

Assemblée

L'Assemblée de l'Union intercantonale pour le contrôle des médicaments (UICM) a siégé par trois fois en 1999.

L'Assemblée de printemps de l'UICM s'est tenue le 21 mai 1999 à Zurich. Dans son allocution de bienvenue, le président a rappelé que le premier concordat sur les médicaments avait été approuvé en 1900 dans cette ville et que Zurich avait été le siège de l'OICM jusqu'en 1934. Mais c'est aussi le refus exprimé en 1992 par Zurich envers la révision du concordat qui a déclenché la procédure de transfert du contrôle des médicaments à la Confédération. Cet objet a été au centre des délibérations de l'Assemblée de printemps.

Le débat portait sur une proposition de convention entre la Confédération helvétique et l'Union intercantonale pour le contrôle des médicaments au sujet de la reprise de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments par le futur Institut suisse des produits thérapeutiques (ISPT). Cette proposition résultait de longues négociations entre la Confédération et l'UICM, qui avaient été menées dans le cadre de la délégation paritaire. La Confédération s'est déclarée prête à verser 15 millions de francs pour la reprise des actifs et des passifs de l'OICM, dont 10 millions comptant et 5 millions sous forme de participation au capital de dotation de l'ISPT. De plus, les liquidités demeurent aux mains de l'UICM. Les questions relevant du droit du personnel ont été réglées dans une convention particulière. L'Assemblée n'a pas contesté l'entrée en matière à ce propos. En revanche, des questions isolées ont entraîné le report des délibérations dans le cadre d'une Assemblée extraordinaire.

Parmi les objets statutaires, l'Assemblée du 21 mai 1999 a approuvé le rapport annuel, les comptes 1998 ainsi que la clé de répartition des contributions cantonales pour 2000. Les comptes présentent un excédent de charges de CHF 1'896'298.-. Par ailleurs, l'Assemblée de printemps a approuvé une adaptation des taxes de vignettes au 1.1.2000, afin d'assurer le financement de l'OICM en cas de retard du passage du contrôle des médicaments à la Confédération. L'Assemblée a également entériné une modification du Règlement d'exécution de la Convention intercantonale sur le contrôle des médicaments en vue du contrôle des diagnostics in vitro. En outre, les membres du Comité directeur ont été reconduits dans leur mandat. Enfin, l'Assemblée a débattu de diverses questions, dont les essais cliniques réalisés par la société VanTx Research SA., faisant intervenir des sujets étrangers. Elle a décidé de prendre publiquement position à ce propos.

L'Assemblée a été suivie d'un exposé de l'ambassadeur Oscar Zosso, vice-directeur à l'Office fédéral des affaires économiques extérieures, qui a parlé du MRA (Mutual Recognition Agreement) Suisse – Canada.

Le 7 juillet 1999, une Assemblée extraordinaire s'est tenue à Berne à propos de la Convention entre la Confédération et l'UICM concernant la reprise de l'OICM par l'Institut suisse des produits thérapeutiques. L'Assemblée a entériné la convention et a habilité le Comité directeur à modifier ou à compléter la convention entre le Département fédéral de l'intérieur et l'UICM si des questions de personnel l'exigeaient. L'Assemblée d'automne a encore approuvé une légère adaptation du texte de la convention.

L'Assemblée d'automne de l'UICM s'est tenue le 25 novembre 1999 à Berne. Dans son allocution, son président, K. Meyer, a parlé de l'enregistrement de Mifegyne (RU 486) et des plaintes soumises, à propos desquelles le comité directeur n'est pas entré en matière. Le président a encore une fois précisé que la compétence de l'OICM se limite à l'expertise scientifique des médicaments. Par conséquent, l'enregistrement de Mifegyne signifie uniquement que la qualité, l'efficacité et la sécurité de la préparation sont démontrées, et ne constitue en soi aucun jugement sur l'interruption de grossesse. Il s'agit là d'un débat à mener au niveau politique.

Organes

Organe
Organisme

Assemblée

Par ailleurs, le président a rendu compte des investigations menées par les autorités cantonales compétentes à propos des essais cliniques réalisés par la société VanTx. L'OICM maintient le principe selon lequel des essais n'ayant pas été effectués correctement ne peuvent être revendiqués pour l'enregistrement d'un médicament.

Parmi les objets statutaires, l'Assemblée a approuvé le budget pour 2000, lequel prévoit un excédent des charges de 2,9 millions de francs pour un volume de dépenses totalisant 28,1 millions de francs. Par ailleurs, l'Assemblée d'automne a entériné le projet HIS 2000, visant à doter l'OICM d'un système informatique intégré pour la conduite et l'appui de tous les processus du futur ISPT. L'Assemblée a approuvé pour ce projet un crédit de 7,75 millions de francs. Elle a également approuvé l'attribution de la gestion du système NELIKS à une société externe. Enfin, l'Assemblée a entériné les nouvelles Directives concernant la déclaration des organismes génétiquement modifiés dans les médicaments ainsi qu'une révision partielle du Règlement d'exécution de la CICM et des directives concernant le commerce de gros en vue de l'introduction des bonnes pratiques de distribution.

Au chapitre des élections, le Conseiller d'Etat Thomas Burgener (VS) a été nommé à la succession de la Conseillère d'Etat Monika Dusong au sein du Comité directeur. La Conseillère d'Etat M. Dusong a été chaleureusement remerciée pour ses services rendus au sein du Comité directeur de l'OICM. Le Conseiller d'Etat Michael Ritter, dont le travail a également été honoré, a été remplacé par le Conseiller d'Etat Leo Odermatt (NW) au poste de réviseur des comptes. Enfin, le président, les membres nommés et le secrétaire de la Commission de recours ont été reconduits dans leurs mandats.

Comité directeur

Durant l'année sous revue, le transfert du contrôle des médicaments au nouvel Institut suisse des produits thérapeutiques (ISPT) et les conventions de transfert ont constitué le travail essentiel du Comité directeur dans le cadre des négociations avec la Confédération. Ces questions et d'autres affaires importantes ont obligé le Comité directeur de l'OICM à tenir huit séances au total, ce qui est plus que les années précédentes.

Au début de l'année déjà, le Département fédéral de l'intérieur et le Comité directeur de l'OICM ont signé une convention réglant les questions relatives au droit du personnel en relation avec la reprise du contrôle des médicaments par la Confédération. La pièce maîtresse, à savoir la Convention conclue entre la Confédération et l'OICM concernant la reprise de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments par le futur ISPT a fait l'objet de plusieurs délibérations au sein du Comité directeur. Ce dernier a finalement approuvé cette convention à l'intention de l'Assemblée de l'OICM, laquelle a encore délibéré par trois fois de ce sujet. La solution trouvée pour régler la question de la participation des cantons au capital de dotation du futur ISPT est la suivante: la Confédération dédommage les cantons pour le transfert de l'OICM au futur ISPT en leur versant deux tiers du dédommagement en espèces et leur accorde pour un tiers une participation au capital de dotation de l'Institut suisse des produits thérapeutiques.

Les négociations avec la Confédération ont été menées dans le cadre de la délégation paritaire ISPT, composée de Mme Claudia Kaufmann (DFI) et de M. Thomas Zeltner (OFSP), représentants de la Confédération, et de MM. Kurt Meyer et Rolf Ritschard, représentants de l'OICM.

Le Comité directeur a suivi les délibérations concernant le projet de loi fédérale sur les produits thérapeutiques. En automne, il a pris note du fait que le projet de loi ne passerait pas devant les Chambres fédérales durant la session d'hiver, empêchant ainsi toute entrée en vigueur de la loi au 1^{er} juillet 2000.

Durant l'année sous revue, le Comité directeur a débattu de différents actes législatifs, qu'il a ensuite approuvés à l'intention de l'Assemblée: révision du Règlement d'exécution de la CICM concernant le contrôle des diagnostics in vitro, révision partielle du Règlement d'exécution de la CICM et des Directives concernant le commerce de gros en vue de l'introduction des bonnes pratiques de distribution, Directives concernant la déclaration des organismes génétiquement modifiés dans les médicaments (Directives concernant la déclaration des OGM).

En ce qui concerne l'organisation de l'OICM, le Comité directeur a approuvé le nouveau règlement du personnel et l'a mis en vigueur, mettant ainsi un terme au projet BERIKS. Dans l'optique du prochain transfert du contrôle des médicaments à la Confédération, le Comité directeur a provisoirement renoncé à introduire un nouveau régime des traitements.

Dans le domaine du traitement électronique des données, l'OICM a passé à la deuxième étape du renouvellement de son infrastructure informatique, après l'aboutissement du projet NELIKS qui a permis de doter l'institution d'une plate-forme informatique moderne. Le Comité directeur s'est ainsi occupé du projet HIS 2000, consistant à doter l'OICM d'un système informatique intégré pour la conduite et l'appui de tous les processus. Après plusieurs délibérations, cet objet a été soumis à l'Assemblée d'automne qui l'a entériné. L'OICM a ainsi montré qu'elle entendait remettre à la Confédération une institution bien organisée. Afin d'équilibrer le budget en dépit des investissements considérables liés au projet HIS 2000, le Comité directeur s'est vu obligé de proposer à l'Assemblée une augmentation des taxes de vignette.

Durant l'année considérée, le Comité directeur s'est également occupé du concept de révisions de groupes de médicaments. Les révisions systématiques s'étant avérées trop laborieuses, il fallait les remplacer par un concept ciblant mieux les problèmes. Par ailleurs, il fallait également adapter la convention avec Sanphar (anciennement la Réglementation). Désormais, les cantons décideront donc eux-mêmes si les achats d'échantillons sur leur territoire seront effectués par la commission paritaire. Le Comité directeur a en outre dû intervenir en faveur du Centre suisse de pharmacovigilance (CSPV), suite à la défection du corps médical. Il l'a donc assuré de son appui financier pour lui permettre de poursuivre l'enregistrement des effets indésirables de médicaments.

Comme chaque année, le Comité directeur a vérifié dans quelle mesure l'OICM a atteint les objectifs de l'année écoulée. Une fois de plus, il a été amené à constater que la plupart des objectifs ont été atteints. Signalons en particulier la durée moyenne de traitement des demandes d'enregistrement qui peut à nouveau être qualifiée de très bonne. Les objectifs n'ayant pas été atteints ont été repris dans les objectifs définis pour l'année suivante.

Le Comité directeur s'est également livré à l'évaluation statistique des activités de l'OICM. Après s'être maintenu entre 700 et 800 dans les années quatre-vingts, le nombre de nouvelles demandes d'enregistrement avait chuté à 450 par année. En 1998, il s'est légèrement redressé pour atteindre 486 enregistrements. Quant au nombre de médicaments enregistrés, qui était encore de 10'488 préparations en 1990, il a continué de régresser pour atteindre 8'395 préparations en 1998.

Comité directeur

Au chapitre des élections, le Comité directeur a nommé les membres des diverses commissions spéciales. En 1999, il a procédé à des élections complémentaires ou au renouvellement des mandats échus au sein des organes suivants: Collège d'experts pour la médecine humaine, Collège d'experts pour la médecine vétérinaire, Commission spéciale pour le contrôle de la fabrication, Commission spéciale pour les questions de délimitation, Commission spéciale pour l'étude des produits vétérinaires et Commission spéciale des cantons. Des experts externes ont en outre été désignés pour divers domaines spécialisés.

En tant qu'instance décisionnelle compétente pour les plaintes en matière de surveillance, le Comité directeur a été appelé en 1999 à se prononcer sur quatre plaintes interjetées contre l'OICM, mais n'ayant pas pour objet une appréciation matérielle des dispositions d'enregistrement. La première plainte a été déclarée sans objet en cours de procédure et a donc été classée. La deuxième plainte a été rejetée, les motifs invoqués s'étant révélés irrecevables. Quant aux deux autres plaintes, l'OICM n'a pas pu entrer en matière, parce qu'elles ne portaient pas sur un vice de procédure dans le cadre de la procédure d'enregistrement. A cette occasion, le Comité directeur de l'UICM a rappelé que le mandat de l'OICM ne porte que sur l'expertise scientifique des médicaments en fonction des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité. L'OICM n'est pas compétent en ce qui concerne l'évaluation politique de l'opportunité d'un médicament.

Organi

Commission de recours

Rapport d'activité

Au cours de l'année écoulée, 26 recours ont été déposés, soit 4 de moins que l'année précédente.

Au cours de l'exercice, la Commission de recours de l'UICM a tenu 3 séances durant lesquelles elle a jugé 13 recours, 2 autres recours ont été tranchés par voie de circulation. De ces 15 recours, 9 ont été rejetés, 1 a été accepté dans toutes ses conclusions, 1 l'a été partiellement; 2 recours ont fait l'objet d'un refus d'entrer en matière. Treize recours ont été classés, soit parce les entreprises les ont retirés, soit parce que l'OICM est entré en matière sur une reprise en considération ou a levé la décision attaquée. A la fin de l'année sous revue, 11 recours étaient pendants, dont 3 suspendus.

