtemps encore au besoin. Le mode et la chronologie de l'administration doivent être indiqués. Les essais et les contrôles doivent être planifiés de telle façon que les résultats permettent d'apprécier la fiabilité statistique.

L'appréciation est basée par exemple sur les critères suivants: alimentation, variations de poids, croissance, comportement, formule sanguine, fonction des organes, en particulier les organes d'élimination, autopsie y compris l'histologie.

Est requise une documentation relative à la **recherche d'effets embryotoxiques et tératogènes** (toxicité chez le fœtus). Pour autant que l'on dispose d'indices relatifs à une influence possible sur la fertilité masculine ou féminine, les essais doivent être effectués avec des méthodes adéquates.

La possibilité d'un **effet carcinogène** (cancérogène ou favorisant le cancer) et d'un **effet mutagène** (modification des caractères héréditaires) doit être discutée pour chaque nouveau médicament. Dans certains cas, les résultats des expérimentations animales y relatives doivent être soumis, par exemple lorsque des expérimentations conduisent à des résultats douteux, lorsqu'un effet carcinogène ou mutagène paraît possible en raison de propriétés pharmacologiques ou biochimiques, et lorsque des substances chimiques apparentées ont un effet carcinogène ou mutagène.

3. Données sur les examens chez l'homme

Les examens chez l'homme doivent respecter les principes d'éthique de la médecine humaine.²⁾

La documentation doit démontrer l'effet thérapeutique, la tolérance clinique, la nature de l'activité du médicament, de même que ses effets indésirables recherchés systématiquement ou observés par hasard (effets secondaires).

Sont requis les résultats de tous les examens thérapeutiques. L'ampleur et la nature de la documentation exigée dépendent du type de médicament, de la durée du traitement et d'autres facteurs. La documentation doit permettre de porter un jugement sur l'efficacité thérapeutique du médicament et l'innocuité en rapport. Les examens relatifs à l'efficacité doivent être effectués en principe sous forme d'**études cliniques contrôlées**, soit en comparaison avec un médica-

¹⁾ Modification, approuvée par décision de l'Assemblée des délégués cantonaux du 23 mai 1985, en vigueur depuis le 1^{er} juin 1985.

²⁾ Phrase intercalaire, approuvée par décision de l'Assemblée des délégués cantonaux du 23 mai 1985, en vigueur depuis le 1^{er} juin 1985.

ment déjà connu, soit avec un placebo. Les examens seront analysés statistiquement. L'absence d'études contrôlées ou d'analyse statistique doit être motivée.

Doivent être soumises en général des données se rapportant aux stades d'expérimentation suivants:

– **Pharmacologie clinique (pharmacologie humaine)**

Celle-ci comprend un examen exploratoire du médicament chez un nombre restreint de personnes saines, constituant un indice quant à la tolérance du médicament chez l'homme et permettant de constater si les effets observés chez l'animal se confirment chez l'homme. Elle comprend en outre des études entreprises chez un nombre réduit de patients, démontrant entre autres le degré de tolérance, le dosage approprié, la résorption, l'élimination et la biotransformation de la préparation dans le corps.

– **Examen de l'efficacité**

Les examens démontreront que l'effet escompté est obtenu et devront pouvoir convaincre de la valeur effective et de l'innocuité du médicament.

– **Examen élargi**

Ces essais devront permettre de préciser les indications et les contre-indications, les doses optimales, les doses d'attaque et d'entretien, les fréquences d'administration, la durée moyenne du traitement et les effets secondaires indésirables.

Énoncer les **effets secondaires** et les interpréter quantitativement. Décrire en détail les cas isolés ayant suscité des réactions particulièrement toxiques ou d'hypersensibilité. Dans la mesure du possible, indiquer la cause et le mécanisme biochimique des effets secondaires indésirables, ainsi que les possibilités d'action en cas d'intoxication. Décrire en détail également les effets toxiques provoqués par des surdosages accidentels. Le cas échéant, indications sur les moyens de traiter de telles intoxications.

Doivent être indiquées les constatations **d'interaction** avec d'autres agents (médicaments, denrées alimentaires, etc.) administrés simultanément. Si le médicament est prévu pour être administré avec d'autres médicaments, il y a lieu de réaliser une étude sur une interaction éventuelle (voir chiffre 4, al. 2).