Extraits de la pratique

Droit à la publicité des débats devant la Commission de recours de l'UICM

Dans le cadre d'une procédure de recours, la recourante a demandé au président de la commission (après clôture de l'échange d'écritures) de lui communiquer si les parties pouvaient assister aux délibérations de la commission. La recourante a alors été informée que selon l'article 23 du Règlement du 23 mai 1985 sur la Commission de recours, les débats de celle-ci ne sont pas publics. Sur ce, la recourante a déposé une nouvelle demande arguant que l'exclusion des parties violait l'article 6, al. 1 de la Convention européenne des droits de l'homme et des libertés fondamentales (CEDH). Le président de la commission, qualifiant la lettre de l'entreprise de demande pour la conduite de débats publics, a considéré «que l'enregistrement d'un médicament par l'OICM ne constitue en fait qu'une



recommandation à l'intention des cantons d'en autoriser la commercialisation, que l'enregistrement peut être important pour la requérante pour revendiquer des «droits civils», de telle sorte que la procédure d'enregistrement elle-même concerne déjà des «droits civils» au sens de l'art. 6 CEDH (cf. A. Haefliger, *Die Europäische Menschenrechtskommission und die Schweiz*, Berne 1993, p. 114)» et «en conséquence la recourante a droit à des débats publics et oraux devant la Commission de recours de l'OICM, en tant que dernière instance de droit national». La requête de la recourante a par conséquent été reçue. Dans son exposé, le président a précisé «que les débats du jugement eux ne sont pas publics et que le jugement sera notifié aux parties par écrit (ATF 115 V 255)» et «que les parties doivent être invitées à participer à un débat lors d'une séance de la Commission de recours et qu'à cette occasion, il faut leur donner la possibilité de s'exprimer sur l'objet du litige».

Conditions préalables pour l'octroi de l'effet suspensif

Une entreprise a recouru contre une restriction des indications ordonnée par l'OICM à l'issue d'une révision de groupe et a demandé l'octroi de l'effet suspensif à son recours. De son côté, l'OICM a requis le rejet de la demande.

Le président de la commission a procédé à une pesée des intérêts publics et privés en concurrence, expliquant à cette occasion que le président de la Commission de recours de l'OICM est habilité par l'article 32, al. 2 du Règlement d'exécution de la LICM à accorder l'effet suspensif à un recours lorsque la santé publique n'est pas mise en danger. Selon une pratique constante, cette disposition doit être comprise ainsi: «l'effet suspensif doit être refusé lorsque le danger lié à une préparation est aigu pour la santé publique et ne peut être admis en regard des intérêts de l'entreprise (principe de la proportionnalité); (...) du point de vue de la police sanitaire, il n'est pas nécessaire de vérifier que le danger envisagé est scientifiquement établi avant d'ordonner des mesures de prévention, il suffit qu'il repose sur un soupçon fondé».

Dans le cas d'espèce, le président de la Commission de recours est arrivé à la conclusion que le soupçon que les préparations litigieuses puissent entraîner un danger aigu pour la santé publique était fondé. En conséquence, le principe de la proportionnalité commandait de ne pas accorder l'effet suspensif, «la recourante ne faisant pas valoir des dommages particuliers, inhabituels pour les mesures ordonnées par l'OICM et les préparations ne paraissant en aucun cas indispensables pour les indications revendiquées». Au vu de ces considérations, la demande de la recourante a été rejetée.

Application supplétive des dispositions fédérales de procédure en cas de recours déposé par des tiers

Lors d'une procédure d'enregistrement, l'OICM a évalué de façon positive un médicament et l'a enregistré au nom de l'entreprise requérante. Une autre entreprise, qui n'était pas partie lors de la procédure, a attaqué ce préavis positif par voie de recours en faisant valoir qu'elle était davantage concernée par cette décision que toute autre personne, qu'elle avait un intérêt digne de protection à son retrait et que, en conséquence, sur la base des articles 6 et 48a de la Loi fédérale sur la procédure administrative (PA), respectivement de l'art. 103 de la Loi fédérale d'organisation judiciaire (OJ), elle avait qualité pour recourir. La Commission de recours n'est pas entrée en matière et elle a expliqué dans sa décision «qu'une application supplétive par analogie des dispositions de la PA et de l'OJ devant la Commission de recours n'est admise, selon une jurisprudence constante, que lorsque le droit concordataire s'avère lacunaire et qu'il est en conséquence nécessaire de le compléter par le droit fédéral de procédure, que le cercle des personnes possédant la légitimation active est toutefois réglé de façon exhaustive et sans équivoque par le droit concordataire de telle sorte qu'il ne reste pas de place pour une application supplétive des dispositions de la PA et de l'OJ». Pour ces motifs, les tiers qui n'étaient pas parties lors de la procédure devant l'OICM ne sont, de façon générale, pas légitimés pour agir devant la Commission de recours.

Informations concernant toutes les divisions

Statistique des préparations

A la fin de 1999, le nombre total des médicaments enregistrés auprès de l'OICM était de 8266, dont 7305 médicaments destinés à l'usage humain, 933 médicaments vétérinaires et 28 tests in vitro à l'usage du public. Ci-après, le tableau A indique la répartition de ces médicaments en fonction des dosages, variantes de couleur et de saveur incluses, et des conditionnements.

Tableau A				
	Médic. hum.	Tests in vitro pub.	Médic. vét.	Total
Nombre de préparations	7305 (7418)	28 (29)	933 (948)	8266 (8395)
Nombre de dosages avec variantes de couleur et de saveur	9458 (9550)	-	1088 (1097)	10546 (10647)
Nombre de conditionnements	15631 (15754)	-	1687 (1687)	17318 (17441)

Les chiffres indiqués entre parenthèses se rapportent à l'année 1998.

Les catégories de vente des médicaments enregistrés pour l'usage humain ou vétérinaire ressortent du tableau B ci-après. Les préparations pouvant apparaître dans plusieurs catégories de vente, le total indiqué ci-dessous est supérieur au nombre total des préparations.

Tableau B		
	Médicaments à usage humain	Médicaments à usage vétérinaire
Liste A	778 (756)	329 (329)
Liste B	3151 (3169)	443 (461)
Liste C	856 (923)	45 (45)
Liste D/D-P	2447 (2496)	88 (88)
Liste E	191 (183)	41 (37)
Liste Sp	--	--
Total	7423 (7527)	946 (960)

Les chiffres indiqués entre parenthèses se rapportent à l'année 1998.

Le tableau 1 (voir page 84) présente la ventilation des médicaments enregistrés en préparations de synthèse, produits phytothérapeutiques, médicaments homéopathiques ou anthroposophiques et médicaments radiopharmaceutiques. 873 médicaments destinés à l'usage humain contenaient des principes actifs originaux (1998 : 843), 6523 (tous dosages confondus) appartenaient à la catégorie des «préparations génériques ou copies» (1998 : 6672). 70 médicaments vétérinaires contenaient des principes actifs originaux (1998 : 69), 799 appartenaient à la catégorie des «préparations génériques ou copies» (1998 : 817). En régression depuis plus de 10 ans, le nombre des médicaments enregistrés s'est à nouveau réduit en 1999.

Durée d'expertise

Au cours de l'exercice sous revue, la durée des expertises s'est stabilisée. Les durées indiquées ci-après s'entendent de la clôture positive du contrôle formel à la communication de la décision de l'OICM à l'entreprise. Ainsi, l'OICM a communiqué sa décision aux entreprises concernées pour:

- 50% de toutes les nouvelles demandes d'enregistrement en 112 jours civils (1998 : 115 jours);
- 81% de toutes les nouvelles demandes d'enregistrement en 182 jours civils (1998 : 78% des demandes);
- 97% de toutes les nouvelles demandes d'enregistrement en 293 jours civils (1998 : 252 jours).

Une autre analyse révèle que l'OICM a communiqué sa décision aux entreprises concernées pour:

- 97% des nouvelles demandes d'enregistrement de NCE en 195 jours civils (1998 : 89% des demandes);
- 100% des nouvelles demandes d'enregistrement de NCE en 228 jours civils (1998 : 224 jours).

Procédure rapide d'enregistrement

Sur la base des expériences positives recueillies durant la phase pilote de deux ans (1997 et 1998), l'OICM a introduit définitivement la procédure rapide d'enregistrement (fast track) au 1.1.1999.

En 1999, 9 demandes en procédure rapide d'enregistrement ont été déposées (1998 : 7). Après examen des critères, 6 des 9 dossiers (1998 : 7) ont été admis en procédure rapide. L'expertise a abouti favorablement pour 8 demandes, dont la documentation avait été envoyée fin 1998 (2) et fin 1999 (6). Ces 8 préparations concernaient le traitement de l'arthrose (2), du carcinome mammaire (2), de l'arthrite rhumatoïde (1), de la grippe (1), de la dégénérescence maculaire (1) ainsi que le traitement de l'infection par le VIH (1).

Informations concernant toutes les divisions

Activités internationales

Négociations bilatérales

Dans le cadre des négociations bilatérales entre la Suisse et l'UE dans le secteur pharmaceutique, le groupe de travail mixte Suisse/UE (constitué en 1998) s'est réuni trois fois. Jusqu'à la fin de l'année, il a pratiquement achevé les «notes explicatives» (Explanatory Notes) arrêtant l'avis commun de la Commission européenne et des autorités suisses concernant l'application du chapitre 15, annexe I de l'accord MRA (Mutual Recognition Agreement). Prévue pour début 2000, la publication de ces notes explicatives doit aider l'industrie pharmaceutique à préparer l'entrée en vigueur de l'accord MRA.

Arrangement PER

En 1999 également, un représentant de l'OICM a pris part à la séance du comité permanent de l'accord PER («Scheme for the mutual recognition of evaluation reports on pharmaceutical products»). En parallèle à cette séance, qui a eu lieu à Morges (CH), un séminaire a été organisé à l'intention des assesseurs des autorités membres. Après avoir célébré le 20^e anniversaire de l'accord, le comité s'est essentiellement consacré au futur de l'organisation et de la mission de l'accord PER, compte tenu des rapides mutations du contexte international. Un groupe de travail a été constitué pour proposer divers scénarios et les soumettre aux membres au début de l'an 2000. Le séminaire de deux jours a réuni 34 assesseurs précliniques et cliniques en provenance de 11 pays. Organisé conjointement par l'OICM et l'Agence suédoise du médicament (MPA), le séminaire était intitulé «Recent withdrawals or severe restrictions, what can we learn?». Ce problème aussi complexe qu'intéressant a fait l'objet d'exposés scientifiques, d'ateliers et de discussions en plenum. Très positif, l'écho parmi les participants a confirmé l'importance de tels échanges entre assesseurs d'autorités homologues.

CIH

Le comité directeur de la CIH (Conférence internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments nouveaux, réunissant l'Europe, le Japon et les Etats-Unis) a siégé par deux fois en 1999, une fois à Bruxelles (UE) et l'autre fois à Washington (Etats-Unis). Par le biais de son Bulletin mensuel, l'OICM a informé les entreprises pharmaceutiques des notes explicatives de la CIH qui ont été adoptées pour la Suisse.

PIC et accord PIC (PIC/S)

Le comité commun (PIC/S Committee) de la Convention sur les inspections pharmaceutiques et de l'Accord pour la coopération en matière d'inspections pharmaceutiques s'est réuni en 1999 sous la présidence de M. Bernhard Scherz, chef de la Division du contrôle de la fabrication. En avril, l'Angleterre a été admise au sein du PIC/S. Une délégation PIC/S a évalué le système d'inspection BPF à Singapour dans l'optique d'une affiliation à l'Accord et a vérifié les mesures correctives effectuées dans le cadre d'une inspection de suivi. Sur demande de la délégation, le comité décidera en l'an 2000 de l'admission de Singapour. Le comité a décidé d'inviter l'EMA, la Commission de l'UE et l'OMS à titre d'observateurs permanents à ses séances de comité.

Trois groupes d'experts ont discuté de questions relevant des secteurs sang et produits sanguins, gaz médicaux et pharmacie d'hôpital. En septembre 1999, le séminaire de perfectionnement pour inspecteurs s'est tenu à Oxford (UK) sur le thème «Non Technical Aspects of Inspection». Au 1^{er} janvier 2000, les deux guides BPF «Recommendation on Sterility Testing» et «Recommendation on the Validation on Aseptic Processes» sont entrés en vigueur. De nombreux autres guides BPF sont en cours d'élaboration. En 1999, les inspecteurs suisses ont participé activement à plusieurs projets. En 2000 et 2001, la présidence PIC/S sera assumée par l'Australie.

International Reviewer Forum (IRF)

Cette année également, l'expérience de l'OICM a été positive en ce qui concerne les Electronic Data Submission (EDS). L'office continue à encourager le dépôt des demandes via EDS et est disposé à en discuter les exigences avec les intéressés. D'autres informations importantes relatives au système EDS figurent sur le site de l'International Reviewer Forum (www.irf.to), auquel l'OICM participe activement, ainsi que sur le site de l'OICM (www.oicm.ch).

Pharmacopée européenne (Ph. Eur.)

Etant donné l'importance fondamentale de la pharmacopée pour le contrôle des médicaments, la Division analytique de l'OICM collabore activement au sein de la Ph. Eur. et est représentée dans les commissions et groupes d'experts suivants: Commission de la Pharmacopée Européenne (COM), responsable du programme de travail et de l'approbation des monographies et autres prescriptions, groupes d'experts pour les substances biologiques et les produits sanguins (élaboration des monographies de principes actifs correspondants), groupe d'experts Certification (examen des Drug Master Files en comparaison avec la monographie de la Ph. Eur.) et son «Technical Advisory Board» (TAB), groupe de travail «Produits dérivés des animaux homéothermes», qui s'occupe surtout de la problématique des EST.

Au cours de l'exercice sous revue, la COM a approuvé plus de 260 monographies et autres prescriptions, nouvelles ou révisées. Il convient de mentionner la prescription «Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy» qui est identique à la directive de l'Union européenne relative aux EST.

Les deux représentants de l'OICM au sein du groupe d'experts Certification ont évalué en 24 séances 20 Drug Master Files (DMF), traité 16 dossiers complémentaires aux DMF. Ils agissaient en tant que rapporteurs pour 5 dossiers et ont joué le rôle de co-rapporteurs pour 14 DMF et 4 dossiers complémentaires. Il convient de mentionner que le système de certification de la Ph. Eur. a été complété au 1^{er} janvier 2000 par la Résolution du Conseil de l'Europe AP-CSP (99) 4 pour l'évaluation de la sécurité des principes actifs et excipients relatifs aux EST.

Quant au groupe d'experts pour les substances biologiques, il s'est non seulement attaché à l'établissement de monographies pour certains principes actifs obtenus par génie génétique, tels que l'interféron bêta 1-a, mais aussi à l'harmonisation internationale (avec l'USP et la pharmacopée japonaise) des méthodes biochimiques d'analyse (SDS-PAGE, électrophorèse à capillaire et analyse des acides aminés) ainsi qu'au projet ambitieux de remplacement, voire de suppression des tests analytiques sur animaux (par ex. histamine, toxicité anormale).

Cette année également, la Division analytique a en outre participé à la caractérisation expérimentale de substances de référence de la Ph. Eur. et de l'OMS (cf. tableau 9, Division analytique).

Réseau européen de laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

Placé sous les auspices de l'UE et coordonné à Strasbourg par l'Organisation de Pharmacopée européenne, ce réseau a été créé pour promouvoir la collaboration des laboratoires officiels de contrôle des médicaments. De par son affiliation à la Convention sur la Pharmacopée européenne, la Suisse peut, elle aussi, collaborer à ce réseau et est également représentée au sein du comité d'experts de cette organisation. Les représentants de l'OICM ont ainsi pu échanger de précieuses expériences et leur savoir-faire lors de la réunion annuelle du réseau ainsi que dans le cadre d'un séminaire consacré à l'assurance-qualité dans les laboratoires officiels de contrôle. En ce qui concerne l'assurance-qualité, le projet de visites et d'audits réciproques entre les laboratoires officiels de contrôle des médicaments («MJV/A-Programm») s'est concrétisé, de sorte que la procédure peut débuter en 2000. Sur le plan concret, le réseau a réalisé en 1999 plusieurs essais interlaboratoires pour tester la validité des résultats obtenus par les laboratoires concernés ainsi que des études de surveillance du marché pour contrôler la qualité de certains groupes de médicaments dans tous les pays participant au réseau. La Division analytique a participé avec succès à quelques-uns de ces essais et de ces études (cf. tableau 9, Division analytique).

Activités internationales de lutte contre la contrefaçon

Durant l'exercice sous revue, l'OICM a représenté la Suisse pour la première fois à une réunion organisée par l'«International Laboratory Forum on Counterfeit Medicines». Cet organisme, qui regroupait jusqu'ici les Etats-Unis, l'Angleterre, le Canada, l'Australie, l'Allemagne et les Pays-Bas, se consacre à l'étude des contrefaçons de médicaments, notamment à la recherche de méthodes de détection, de stratégies de prévention et de mesures à prendre.

Accord partiel dans le domaine social et de la santé publique

En 1999, le Comité d'experts des questions pharmaceutiques, présidé par la Suisse, et son Comité d'organisation se sont essentiellement consacrés à la préparation du séminaire intitulé «Le pharmacien au carrefour des nouveaux risques sanitaires: un partenaire indispensable à leur maîtrise!». Ce séminaire, qui a réuni au Palais de l'Europe à Strasbourg du 20 au 22 octobre 1999 quelque 250 spécialistes, en provenance de 40 Etats, avait pour objectif de promouvoir le rôle du pharmacien dans la gestion des nouveaux risques sanitaires et d'évaluer dans quelle mesure son intervention permet d'accroître la sécurité sanitaire. Par sécurité sanitaire, on entend la sécurité des personnes contre tout risque en corrélation avec le choix d'un traitement, avec des mesures de prévention, de diagnostic et de traitement, avec l'usage de médicaments ainsi qu'avec les interventions et les décisions des autorités sanitaires. 60% des participants étaient des pharmaciens ayant acquis de vastes expériences dans des domaines nouveaux pour la profession, 40% étaient des interlocuteurs des pharmaciens (représentants des assurances sociales et caisses-maladie, économistes de la santé, juristes spécialisés en législation pharmaceutique, médecins généralistes et d'hôpitaux). Le site <http://www.coe.fr/soc-sp> du Conseil de l'Europe permet aux personnes intéressées d'accéder rapidement à toutes les informations relatives à cette manifestation. Le Comité d'experts des questions pharmaceutiques a chargé un groupe de rédaction de dresser les actes du séminaire,

Informations concernant toutes les divisions

sur la base desquels il a pour tâche de formuler des principes devant servir de base à l'élaboration de directives et à la rédaction d'un projet de résolution.

La Résolution AP (95) 1 relative à la classification des médicaments délivrés sur ordonnance a été complétée par des critères fixant les conditions de renouvellement ou de non-renouvellement de la délivrance des principes actifs (classification en liste I ou II). Le Conseil des Ministres du Conseil de l'Europe a entériné en 1999 ces critères élaborés par le Comité d'experts des médicaments soumis à ordonnance.

Sécurité d'emploi des médicaments et mesures destinées à limiter les risques

Une vingtaine de risques importants liés à l'usage de médicaments ont été communiqués aux professionnels de la santé par les distributeurs responsables via circulaire («Dear-Doctor-/Pharmacist-Letter»). Seuls quelques cas ont entraîné la suspension ou le retrait d'un médicament. Dans la majorité des cas, il a fallu modifier les directives de prescription (notamment les précautions et restrictions d'indications). En renforçant ainsi l'information, l'OICM suit la tendance internationale qui cherche à obtenir qu'il soit tenu compte des principales modifications de l'information concernant les médicaments le plus tôt possible et avec suffisamment de sécurité. Pour la première fois, le premier enregistrement d'une préparation a obligé l'OICM à introduire une mise en garde uniforme quant aux interactions dans toute une série de préparations enregistrées.

Il s'agit en l'occurrence des interactions avec le sildénafil, qui figurent désormais dans les informations des antiangineux de la classe des dérivés nitrés ou des donateurs de NO. L'OICM a publié ladite mise en garde dans les organes officiels des médecins et des pharmaciens, dans un supplément du Compendium Suisse des Médicaments ainsi que dans le Bulletin de l'OFSP.

Cette année encore, l'hépatite médicamenteuse, les interactions et les arythmies dues à l'allongement de l'intervalle QT figurent au nombre des problèmes de sécurité cruciaux. La Division de pharmacologie clinique et le CSPV ont contribué notamment à l'identification des risques suivants: interactions potentielles des préparations à base de millepertuis (*hypericum*), hépatite médicamenteuse sous nimésulide (AINS) et réactions de type immédiat sous trovafloxacin (fluoroquinolone). La description qui suit se limite à quelques problèmes particulièrement importants. Les préparations à base de millepertuis, utilisées dans le traitement de symptômes dépressifs, peuvent réduire l'effet d'importants produits tels que la ciclosporine et les anticoagulants oraux de type coumarine. Ces préparations semblent également avoir un effet sur d'autres principes actifs tels que la digoxine ; des cas de saignements intermenstruels ont été rapportés lors de l'administration simultanée de contraceptifs hormonaux faiblement dosés. On suppose un mécanisme d'induction des enzymes du cytochrome P450 et des protéines de transport. Le fait qu'une préparation phytothérapeutique entraîne des interactions prononcées ne surprend qu'à première vue: en effet, le système enzymatique du cytochrome P450 peut même être influencé par des aliments (par ex. inhibition du CYP3A4 due au jus de pamplemousse). Jusqu'à fin 1999, les interactions concernant le millepertuis (*Hypericum*) ont été documentées au total par 20 annonces de Suisse. Il convient de relever deux annonces suisses concernant des transplantés du cœur, chez qui la prise d'extraits de millepertuis a abaissé le taux de ciclosporine en trois semaines et a provoqué un grave rejet de greffe, heureusement réversible dans les deux cas. Les extraits de millepertuis faiblement dosés sont utilisés depuis des années dans les préparations phytothérapeutiques, souvent sous forme d'associations médicamenteuses fixes. En 1994, la dose standard des extraits a été fortement augmentée suite à des essais cliniques, et certains extraits sont admis par les caisses-maladie depuis 1997. C'est apparemment leur utilisation croissante qui a permis de détecter le phénomène. D'entente avec l'OICM, cinq distributeurs ont décidé d'informer les professionnels de la santé et les droguistes via circulaire. Le CSPV a fait état du problème dans les organes officiels des médecins et des pharmaciens. Des révisions de groupes ont été introduites pour adapter les informations des préparations à base de millepertuis. Les textes des préparations à base de ciclosporine et des anticoagulants oraux ont également été complétés. D'autres mesures sont encore à l'examen.

En octobre 1999, le distributeur de la fluoroquinolone grepafloxacin, autorisée en 1998, a retiré la substance du marché suite à des rapports internationaux faisant état de torsades de pointes et de complications arythmiques potentiellement graves. La Suisse ne disposait d'aucune annonce à ce propos. Lors de l'enregistrement, l'OICM avait déjà largement tenu compte de l'influence du principe actif antibactérien sur la repolarisation cardiaque et l'allongement de l'intervalle QT et avait mis l'accent sur les contre-indications à respecter.

Le procinétique cisapride peut également, dans de rares cas, allonger l'intervalle QT et provoquer des arythmies, surtout en raison d'interactions pharmacocinétiques (inhibiteurs du cytochrome P-450 3A) ou pharmacodynamiques. Dans le cadre de la procédure de révision introduite en 1998 (cf. rapport annuel 1998), l'OICM a arrêté que les indications devaient être restreintes et que l'utilisation du principe actif n'était plus justifiée en cas de troubles fonctionnels épigastriques.

Le risque arythmogène en relation avec l'allongement de l'intervalle QT l'ECG est suffisamment connu pour plusieurs des nouveaux antihistaminiques non sédatifs (2^e génération). Au contraire, l'effet des antihistaminiques de la première génération sur la repolarisation cardiaque a été nettement moins bien étudié. L'OICM a donc exigé des distributeurs concernés un dossier correspondant. La procédure est encore en cours.

L'enregistrement de la trovafloxacin et de son dérivé alatrofloxacin, à application parentérale, a été suspendu en juin suite à de graves lésions hépatiques médicamenteuses. L'UE a pris la même mesure, tandis que la FDA américaine a maintenu sur le marché ces fluoroquinolones à large spectre antibactérien à titre de médicaments de réserve assortis de sévères restrictions. Au niveau international, on disposait alors de 14 rapports d'hépatites à évolution fatale (par ex. transplantation), souvent accompagnées d'autres réactions d'hypersensibilité. Ces évolutions graves doivent être considérées comme rares par rapport aux 2 millions de patients auxquels lesdites préparations ont été administrées. En Suisse, ces préparations avaient été enregistrées en 1998.