Tout indice d'**évolution vers l'accoutumance ou la dépendance** psychique ou physique, y compris l'apparition des symptômes d'abstinence, doit faire l'objet d'une appréciation détaillée. Le cas échéant, entreprendre des études particulières.

4. Interactions

Tenir compte des interactions avec les médicaments qui peuvent jouer un rôle essentiel dans l'usage clinique envisagé. Si l'on observe des interactions, préciser dans la mesure du possible le mécanisme de leur genèse.

Durant les essais cliniques tenir compte soigneusement des symptômes d'éventuelles interactions avec d'autres médicaments et avec des denrées alimentaires (y compris l'alcool). Lorsque des signes d'interactions se manifestent ou que des raisons valables en laissent supposer l'apparition, des contrôles doivent être entrepris afin de démontrer que les propriétés du nouveau médicament ne sont pas influencées défavorablement ou renforcées de manière non désirable.

5. Récapitulation de la documentation

Les conclusions tirées des essais effectués chez l'animal et chez l'homme doivent être analysées en résumé. Toutes les données et les faits cités doivent renvoyer clairement au numéro et à la page du travail original. Si l'on se réfère à des feuilles d'observation de patients, il convient de joindre ces dernières à la documentation. Toutes les données importantes doivent être présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Les résultats doivent être interprétés selon des principes mathématiques et statistiques, dans la mesure où cela s'avère judicieux.

Un préambule comprendra la dénomination de la préparation, la formule de structure du ou des principes actifs, leurs désignations officielles (OMS ou pharmacopée), leur classification pharmacologique et leur analogie avec d'autres substances médicamenteuses. Il en sera de même pour les formes galéniques, le mode d'administration, le dosage, les indications et les contre-indications de la préparation.

La récapitulation des essais chez l'animal démontrera le spectre d'activité pharmacologique et le devenir du médicament dans l'organisme, ainsi que les éventuelles différences apparues chez diverses espèces animales. La toxicité aiguë sera exprimée sous forme de tableau et indiquera l'espèce animale, le nombre d'animaux et le mode d'administration utilisé.¹⁾ Indiquer, si elles sont significatives, les doses létales évaluées avec leurs limites de confiance, les symptômes cliniques les plus importants et les résultats des diagnostics.¹⁾ Les résultats de l'examen de la toxicité subaiguë et chronique doivent être récapitulés également sous une forme synoptique. Doivent être cités, par exemple: le mode d'administration, la durée de l'étude, la dose, l'espèce animale et le sexe, le nombre d'animaux par dose et le nombre de doses administrées. Interpréter les résultats de laboratoire et les constatations de l'autopsie. Les mêmes indications doivent être faites pour les études relatives à la reproduction des animaux et en

¹⁾ Modification, approuvée par décision de l'Assemblée des délégués cantonaux du 23 mai 1985, en vigueur depuis le 1^{er} juin 1985.

plus les méthodes d'expérimentation et l'influence de la préparation sur la gestation et le fœtus. Les examens relatifs à un éventuel effet carcinogène ou mutagène doivent être, le cas échéant, résumés de manière analogue.

La récapitulation relative aux examens chez l'homme doit fournir une image claire sur les propriétés thérapeutiques, la nature de l'effet et la tolérance clinique. Le dosage, les effets inattendus et les interactions doivent être commentés. Il sera indiqué, en outre, quelles préparations de comparaison ont été utilisées (DCI, éventuellement marque et fabricant), ainsi que, pour chaque travail, si les essais ont été effectués avec la préparation soumise à l'enregistrement ou avec une préparation analogue.

Les conclusions doivent être tirées en comparaison avec d'autres médicaments d'action analogue et/ou de composition chimique semblable.

6. Associations fixes

Pour les associations fixes est requise une documentation sur la nature pharmacologique et toxicologique de la combinaison en tant que telle, ainsi que de tous les principes actifs la composant. Doivent être en outre soumises, selon les possibilités techniques, des données sur la résorption, la répartition, la biotransformation, et l'élimination des principes actifs en application combinée. Si ce n'est pas le cas, en préciser la raison.