Les lésions hépatiques, qui sont souvent accompagnées de symptômes d'hypersensibilité, ont donné lieu à l'inscription de nouvelles précautions dans les notices d'information de l'anti-inflammatoire non stéroïdien nimésulide. Bon nombre des annonces provenant de Suisse concernaient une évolution grave (ictère, en partie aussi insuffisance hépatique). En ce qui concerne le nouvel antirhumatismal sélectif de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) célécoxibe, les données précliniques soulèvent la question des risques tératogènes, de sorte qu'il faut impérativement éviter toute utilisation durant la grossesse. Les professionnels de la santé en ont été informés par circulaire, la catégorie de grossesse a été adaptée et un avertissement a été introduit dans l'information concernant le médicament. Bien que la substance n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire et qu'une étude sous warfarine conduite avec des volontaires sains n'ait révélé aucune interaction, l'anticoagulation orale doit être étroitement surveillée lors de l'administration conjointe du célécoxibe, surtout au début, en raison d'annonces spontanées provenant de la Suisse et de l'étranger. Entre l'enregistrement en mars et la fin de l'année sous revue, nombreux sont les effets indésirables à avoir été annoncés en Suisse, eu égard à la large diffusion du produit. Les principales annonces font surtout état de réactions cutanées (dont certaines relativement graves) et de réactions anaphylactiques. Des complications gastro-intestinales ont aussi été rapportées.

En ce qui concerne les nouveaux agonistes de la dopamine ropinirole et pramipexole, deux antiparkinsoniens, un nouveau problème inattendu a été enregistré: au niveau international, de nombreux patients ont soudain été pris de somnolence durant la journée, souvent sans symptômes préliminaires. L'information des préparations a été complétée par un avertissement exhaustif (pas de conduite automobile, etc.) et les professionnels de la santé en ont été informés par circulaire.

Au cours de l'exercice sous revue, les anorexigènes ont à nouveau fait l'objet de mesures restrictives destinées à augmenter la sécurité des patients. Leur durée d'utilisation a été limitée à 6 semaines au maximum. La monothérapie avec contrôle pondéral est requise. Ces changements ont nécessité une mise à jour de l'information concernant ces médicaments. Toutes ces préparations ne sont remises que sur ordonnance médicale. L'OICM a ouvert une révision de groupe pour toutes les préparations à base de dextrométhorphan, suite à des rapports relatifs à l'abus de cette substance et à certaines intoxications graves. L'OICM met sur pied tout un train de mesures pour accroître la sécurité d'emploi de ces préparations et enrayer leur utilisation abusive ; ces préparations devraient toutefois rester disponibles pour l'emploi correct (apaisement à court terme de la toux).

Sur la base d'une mise en garde émanant de la FDA et de l'OMS, l'OICM et l'OFSP ont adressé conjointement en mars 1999 un appel préventif à tous les professionnels de la santé, afin de les informer des risques inhérents à l'abus de la gammabutyrolactone et de ses dérivés (substances non autorisées à propriétés hypnotiques). Cette substance n'est pas anodine: quelques décès ont même été rapportés à l'étranger. En automne, les premières intoxications (allant souvent jusqu'à l'état comateux) ont été annoncées en Suisse: ces substances sont vendues illégalement, notamment via internet.

Révision systématique de groupes de médicaments

Nouveau concept de révision de groupes

Lors de sa séance du 13 août 1999, le Comité directeur de l'OICM a approuvé le «Nouveau concept de révision de groupes de médicaments», qui comprend trois procédures: NOGRE (révisions urgentes de groupes de médicaments), SIGRE (révisions circonstancielles de groupes de médicaments) et PEGRAI (révisions périodiques et groupées de l'information sur les médicaments) (cf. Bulletin mensuel de l'OICM 9/1999). Remplaçant les révisions de groupes systématiques en vigueur depuis janvier 1993, ce nouveau concept met l'accent sur les aspects relevant de la sécurité et sur la mise à jour de l'information concernant les médicaments. Il s'agit de garantir que toutes les notices d'information des préparations synthétiques à usage humain soient révisées en l'espace de 10 ans.

Comme jusqu'à présent, l'apparition de nouvelles questions touchant à la sécurité des médicaments entraîne une révision.

La procédure PEGRAI, qui remplace l'ancienne révision systématique, comporte à la fois un examen périodique de l'information sur les médicaments par groupes de préparations, visant à détecter les lacunes susceptibles de nuire à l'utilisation correcte des préparations, l'élimination des différences fondamentales non justifiées dans l'information de préparations comparables ainsi que la correction des informations surannées figurant dans les rubriques centrales de l'information sur les médicaments. L'OICM renonce à une classification ultérieure de préparations plus anciennes dans les indications (6a) et possibilités d'emploi (6b) démontrées.

La phase pilote pour la procédure PEGRAI a débuté durant le 4^e trimestre 1999.

Enregistrement

Au cours de l'exercice sous revue, le principal objectif de la division a été de faire tout son possible pour respecter la durée de traitement des nouvelles préparations et des reprises en considération réduite au cours des six dernières années, et ce, malgré le temps important investi par les collaboratrices et collaborateurs pour la préparation de la nouvelle loi sur les produits thérapeutiques (LPT) et du nouvel Institut suisse des produits thérapeutiques (ISPT). De petites répercussions sur les durées de traitement étaient toutefois inévitables.

Demandes d'enregistrement des nouveaux médicaments destinés à l'usage humain

En 1999, l'OICM a reçu 407 demandes d'enregistrement pour de nouvelles préparations, ce qui représente un recul par rapport à l'année précédente (1998 : 468). 29 demandes (1998 : 53) concernaient des médicaments contenant des principes actifs soumis pour la première fois à l'enregistrement en Suisse et totalisant 28 (1998 : 48) nouveaux principes actifs, et 2 formes galéniques dans un cas. Sur les 407 demandes, 188 ont été soumises au cours du second semestre (1998 : 170). Près de la moitié des demandes a ainsi été soumise durant le 2^e semestre, contre un tiers les années précédentes.

En 1999 également, des objections quant à l'intégralité ou aux vices de forme des demandes d'enregistrement ont dû être formulées dans 150 cas (= 39 %) (1998 : 42 %).

Grâce à l'effort constant visant à réduire le nombre des demandes d'enregistrement en suspens, le nombre des nouvelles demandes d'enregistrement en cours de procédure à la fin de l'exercice (147) a pu être maintenu au niveau de l'année précédente (1998 : 146). Seules 2 de ces demandes ont été déposées avant le 1.1.1999.

En 1999, 331 demandes ont été refusées (1998 : 350); 382 demandes étaient au bénéfice d'un avis d'expertise positif (1998 : 444), qui remontait à plus de 6 mois pour 216 demandes (1998 : 223). Pour 149 préparations, le préavis datait de plus d'une année (1998 : 147) et pour 42 préparations, il datait même de plus de 2 ans (1998 : 58). Le tableau C présente ces données statistiques en détail.

Tableau C

Procédures d'enregistrement en cours, soit sans attestation d'enregistrement (médicaments à usage humain)	1998	1999
décisions positives (datant de plus de 6 mois)	444 (223)	382 (216)
décisions négatives	350	331
procédures en cours	146	147
Total	940	860
[dont nouvelles préparations]	605]	534]
[dont posologies/variantes de couleur ou de saveur]	335]	326]

Parmi les demandes d'enregistrement déposées en 1999, 191 demandes ont fait l'objet d'une décision en cours d'années déjà (1998 : 200), soit presque la moitié de toutes les demandes déposées. Pour 71 d'entre elles, l'attestation d'enregistrement a été délivrée la même année (1998 : 70).

Durant l'exercice considéré, 499 médicaments destinés à l'usage humain ont fait l'objet d'un premier enregistrement (1998 : 475), dont 56 préparations (1998 : 32) totalisant 40 nouveaux principes actifs (1998 : 29), en partie sous différentes formes galéniques.

Demandes de modification / médicaments commercialisés

Durant l'année sous revue, 107 demandes concernant de nouvelles indications pour des préparations déjà enregistrées ont été déposées (1998 : 93).

En 1999, l'OICM a examiné au total 5'040 textes d'information concernant les médicaments, soit 2'347 notices d'information professionnelles (1998 : 3'263) et 2'693 notices d'information destinées aux patients (1998 : 2'485). Ainsi, le nombre des textes à expertiser et à contrôler a de nouveau un peu baissé, notamment en ce qui concerne l'information professionnelle.

Suite au contrôle systématique de la publication des textes des préparations enregistrées, il s'est avéré que le taux de publication dans le Compendium Suisse des Médicaments 1999 a été de 98 % pour l'information professionnelle, mais seulement de 82 % pour l'information destinée aux patients. L'OICM a rappelé aux distributeurs leur devoir de publication et les a invités à publier l'information destinée aux patients dans le prochain Compendium Suisse des Médicaments (volume 2001/2002).

La procédure introduite en vue d'adapter l'information pour des raisons de sécurité d'emploi du médicament a été utilisée en 1999 pour 39 demandes (1998 : 20), totalisant 47 préparations. Dans 100 % des cas (1998 : 90 %), les entreprises ont été informées de la décision de l'OICM dans un délai de 60 jours. L'OICM a fait en sorte d'accélérer les prises de décision et d'adapter l'information des médicaments pour des raisons de sécurité d'emploi indépendamment d'éventuelles procédures subséquentes.

En ce qui concerne les modifications de la composition des médicaments enregistrés, 215 demandes ont été déposées (1998 : 195). 31 demandes portaient sur une modification des principes actifs (1998 : 26), 184 sur une modification des excipients (1998 : 169).

Le nombre des demandes concernant les changements de distributeur, c'est-à-dire le transfert de la responsabilité en matière de police sanitaire pour la commercialisation d'une part et les changements de raison sociale d'autre part, a de nouveau nettement augmenté (716 en 1999, contre 465 pour 1998). Le nombre de mégafusions dans la branche pharmaceutique se reflète à nouveau dans ces statistiques.

Au cours de l'année sous revue, 2824 demandes d'approbation de textes ont été soumises pour examen. Ces demandes concernaient notamment les cartonnages et les étiquettes (1998 : 2706).

Le tableau 3 (voir page 84) dresse un bilan détaillé des différents types de demandes de modification.

Demandes de prolongation de la validité des attestations d'enregistrement

Grâce au maintien d'efforts considérables, 98,5 % des demandes de prolongation ont pu être traitées durant l'année écoulée (1998 : 98,4 %). La plupart des préparations devant encore être prolongées sont des cas à problèmes (procédures de recours ou de radiation en cours, suspensions, etc.).

Directives sur les médicaments homéopathiques et notification

Les nouvelles directives de l'OICM sur les médicaments homéopathiques sont en vigueur depuis le 1^{er} juillet 1998. Conformément à l'avenant IV des Directives sur l'information concernant les médicaments, les distributeurs ont dû soumettre pour expertise à l'OICM de nouveaux textes d'informations destinées aux patients pour 110 préparations homéopathiques et anthroposophiques, dont l'enregistrement devait être renouvelé en 1999.

Enregistrement

Le 31.12.1999 était l'échéance fixée pour l'adaptation de l'étiquetage et la notification des préparations homéopathiques et anthroposopiques non soumises à l'enregistrement, mais soumises à l'obligation de notification.

A cette date, l'OICM avait reçu 28 notifications, dont certaines comprenant plusieurs centaines de préparations. A la mi-janvier 2000, l'OICM en avait reçu 35. Lors du contrôle formel, l'OICM a constaté dans plusieurs cas que les annonces étaient incomplètes (données du fabricant incomplètes, certificats BPF manquants ou non valables) ou qu'elles ne satisfaisaient pas aux exigences définies dans les directives en dépit d'une confirmation correspondante du distributeur responsable (par ex. étiquettes mentionnant les indications, utilisation de substances illicites).

Contrôle de la publicité pour les agents thérapeutiques

Le nombre des publicités examinées par l'OICM en 1999 (280) a été pratiquement le même que l'année précédente (1998 : 321). Dans plus d'un tiers des cas, il s'est agi de dénonciations de tiers concernant des cas de violation suspectés des dispositions de l'OICM concernant la publicité auprès du public. Les contestations portant sur la publicité faite auprès du public pour des médicaments soumis à ordonnance médicale par le biais de brochures de patients ou via internet ont considérablement augmenté par rapport à l'année précédente (1999 : 40). Les contestations portant sur la publicité faite auprès du public pour des produits contenant des principes actifs végétaux ont également augmenté. Les autres demandes ont porté sur des contrôles préalables. Les demandes portant sur la publicité télévisuelle ont augmenté d'environ 10% par rapport à l'année précédente.

L'OICM a quelque peu libéralisé sa pratique d'expertise en relation avec l'utilisation de macarons, logos et slogans de fournisseurs sportifs dans la publicité de médicaments auprès du public. L'OICM a élaboré à cet effet le «Guide pour l'application des directives de l'OICM sur la publicité dans le cadre de la publicité auprès du public pour les agents thérapeutiques à usage humain dans le domaine du sport (athlètes, organisations et manifestations sportives)» et l'a publié dans son Bulletin mensuel n° 9/1999. Ce guide peut également être téléchargé à partir du site www.oicm.ch

Information concernant la publicité pour les agents thérapeutiques

En 1999 également, l'OICM a souvent traité des demandes de renseignements préalables, émanant d'entreprises et d'agences publicitaires, visant à savoir si une campagne publicitaire planifiée correspondait aux directives sur la publicité. Outre les nombreuses demandes tant écrites que téléphoniques, quelques entretiens avec les distributeurs ont eu lieu à l'OICM.

Dans le cadre de deux séances d'information, l'OICM a donné aux entreprises la possibilité de s'informer au sujet des dispositions concernant le contrôle de la publicité pour les agents thérapeutiques et de l'interprétation du droit en vigueur.

Poursuivre la vente illégale ou la publicité de médicaments non enregistrés auprès de l'OICM en particulier sur Internet devient de plus en plus important. Dans un cas, une alerte PIC a même été déclenchée par les autorités étrangères contre une entreprise suisse. Durant l'année sous revue, l'OICM a publié 7 interdictions dans son Bulletin mensuel.

Service de renseignements

Le Service de renseignements est le premier service auquel les clients et partenaires de l'OICM s'adressent pour toute question d'ordre général n'ayant pas trait à une préparation en particulier et pour poursuivre toute vente illégale ou toute publicité de médicaments non enregistrés auprès de l'OICM.

Enregistrement

Registrierung

Registrazione



Enregistrement

Outre les nombreux appels téléphoniques non répertoriés dans les statistiques, le Service de renseignements a répondu à près d'un millier de demandes de renseignement (1998 : 874). Même si la majorité des demandes provenaient de distributeurs, le nombre de questions posées par les autorités cantonales et étrangères ainsi que par les consommateurs ne doit pas être négligé. La plupart des demandes portent sur les exigences d'enregistrement et la commercialisation des médicaments. L'importation et la vente de produits phytothérapeutiques de médecine populaire et des reconstituants de tout type remportent un intérêt particulier. Comme la responsabilité concernant l'autorisation de mise sur le marché de ces produits n'est pas toujours clairement définie, ces demandes requièrent souvent une discussion avec les services compétents (denrées alimentaires, cosmétiques et dispositifs médicaux) de l'Office fédéral de la santé publique.

Information

En 1999 également, l'OICM a informé les entreprises de ses exigences par le biais de son bulletin mensuel.

Le «Manuel de l'OICM», qui regroupe d'importantes informations de l'OICM concernant l'analyse, l'expertise, l'enregistrement et la fabrication des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire a été remanié durant l'année sous revue et publié au début de l'an 2000. Cette 2^e édition en langue allemande dispose d'un répertoire des mots-clés entièrement remanié.

Dans le cadre de dix conférences, tenues pour la plupart en Suisse, 4 collaboratrices et collaborateurs de la division ont tenu onze exposés sur différents sujets. Les conférences qui ont eu lieu en Suisse ont permis d'informer les entreprises et les milieux intéressés au sujet des dernières innovations.

Médecine vétérinaire

Nouvelles demandes d'enregistrement, enregistrements, renonciations, modifications

En 1999, l'OICM a reçu 26 nouvelles demandes d'enregistrement, dont 5 demandes pour de nouveaux principes actifs, 1 demande pour une nouvelle association de principes actifs et 1 demande pour l'utilisation en médecine vétérinaire d'un principe actif utilisé jusqu'ici exclusivement dans des préparations à usage humain.

Durant l'année sous revue, 46 préparations ou posologies ont été enregistrées, dont 19 en catégorie de vente A, 19 en catégorie de vente B et 8 en catégorie de vente E. Les vétérinaires disposent ainsi de 8 nouveaux principes actifs, à savoir:

L'éprinomectine

(Eprinex pour-on, ad us. vet., solution)

est utilisée comme antiparasitaire et endectocide pour les bovins. L'éprinomectine est une lactone macrocyclique de la classe des avermectines, substances qui possèdent une électivité particulièrement élevée à l'égard des récepteurs du glutamate présents dans les canaux de chlorure de la membrane des cellules nerveuses et musculaires des parasites invertébrés. En se fixant sur le récepteur du glutamate, les avermectines accroissent la perméabilité de la membrane aux ions de chlorure. Il s'ensuit une hyperpolarisation cellulaire qui entraîne une paralysie allant jusqu'à la mort des parasites entrant en contact avec les avermectines.

La classe des avermectines n'interagit pas seulement avec les récepteurs du glutamate, mais aussi par exemple avec les récepteurs de l'acide gamma-amino-butérique (GABA), un neuromédiateur. L'utilisation clinique des avermectines présente une marge de sécurité relativement large du fait qu'en général, les avermectines ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique des mammifères, que les structures des récepteurs ne sont pas identiques chez les invertébrés et les mammifères et que l'affinité des récepteurs aux lactones macrocycliques n'est pas la même chez les mammifères et les invertébrés.

Enregistrement

Le pyriproxifène

(Duowin ad us. vet., solution) agit contre les puces du chien. Analogue de l'hormone juvénile des insectes, le pyriproxifène interrompt le développement des puces chez les chiens après application topique, en empêchant les oeufs et les larves de muer.

Le ramipril (Vasotop 1.25/

2.5/5 mg ad us. vet., comprimés) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) connu depuis longtemps en médecine humaine. Désormais, il est également utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive chez le chien. Le ramipril est hydrolysé en ramiprilate par les estérases hépatiques. Le ramiprilate inhibe l'enzyme dipeptidylcarboxypeptidase I, aussi appelée enzyme de conver-

sion de l'angiotensine (ECA). Cette enzyme catalyse, dans le plasma sanguin et dans les endothéliums, la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et inactive la bradykinine. Comme l'angiotensine II est vasoconstricteur et que la bradykinine est vasodilatatrice, la réduction de l'angiotensine II et l'inhibition de la dégradation de la bradykinine ont un effet vasodilatateur. Par delà, l'angiotensine II plasmatique stimule la sécrétion d'aldostérone (dans le système rénine-angiotensine-aldostérone, système RAA). Le ramiprilate réduit également la production de l'aldostérone, avec pour résultat l'augmentation du potassium sérique.

La sélégiline (Selgian 4/10 mg ad us. vet., comprimés)

est un inhibiteur de la mono-amine-oxydase (MAO). La sélégiline a pour effet d'augmenter la concentration des neurotransmetteurs monoaminergiques (dopamine, sérotonine, noradrénaline et adrénaline) dans le système nerveux central (SNC). Indépendamment de cet effet, la sélégiline protège le SNC contre les radicaux libres et les neurotoxines. La sélégiline est utilisée comme médicament vétérinaire pour traiter les chiens atteints de troubles émotionnels. Ce type de traitement médicamenteux doit absolument être doublé d'un traitement concomitant du comportement.

La moxidectine (Cydectin 0.5% pour-on ad us. vet., solution),

est une lactone macrocyclique semi-synthétique obtenue à partir d'une moisissure de la classe des actinomycètes puis modifiée chimiquement. Cette substance fait partie des milbémycines. Comme l'éprinomectine, cet endectocide agit contre les endoparasites et les ectoparasites des bovins.

L'estriol (Incurin ad us. vet., comprimés)

est un oestrogène naturel à courte durée d'action. Chez les chiennes incontinentes, il agit favorablement sur le sphincter vésical. Etant donné son action de courte durée, l'Incurin n'entraîne aucune aplasie médullaire chez les chiens, même en cas de surdosage 5 à 10 fois supérieur à la dose normale.

La céfapirine (Metricure ad us. vet., suspension injectable)

une céphalosporine de la première génération, est un antibiotique à large spectre dont l'effet bactéricide agit contre les germes Gram positifs et certains germes Gram négatifs. Chez les vaches, ce principe actif est appliqué par voie intra-utérine topique au plus tôt 14 jours post-partum pour combattre des endométrites aiguës et chroniques, fréquemment causées par les germes suivants: actinomyces pyogènes, anaérobies stricts Gram négatifs tels que bactéroïdes spp. et Fusobacterium necrophorum, E. coli, staphylocoques, streptocoques, Proteus spp. et Clostridium spp. La céfapirine résiste à la pénicillinase staphylococcique: elle est efficace en conditions anaérobies, comme dans le cas des infections utérines. Après administration unique de Metricure, la concentration de céfapirine dans l'endomètre est, pendant 24 heures au moins, supérieure à la CIM des souches bactériennes significatives (actinomyces pyogènes, Fusobacterium spp., anaérobies Gram négatifs pigmentaires, bactéroïdes spp. biliaires, Staphylococcus spp. et Streptococcus spp.).

Enregistrement

Le nitenpyram (Capstar S/L ad us. vet., comprimés) est un nouveau principe actif de la classe chimique des néonicotiniques. Le nitenpyram bloque les récepteurs nicotiniques entomologiques réagissant à l'action de l'acétylcholine. Chez le chat et le chien, le nitenpyram, administré par voie orale, est résorbé rapidement et presque entièrement par le tractus gastro-intestinal: il atteint rapidement un taux de concentration maximal dans le sang et parvient ainsi jusqu'aux puces qui sucent le sang des animaux traités. Le nitenpyram inhibe le transfert de l'excitation nerveuse chez les parasites dont la mort intervient rapidement: durant les 6 premières heures suivant le traitement, l'efficacité démontrée contre les puces est de 95 à 100% sur les animaux traités. Elle atteint 100% en 24 heures.

Durant l'année considérée, les distributeurs ont renoncé à la commercialisation de 69 médicaments vétérinaires. A la fin de l'année, 933 médicaments vétérinaires étaient enregistrés au total auprès de l'OICM.

Par ailleurs, 80 demandes de modification ont été soumises. Ces dernières se répartissent comme suit:

Demandes de modification	
Changement de distributeur	6 préparations
Modification de conditionnement	17 préparations
Changement de dénomination	6 préparations
Changement de fabricant	31 préparations
Changement d'espèce animale	4 préparations
Changement de composition	16 préparations

Expertise

Le collège d'experts en médecine vétérinaire a siégé à 6 reprises. Le tableau ci-dessous donne un aperçu des objets examinés et des décisions d'expertise:

Expertise				
	Appro- bation	Renvois	Refus	Total
Nouvelles demandes avec nouveaux principes actifs ou associations de principes actifs	3	1	2	6
Nouvelles demandes de préparations analogues	7	2	2	11
Reprises en considération	1	-	-	1
Nouvelle espèce animale	2	-	-	2
Modification de la composition	1	-	-	1
Changement de catégorie de vente	2	-	-	2
Nouvelle indication	1	-	-	1
Monitored release				3
Révision de groupes	11	1	-	12
Objets d'ordre général				6

Durant l'exercice sous revue, l'OICM a remanié ses instructions de 1989 intitulées «Préparations vétérinaires contenant des antibiotiques et des produits chimiothérapeutiques destinées à être appliquées par voie intramammaire; instructions sur le testage du mode d'élimination et de la tolérance locale». Cette révision s'est avérée nécessaire pour deux raisons: d'une part, les directives pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires ont été modifiées; d'autre part, l'Office fédéral de la santé publique a fixé les concentrations maximales en valeurs numériques pour de nombreux principes actifs supplémentaires, dont en particulier les antibiotiques.

Collèges d'experts pour la médecine humaine

En 1999, les deux collèges d'experts (collège I et collège II) ont traité au total 450 dossiers (1998 : 468), chacun des deux collèges ayant tenu 12 séances ordinaires au cours de l'exercice sous revue. Le tableau 1 dresse la statistique des demandes par catégorie.

Les demandes les plus importantes ont porté sur 60 (1998 : 48) nouveaux principes actifs (NPA), 91 (78) nouvelles indications (NI), 33 (39) nouvelles formes galéniques (NFG), 14 (8) nouvelles posologies (NP), 22 (25) nouveaux dosages (ND) et 25 (33) nouvelles associations (NA). Parmi les 60 nouveaux principes actifs soumis pour la première fois, 40 ont été approuvés (67 %, 1998 : 73 %), 14 refusés et 6 reportés. Le taux d'approbation a atteint 67 % pour les extensions d'indications, 70 % pour les nouvelles formes galéniques, 92 % pour les nouvelles posologies, 95 % pour les nouveaux dosages et 72 % pour les nouvelles associations. Quant aux conditions MR, 61 % d'entre elles ont pu être levées.