6.1. Pharmacologie humaine

Les essais sur les associations fixes de médicaments ne doivent pas fournir uniquement des détails sur les composants, mais traiter également des propriétés pharmacologiques de l'association.

6.2. Essais cliniques

Les essais cliniques sur les associations fixes doivent montrer que l'association en tant que telle est utile sur le plan médical et présente des avantages par rapport aux composantes en doses thérapeutiques.

Tous les principes actifs contenus dans une association doivent être justifiés médicalement.

7. Médicaments pour l'application locale

Doivent être présentés pour les médicaments destinés à être appliqués localement sur la peau ou les muqueuses, en plus des données sur la toxicité aiguë, des examens uniques et répétés concernant la tolérance locale et sur les propriétés sensibilisantes. La tolérance doit être expérimentée chez l'animal et chez l'homme. Chez l'animal, les endroits testés feront l'objet d'un contrôle histologique. En outre, il y a lieu de procéder pour autant que cela soit possible sur le plan technique, à une étude soignée de la résorption et, le cas échéant, de la tolérance systémique de la préparation. Selon le résultat de l'étude sur la résorption, d'autres renseignements peuvent être demandés.

8. Dispositions particulières¹⁾

- 1 Pour les médicaments contenant de nouveaux principes actifs (NCE) (qui jusqu'à présent n'ont pas été enregistrés en Suisse) et pour ceux dont la relation bénéfique/risque est insuffisamment connue, tous les documents requis aux chiffres 1 à 7 sont exigés.
- 2 Pour les médicaments contenant des principes actifs déjà enregistrés, il peut être renoncé partiellement ou totalement à la présentation des documents requis aux chiffres 2 à 7, sous réserve de l'article 10, 3^e et 4^e al. du Règlement d'exécution de la CICM.²⁾ Dans la plupart des cas, aucun essai chez l'animal n'est nécessaire. Les études effectuées chez l'homme quant à l'efficacité thérapeutique peuvent, si opportun, être remplacées par des études de biodisponibilité. Si des études de biodisponibilité ne sont pas judicieuses ou sont impossibles, des essais cliniques sont requis; selon les circonstances, des données d'application peuvent s'avérer suffisantes. La nature et l'ampleur des documents requis dépendent en principe de la composition du médicament, de l'innocuité, de l'effet et de la marge thérapeutiques, du genre d'application, des indications revendiquées, de la durée du traitement et d'autres facteurs analogues. Une preuve de tolérance suffisante doit en tout cas être apportée pour la formule soumise pour enregistrement.
- 3 L'OICM promulgue des prescriptions d'exécution quant au fond et à la forme de la documentation d'enregistrement qui doit être envoyée.

¹⁾ Cette modification entre en vigueur le 23 mai 1991.

²⁾ Nouvelle teneur selon décision de l'Assemblée des délégués cantonaux du 14 mai 1998, en vigueur dès le 1^{er} juillet 1998.

9. Enregistrement assorti d'obligations

L'OICM peut enregistrer un médicament sous condition pour le requérant de compléter la documentation soumise («monitored release»). Dans ces cas-là, les documents supplémentaires requis devront être présentés dans le délai demandé ou si nécessaire périodiquement (p. ex. chaque année). En cas d'omission ou si les rapports modifient essentiellement les bases d'appréciation, l'OICM peut, dans le cadre des articles 12 et 15 du Règlement de l'OICM, revenir sur l'enregistrement, et ceci hors de la procédure de révision ordinaire ou extraordinaire.

10. Devoir d'informer

Tout nouveau renseignement susceptible de modifier essentiellement les bases d'appréciation doit être communiqué sans délai et sans limite de date. Il y a lieu en particulier d'annoncer immédiatement à l'OICM les effets indésirables qui auraient été observés, à savoir les effets secondaires ou les interactions avec d'autres produits (médicaments, denrées alimentaires) mettant directement ou indirectement en danger la santé publique.

L'OICM doit être informé des changements dans la composition (principes actifs et excipients) avant leur mise en vigueur. Les pièces exigées dépendent du genre de modification.

11. Entrée en vigueur

Ces directives entrent en vigueur le 1^{er} janvier 1978.

Berne, le 16 décembre 1977

Office intercantonal
de contrôle des médicaments

Le directeur:

Dr P. Fischer