En 1999, l'OICM a enregistré 46 nouveaux principes actifs et préparations radiopharmaceutiques (voir tableau 2). Parmi les innovations intéressantes ou importantes, on citera : deux médicaments contre la grippe au mécanisme d'action innovateur (inhibition de la neuraminidase virale), deux antirhumatismaux non stéroïdiens avec inhibition sélective de l'enzyme COX-2 et, partant, une meilleure tolérance gastro-intestinale, une nouvelle association pour le traitement de la malaria, un antidiabétique oral au mécanisme d'action innovateur, une nouvelle préparation pour le traitement de la sclérose en plaques, un produit pour le traitement d'une maladie

Tableau 1

Catégories de demandes Collège d'experts I	Nombre
NPA	58
NI	88
NFG	19
NP	12
ND	11
NA	11
MR (Monitored Release)	62
Divers (RG 11, PMS 9, RPA 6, ET 4, CL 3, etc.)	24

Catégories de demandes Collège d'experts II	Nombre
NPA	2
Génériques	52
NI	3
NFG	14
NP	2
ND	11
NA	14
MR (Monitored Release)	23
Changement de composition	16
Divers	28

dégénérative de la rétine ainsi qu'une préparation antivirale injectable intra-oculaire au mécanisme d'action innovateur (molécule «antisense»). Pour les maladies rares, on mentionnera un principe actif pour le traitement de la thrombocytémie et un principe actif pour le traitement de la maladie de Gaucher. Enfin, trois anticorps monoclonaux ont été admis respectivement pour le traitement du carcinome mammaire, le traitement de la maladie de Crohn et la prophylaxie des infections virales.

Bonnes pratiques des essais cliniques (BPEC)

Le graphique 1 ainsi que les tableaux 3 et 4 récapitulent les essais notifiés durant les 3 dernières années selon les années, les cantons et les différentes phases d'essai. Comme durant les années précédentes, les essais multicentriques ont à nouveau constitué environ 60% du nombre total d'essais, et les essais de phase III ont à nouveau été majoritaires.

Aussi bien les demandes générales que les annonces de mutation portant sur des essais cliniques déjà notifiés (protocole, modifications, nouvelles approbations de comités d'éthique pour de nouveaux centres d'essais, mises à jour des listes d'investigateurs, annonces d'effets secondaires, fins d'essais) ont à nouveau été très nombreuses.

Médecine

Durant l'année sous revue, l'OICM a mis au point des formules standard à l'intention des comités d'éthique afin d'harmoniser la procédure de communication de la décision. En collaboration avec la Société suisse d'éthique biomédicale (SSEB) et grâce au soutien de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM), les séminaires d'information et de perfectionnement pour les comités d'éthique ont été repris fin 1999. Ils devraient être poursuivis à l'avenir également. Le problème VanTx a déjà été abordé en page 48.

Pharmacovigilance

En 1999, le nombre total des annonces d'effets indésirables de médicaments (EI) enregistrées en Suisse a dépassé pour la première fois la barre des deux mille (2001), ce qui équivaut à une augmentation de 27 % par rapport à 1998, et de 71 % par rapport à 1997. Les instituts universitaires de pharmacologie clinique ont transmis 450 annonces (1998 : 455, -1 %). Les entreprises pharmaceutiques ont produit 982 rapports, ce qui représente une très forte augmentation par rapport à 1998 (+ 55 %). Ces rapports résultent de la publication en automne 1998 d'explications sur le devoir d'information qui incombe aux entreprises. Le CSPV a établi quant à lui 569 annonces (+15 %, les annonces provenant à la fois des entreprises et du CSPV n'étant comptées qu'une seule fois). Ces chiffres ne tiennent pas compte des quelque 400 effets indésirables annoncés dans le cadre d'essais cliniques, qui sont certes enregistrés par le Centre de pharmacovigilance, mais non répertoriés dans la base de données des effets secondaires lorsque la relation de cause à effet est improbable. Le graphique qui suit présente l'évolution de ces dernières années.

La sécurité d'emploi des médicaments et les mesures destinées à limiter les risques se trouvent désormais au chapitre des informations concernant toutes les divisions (voir p. 60).

Tableau 2

Nouveaux principes actifs enregistrés en 1999

Principe actif	Nom de marque	Champ d'application
Système nerveux Amfebutamonum Dolasetronum Entacaponum Glatiramerum Acetas Usan Mirtazapinum Quetiapinum Sibutraminum Zaleplonum	Zyban Anzemet Comtan Copaxone Remeron Seroquel Reductil Sonata	désaccoutumance tabagique anti-émétique maladie de Parkinson sclérose en plaques antidépresseur neuroleptique anorexigène hypnotique
Coeur et circulation Eprosartanum	Teveten	hypertonie
Gastroenterologica Calcii Polycarophilum Rabeprazolum Rantidini Bsmuthi Citras	Fibercon Pariet Pylorid	constipation reflux gastro-oesophagien éradication du Helicobacter pylori dans l'ulcère gastro-duodénal
Reins et solutions de substitution Tolterodini-L-Tartras	Detrusitol	vessie hyperactive
Métabolisme Aceclofenacum Anagrelidum Celecoxibum Exemestanum Imiglucerasum Infliximabum Insulinum Humanum (GT) Insulinum Aspartum Repaglinidum Rofecoxibum Rosiglitazonum Temozolomidum Trastuzumabum	Locomin Agrylin Celebrex Aromasin Cerezyme Remicade Insulin Hoechst Insuman Insulin NovoNordisk NovoRapid NovoNorm Vioxx Avandia Temodal Herceptin	antirhumatismal thrombocytémie inhibiteur sélectif de la COX-2 carcinome mammaire maladie de Gaucher de type I maladie de Crohn diabète sucré diabète sucré antidiabétique oral inhibiteur sélectif de la COX-2 diabète sucré cytostatique carcinome mammaire
Maladies infectieuses Abacavirum Amprenavirum Artemetherum / Lumefantrinum Moxifloxacinum Oseltamivirum Palivizumabum Zanamivirum	Ziagen Agenerase Riamet Avalox Tamiflu Synagis Relenza	infection VIH infection VIH malaria antibiotique virus grippaux de types A et B prophylaxie RSV virus grippaux de types A et B
Gynaecologica Etonogestrelum Mifepristonum	Implanon Mifegyne	contraception hormonale antiprogestatif
Dermatologica Becaplerminum Imiquimodum	Regranex Aldara	traitement des ulcères condylomata acuminata
Ophtalmologica Brinzolamidum Emedastinum Fomivirsenum Verteporfinum	Azopt Emadine Vitravene Visudyne	glaucome conjonctivite allergique infection CMV dégénérescence maculaire due à l'âge
Diagnostica / Radiopharmaceutiques Erbii (169-Er) Citras Rhenii (186-Re) Sulfidum Tetrofosminum Yttrii (90-Y) Citras	Citrate d'Erbium Sulfure de Rhénium Myoview Citrate d'Yttrium	synoviorthèse isotopique synoviorthèse isotopique scintigraphie synoviorthèse isotopique

Medicina

Tableau 3

Notifications	1997		1998		1999	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Phase I	125	27	142	30	85	24
Phase II	77	17	91	19	66	19
Phase III	181	40	164	35	108	31
Phase IIIB	18	4	19	4	32	9
Phase IV	34	8	35	8	32	9
Documents d'application	18	4	17	4	30	8
Total des notifications	453		468		353	
études multicentriques	268	60	273	59	203	57
national	89	20	50	11	50	14
international	179	40	223	48	153	43

Graphique 1

Nombre de notifications

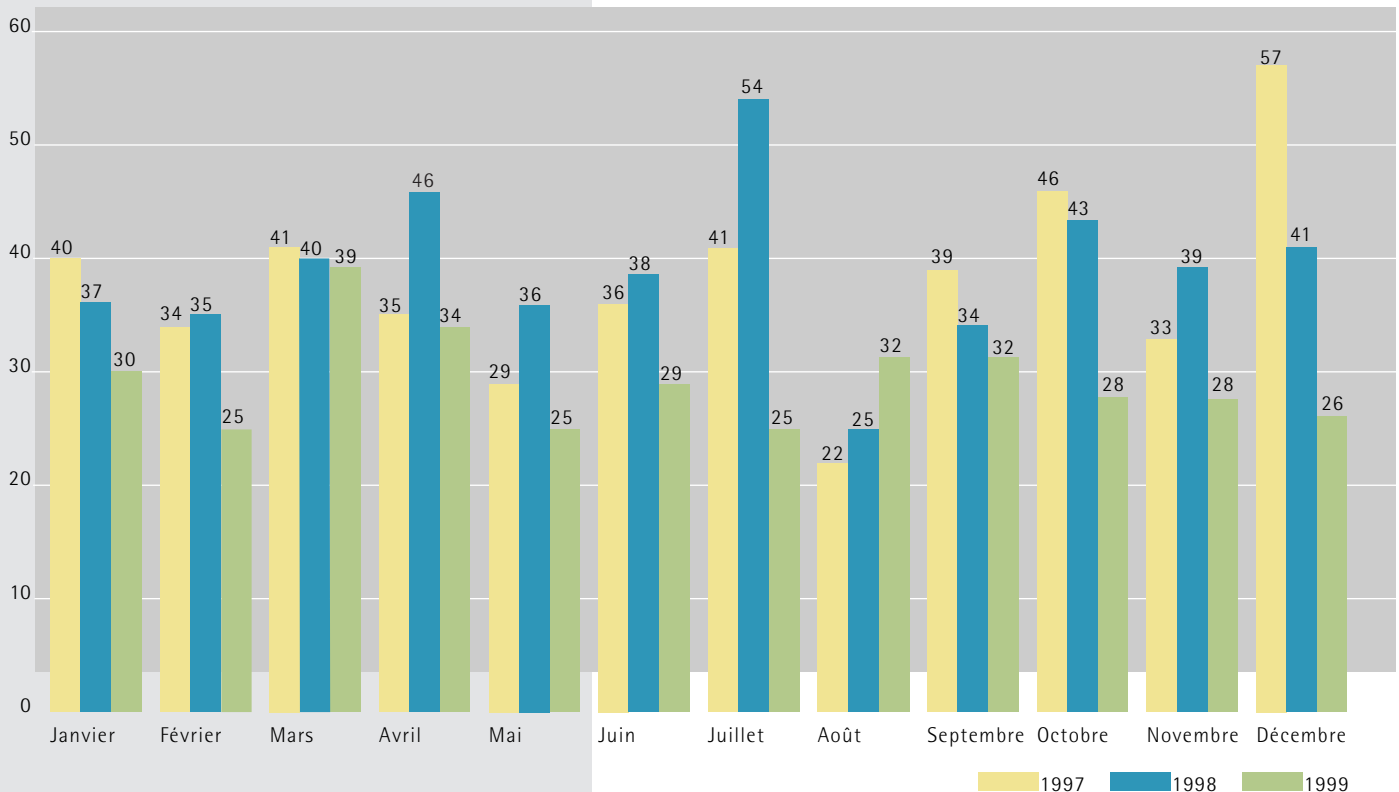


Tableau 4

Etudes cliniques / répartition par canton

Début 1997		Début 1998		Début 1999	
AG	25	AG	31	AG	36
AR	8	AR	9	AR	15
AI	2	AI	6	AI	5
BL	66	BL	75	BL	44
BS	97	BS	107	BS	85
BE	120	BE	115	BE	73
FR	20	FR	9	FR	10
GE	85	GE	49	GE	63
GL	8	GL	7	GL	11
GR	29	GR	20	GR	21
JU	13	JU	8	JU	5
LU	27	LU	25	LU	15
NE	24	NE	12	NE	6
NW	3	NW	3	NW	5
OW	2	OW	5	OW	4
SH	16	SH	10	SH	10
SZ	10	SZ	7	SZ	8
SO	13	SO	15	SO	14
SG	60	SG	47	SG	54
TG	16	TG	11	TG	27
TI	105	TI	91	TI	83
UR	8	UR	7	UR	7
VS	22	VS	15	VS	18
VD	102	VD	78	VD	55
ZG	15	ZG	11	ZG	18
ZH	123	ZH	107	ZH	91

Médecine

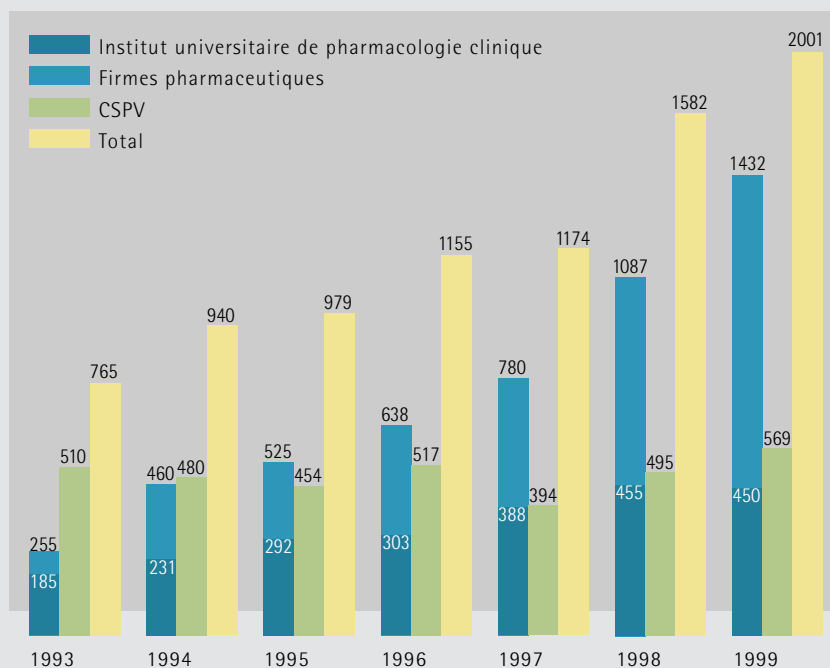
Les annonces d'effets indésirables ne manqueront pas d'augmenter dans le cadre du mandat de surveillance du futur ISPT. En effet, la nouvelle loi sur les produits thérapeutiques accorde une large place à la surveillance exercée par l'ISPT. Il s'agira de gérer les effets indésirables de tous les produits thérapeutiques tombant sous le coup de la responsabilité du nouvel institut (soit les médicaments, produits sanguins et produits immunologiques y compris, ainsi que les dispositifs médicaux). A cet effet, la collaboration avec les services annonçant des effets indésirables doit être redéfinie dans le cadre d'un projet de collaboration avec l'ISPT.

Durant l'exercice sous revue, le Centre de pharmacovigilance s'est donc attelé à cette tâche. En automne, un groupe de travail réunissant des représentants de l'OICM, de l'OFSP, des instituts universitaires de pharmacologie clinique, des instituts collaborant avec eux (comme le Centre suisse d'information toxicologique et le Swiss Teratogen Information Service à Lausanne) et du CSPV a été mis sur pied. Le CSPV a par ailleurs été menacé de fermeture durant le premier semestre de l'année sous revue, car diverses entreprises concernées et surtout la FMH avaient décidé de suspendre leurs contributions. Finalement, l'OICM s'est engagé à verser une contribution transitoire et la FMH a assuré le CSPV de son soutien financier, régularisant ainsi la situation.

Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

En 1999, le Service BPL de l'OICM a inspecté 8 équipements de laboratoire de diverses tailles ; le respect des principes BPL a pu être confirmé dans tous les cas. Sur la base du «Memorandum of Understanding», la Food and Drug Administration américaine a chargé un institut d'effectuer

Pharmacovigilance: Nombre d'annonces d'effets indésirables



un «Study Audit» pour 3 examens de toxicité de reproduction dans une installation d'essai. Cet examen a abouti à la satisfaction de toutes les parties concernées. Sur le plan international, le Service BPL de l'OICM a participé à diverses autres activités: au printemps 1999, des collaborateurs du Service BPL ont participé, soit à titre d'auditeur, soit à titre d'enseignant, à un cours organisé par l'OCDE sur les «Study Audits», à Gardone Riviera (Italie). Durant l'exercice sous revue, le Service BPL a joué le rôle de médiateur entre l'OCDE et l'OMS, dans l'intérêt de l'harmonisation internationale. En effet, l'OMS souhaite jouer un rôle plus actif dans le cadre de son programme de lutte contre les maladies tropicales en participant au développement de médicaments ad hoc. Dans cette optique, l'OMS a eu l'intention de promulguer ses propres directives BPL pour améliorer la qualité et l'acceptation des résultats précliniques obtenus dans des laboratoires de pays en voie de développement. Suite à diverses interventions auprès de la coordinatrice des questions précliniques à l'OMS, il a toutefois été possible de convaincre cette dernière que seule la stricte application des principes de l'OCDE était judicieuse et qu'il convenait d'éviter la multiplication des réglementations BPL. Sous la direction de M. J. Seiler, une conférence scientifique internationale s'est tenue au siège de l'OMS, à Genève, sur les problèmes généraux de l'assurance-qualité des essais précliniques dans les pays en voie de développement. Les recommandations formulées par cette conférence scientifique à l'intention de l'OMS se conformaient finalement aux résultats envisagés: les principes BPL de l'OCDE sont considérés comme le seul standard valable pour les examens réglementaires de sécurité. Mais l'OMS élaborera des guides visant à accroître la qualité des essais précliniques non obligatoirement soumis aux BPL en détaillant les possibilités d'application des principes BPL dans ces cas-là. Le Service BPL de l'OICM participera à ces travaux normatifs. De surcroît, les résultats de la conférence ont incité l'OCDE à soutenir ces efforts et à inscrire dans son programme la collaboration à l'introduction des BPL dans les laboratoires des pays en voie de développement et à la vérification de leur conformité aux BPL.

Les travaux relatifs à l'ordonnance fédérale sur les BPL, auxquels l'OICM avait également participé, ont été achevés dans les délais impartis. Cette ordonnance, qui entrera en vigueur le 1er mars 2000, concrétise l'application des nouveaux principes BPL de l'OCDE.

Division analytique

Evaluation de la documentation

En 1999, la division a évalué 665 documentations analytiques (contre 860 en 1998) dans le cadre des demandes d'enregistrement (nouvelles demandes, demandes de modification de la composition en principe actif et reprises en considération) et d'autres procédures, telles que contrôles subséquents et révisions de groupes de médicaments. 199 documentations (soit 30 %, contre 34 % en 1998) ont été jugées incomplètes ou partiellement insuffisantes. Le tableau 1 présente la statistique des évaluations, ventilée selon les différentes parties de la documentation.

La division a également procédé à de nombreuses expertises dans le cadre des différentes procédures de modification, comme l'illustre le tableau 2. Elle a en outre évalué les documents relatifs à la qualité des préparations soumises à une procédure d'enregistrement rapide. Dans le cadre des révisions de groupes de médicaments, l'évaluation a porté sur les documents relatifs à la qualité de 35 laxatifs de type anthranoïde. Dans 9 cas, l'insuffisance de la documentation a conduit à la radiation de l'enregistrement.

Le domaine Biochimie a évalué les documents concernant la qualité de 10 préparations contenant des principes actifs obtenus par génie génétique. Dans le cadre de la sécurité biologique, le domaine a collaboré activement à la nouvelle décision de l'OICM concernant les EST ainsi qu'aux directives concernant la déclaration des OGM.

En été 1999, la Suisse a découvert des aliments fourragers contenant du kaolin (provenant de mines en Allemagne de l'Ouest) à haute teneur en dioxine (jusqu'à près de 300 pg/g TEQ). L'OICM a donc examiné tous les médicaments enregistrés (116) à usage humain et vétérinaire contenant du kaolin, de la bentonite et autres argiles similaires afin de déterminer la provenance et la qualité de ces matières. Selon les résultats obtenus, la teneur en dioxine était inférieure à < 2pg/g TEQ dans tous les cas. On peut donc en conclure que ces médicaments ne représentent aucun risque à l'utilisation.

Dans le cadre d'une procédure de contrôle subséquent selon l'article 27 du Règlement d'exécution de la CICM, la division a évalué la sécurité biologique de tous les nosodes d'origine humaine contenus dans les médicaments homéopathiques enregistrés auprès de l'OICM. Dans quelques cas, les entreprises concernées ont décidé de supprimer ces nosodes dans leurs préparations.

Tableau 1

Partie de la documentation	Nombre 1999	% des contestations	
		1999	(1998)
concernant la fabrication	390	40	(44)
concernant la microbiologie	161	48	(49)
concernant le contrôle de la qualité	634	27	(26)
concernant la stabilité	555	19	(27)

Tableau 2: Evaluation de la qualité dans les procédures de modification

Demandes expertisées	1999		1998	
	Nombre	% non accepté	Nombre	% non accepté
Modification du fabricant/du site	676	8.5	587	9
Modification de la composition des excipients	170	0	159	3
Modification concernant la qualité (p.ex. spécifications, durée de validité, récipients, méthodes d'analyse)	750	1	636	3

Tableau 3: Analyses officielles

Nombre de médicaments examinés	1999	1998
Total de médicaments examinés	869	890
Médicaments contrôlés dans le cadre de la procédure d'enregistrement	212	200
Médicaments contrôlés, prélevés dans le commerce	516	526
Médicaments contrôlés, prélevés lors d'inspection	13	9
Médicaments contrôlés dans le cadre de la libération des lots (de produits sanguins)	128	155

Tableau 4

Contrôles dans le cadre des analyses officielles (sans libération des lots)	Nombre
Contrôles quant à l'identité (seulement ceux effectués indépendamment du dosage de la teneur)	331
Déterminations quantitatives de principes actifs	1024
Déterminations quantitatives et semi-quantitatives d'excipients	110
Contrôles quant aux produits secondaires et de décomposition des principes actifs	451
Contrôles quant aux contaminations par des substances étrangères, des résidus de solvants, des métaux, des pesticides	66
Contrôles galéniques (désagrégation, friabilité, dimension des particules, unité de poids, etc. sans contrôles quant à la dissolution ou l'effet retard)	655
Contrôles quant à la dissolution ou l'effet retard (contrôles de la dissolution du principe actif chez les formes pharmaceutiques solides à usage oral)	123
Contrôles de la Content Uniformity (uniformité de la teneur)	51
Contrôles d'échantillons de référence	212
Essais de fonctionnement (produits de diagnostic, compte-gouttes, valve de dosage, etc.)	108
Contrôles généraux (pH, densité, osmolarité, LOD, KF, etc.)	1090
Contrôles des endotoxines (LAL)	50

Tableau 5

Contrôles dans le cadre de la libération des lots)	Nombre
Teneur de protéines coagulables	19
Dosage de la thrombine	17
Dosage du facteur VIII	35
Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur de von Willbrand	18
Dosage du facteur IX	22
Test de thrombogénicité	35
Dosage du facteur VII	2
Dosage de l'antithrombine III	3
Dosage de l'inactivateur de C1-estérase	2
Dosage de l'activateur de prékallikréine	35
Hème	31
Titre en immunoglobulines anti-D	8
Teneur en agrégats déterminés par HPLC	38
Titre en hémagglutinines	53
Teneur en protéines totales	115
pH	112
Solubilité	86
Teneur en calcium	9
Teneur en héparine	2
Pools de plasma examinés (OFSP)	706

Contrôle analytique (statistique des analyses et des contestations)

En 1999, nos laboratoires ont analysé 869 médicaments au total. Le tableau 3 indique les procédures au cours desquelles ces contrôles ont eu lieu. Les tableaux 4 et 5 précisent les tests qui ont été effectués lors de ces analyses. Le graphique 1 présente l'évolution du nombre d'analyses effectuées par l'OICM, du nombre de contestations suite à ces analyses ainsi que le nombre de contrôles effectués par des instituts externes (voir dernier chapitre).

Les contrôles (libérations de lots non comprises) ont donné lieu à 51 contestations (6,9 %). Comme le montre le tableau 6, le taux de contestation pour 1999 est nettement supérieur pour les spécialités commercialisées que pour les préparations soumises pour enregistrement. Comme les années précédentes, le nombre des contestations a été nettement plus élevé pour les spécialités non soumises à l'ordonnance médicale que pour les médicaments soumis à l'ordonnance médicale. Les différents motifs de contestations sont répertoriés dans un tableau à part (n°4) à la page 85.

Division analytique

Pour la première fois, la division a examiné en 1999 les médicaments vendus sur internet (15 au total), dont 14 dans le cadre d'une étude réalisée par Interpharma sur la vente en ligne de médicaments. Dans 7 cas, il s'agissait de médicaments enregistrés en Suisse. Aucune différence significative par rapport aux préparations similaires commercialisées en Suisse n'a pu être constatée sur le plan de la qualité pharmaceutique. En revanche, tous les cas laissaient à désirer au niveau de l'emballage (conditionnement uniquement en sachets plastiques pour certains, aucun numéro de lot ni date de péremption pour d'autres) et de la notice d'emballage (soit inexistante, soit différente de la notice approuvée en Suisse), ce qui est très préoccupant du point de vue de la sécurité des médicaments. En ce qui concerne les médicaments non autorisés en Suisse, la division a découvert un somnifère dont la teneur en principe actif (tryptophane) correspondait à la moitié de celle déclarée et un «anabolisant musculaire» contenant le principe actif androstènedione, lequel figure sur la liste internationale des substances dopantes.

Pour 36 produits (1998 : 26), l'OICM a dû ordonner le retrait d'un ou de plusieurs lots. Dans certains cas, la collaboration des autorités compétentes du canton de domicile a été nécessaire. Parmi ces retraits dus à des défauts de qualité, 13 d'entre eux ont été annoncés spontanément à l'OICM par l'entreprise concernée. Le tableau 7 récapitule les motifs justifiant les retraits de lots. Une fois de plus, il est frappant de constater

Graphique 1: Statistique des contestations

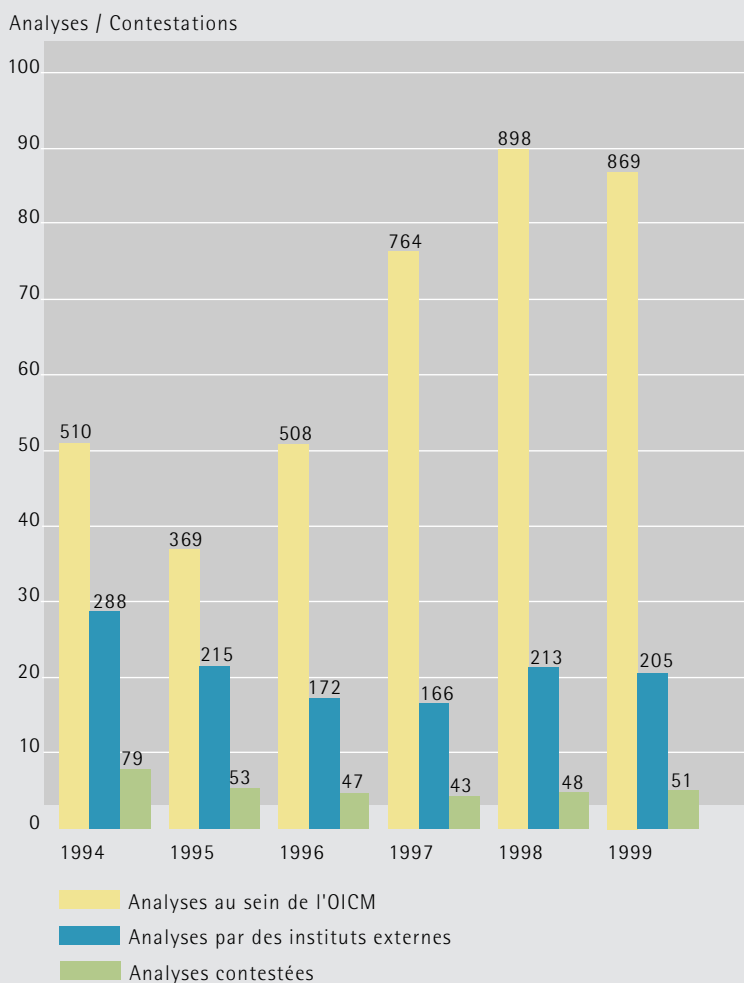


Tableau 6: Contestations

Groupes de préparations	Nombre d'analyses	Contestations		(en % 1998)
		Nombre	en %	
Produits commercialisés	529	43	8.1	(6.7)
Produits présentés pour enregistrement	212	8	3.8	(6.0)
Produits soumis à ordonnance médicale	490	28	5.7	(5.2)
Produits non soumis à ordonnance médicale	251	23	9.2	(9.3)
Total des produits	741	51	6.9	(6.5)

Tableau 7: Retraits de lots

Motifs	Nombre de cas
Défauts galéniques	1
Impuretés de différents genres (y compris contamination par des microorganismes)	8
Teneur trop basse en principe(s) actif(s)/Instabilité	4
Erreur dans les textes d'emballage	7
Mélange de produits différents	3
Réceptacles (y compris dispositifs de dosages)	1
Préparations non enregistrées	12

Tableau 8: Demandes de libération et libérations de lots de produits sanguins 99

	Demandes	Libérations
Préparations à base d'albumine	31	35
Préparations à base de facteurs de coagulation	88	84
Préparations à base d'immunoglobulines Anti-D	8	8
Total	127	127

Tableau 9: Essais interlaboratoires/études collaboratives

Essais interlaboratoires/Etudes collaboratives	But	Organisateur
Contrôle de la verrerie volumétrique	Proficiency Test (PT)	GSASA
Mesures du pH	PT	FIP/LMCS
Test LAL (1)	PT	ACILA / GMN
Test LAL (2)	PT	ACILA / GMN
Mesures par spectrophotométrie UV	PT	SEQM / réseau OMCL
Spectrométrie d'absorption atomique	PT	SEQM / réseau OMCL
Facteur IX, détermination coagulométrique	PT	SEQM / réseau OMCL
Facteur VIII concentré	PT	NIBSC
Calcitonine de saumon	PT / Caractérisation du standard international	OMS
Ciprofloxacine HCl, CLHP	Caractérisation de la substance europ. de référence	SEQM / Ph. Eur.
Qualité de préparation gastrorésistante à base de diclofénac	Surveillance du marché (Europe)	SEQM / réseau OMCL
Qualité de préparation pour usage oral à base de nifédipine à effet non retardé	Surveillance du marché (Europe)	SEQM / réseau OMCL

le nombre élevé de retraits dus à des erreurs dans les textes d'emballage (posologie, date de péremption, délimitation du mode de vente, dispositions d'entreposage, etc.). 12 préparations injectables déclarées comme «solutions protéiques» ont dû être retirées par le distributeur, les laboratoires de l'OICM ayant détecté trois principes actifs non enregistrés auprès de l'OICM, à savoir le phosphate de bétaméthasone, l'acétate de bétaméthasone et la bétaméthasone.

Produits sanguins et libération de lots de produits sanguins

A titre de nouvelle mesure de sécurité et à l'instar de la procédure européenne, il a été requis des entreprises que les pools de plasma utilisés soient contrôlés à partir du 1^{er} juillet quant à l'absence d'ARN du virus de l'hépatite C (HCV) au moyen de la technique d'amplification de l'acide nucléique (NAT). Ce test a été également introduit pour la libération officielle des lots. Un échange précieux d'informations au sujet de la surveillance des produits sanguins stables a été réalisé avec les autorités françaises.

127 lots au total (contre 153 en 1998) ont été libérés pendant l'année de référence. Seul un lot d'un produit de facteur IX n'a pas été libéré du fait de la présence de thrombine dans la préparation. Le tableau 8 montre la répartition des demandes et des libérations pour les trois catégories de produits soumises à l'OICM. Le nombre des demandes de libération de lots a nettement diminué par rapport à l'année précédente (127 demandes contre 152). La totalité des tests effectués lors du contrôle des produits sanguins est récapitulée au tableau 5.

Gestion de la qualité

Pour la troisième année consécutive depuis leur accréditation, nos laboratoires ont encore développé la gestion de la qualité en collaboration avec l'Unité agents thérapeutiques de l'OFSP, en vue de leur fusion au sein du nouvel ISPT. En décembre, la division analytique a passé avec succès la troisième inspection de suivi effectuée par le Service d'accréditation suisse.

Division analytique

Acquisition d'appareils, essais interlaboratoires / études collaboratives, analyses en série

Durant l'année sous revue, trois appareils (un équipement CLHP, un chromatographe à ions et un scanner CCM) ont été achetés et un des équipements de test de dissolution a été modernisé. Il convient en outre de mentionner la mise en réseau informatique (commande des appareils et évaluation des données) de 5 appareils. Désireuse d'une part d'assurer la qualité de ses propres activités de contrôle et, d'autre part, de collaborer avec les laboratoires officiels de contrôle au niveau européen, la division analytique a pris part en 1999 à 12 essais interlaboratoires et études collaboratives au total. Comme l'illustre le tableau 9, les méthodes les plus diverses ont été mises en oeuvre. Parmi les nombreuses analyses en série effectuées dans le cadre du contrôle du marché et destinées notamment à une étude qualitative croisée des préparations commercialisées, il convient de relever les exemples suivants: essai de dissolution du principe actif sur 12 antirhumatismaux oraux à libération prolongée et 16 antirhumatismaux oraux à libération non prolongée.

contenant du diclofénac, qualité de 22 antimycosiques contenant du clotrimazol (solutions et crèmes/onguents), analyse des 11 médicaments chimiothérapeutiques contenant le principe actif ciprofloxacine, dosage de la teneur en iode et en iodure pour 29 désinfectants contenant le principe actif povidone-iodine, analyse de 19 concentrés médicamenteux contenant le principe actif sulfadimidine, analyse des préparations à base de valériane pour déterminer leur teneur en acide valérianique avec une nouvelle méthode CLHP et de 17 thés médicinaux pour déterminer leur teneur en huiles essentielles, qualité de 22 préparations d'insuline, analyse de 17 sirops contre la toux quant à leur teneur en alcool (notamment pour contrôler si les directives sur l'alcool sont appliquées), analyse des médicaments contenant de la L-carnitine pour en contrôler la pureté énantiomérique, et enfin, analyse (en collaboration avec un laboratoire contractuel) des résidus de pesticides dans les préparations à l'huile de foie de morue.

Pharmacopée

Dans le cadre de l'organisation nationale de la Pharmacopée, l'OICM est représenté au sein de la Commission fédérale de la Pharmacopée (CFP) ainsi que dans les groupes d'experts Chimie, Galénique et Produits biologiques. En 1999, l'accent a été mis une fois de plus sur la collaboration de l'Organisation suisse de la Pharmacopée pour la Pharmacopée européenne.

Instituts externes

Durant l'année sous revue, le Département de microbiologie de l'Université de Genève a examiné l'activité microbiologique de 75 antibiotiques. Au total, 85 principes actifs ont été testés et trois médicaments ont fait l'objet d'une contestation. Les Instituts suisses des vitamines à Bâle et à Lausanne ont analysé au total 114 préparations à base de vitamines pour un total de 650 dosages de principes actifs. En ce qui concerne les produits sanguins (libération des lots), le «National Institut for Biological Standards and Control» (NIBSC) en Angleterre a effectué 13 analyses pour le compte de l'OICM (activité de l'anti-D, du facteur VII et de l'antithrombine III).

Contrôle de fabrication

Application des directives d'inspection / groupe de travail TAF-QAM

Les directives d'inspection sont en vigueur depuis le 1^{er} janvier 1999. Afin d'assurer une application uniforme de ces directives, plusieurs documents de base ont été élaborés dans le cadre du groupe de travail «Task Force Quality Management» (TAF-QAM), dont notamment un système uniforme de classification des défauts en matière de BPF et des modèles harmonisés pour l'élaboration de rapports (liste des défauts, rapports d'inspection).

Des ateliers communs destinés aux inspecteurs suisses en matière de BPF constituent un autre élément important permettant d'assurer l'harmonisation de la pratique en matière d'inspection. Durant l'année sous revue, quatre séminaires de formation continue d'une durée de deux jours chacun ont eu lieu concernant les thèmes suivants:

- surveillance en matière de médicaments non stériles;
- technologie des isolateurs;
- techniques de traitement de l'eau;
- validation du nettoyage.

Cet atelier avait pour objectif de favoriser un échange de connaissances et d'expériences qui soit le plus proche possible de la pratique avec la participation d'experts issus des milieux des autorités et de l'industrie. De manière générale, les inspecteurs en matière de BPF qui participent à ces manifestations sont issus des inspectorats régionaux, de l'OICM et de l'OFSP.

Controllo della fabbricazione

Contrôle de fabrication

Révision partielle des directives concernant le commerce de gros

Lors de l'Assemblée de l'UICM du 25 novembre 1999, la demande de révision partielle des directives concernant le commerce gros a été approuvée. Les directives révisées sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2000. Les principales modifications concernent l'introduction du concept de GDP («Good Distribution Practice» ou «bonnes pratiques de distribution [BPD]») reconnu sur le plan international. Concrètement, cela signifie en premier lieu que les dispositions techniques spécifiques des «Directives de l'UE en matière de bonnes pratiques de distribution des médicaments à l'usage humain» (n° 94/C63/03) entrent en vigueur. L'obligation d'introduire un système d'assurance-qualité constitue un élément essentiel de ces directives qui correspond aux exigences de base requises actuellement au niveau international.

Collaboration avec les inspecteurs régionaux

En 1999, le groupe spécialisé en matière d'inspection a pris les décisions de principe suivantes:

- transfert de responsabilité par les distributeurs;
- externalisation de travaux à des entreprises tierces.

La décision de principe concernant les «signatures électroniques» a été mise à jour. Par ailleurs, de nombreux autres thèmes spécifiques ont été traités comme par exemple la problématique Y2K (bogue de l'an 2000) ou l'utilisation de substances ne figurant pas dans une pharmacopée.

Ce groupe spécialisé constitue un forum de discussion efficace, constitué d'inspecteurs en matière de BPF, qui a pour but de discuter de problèmes spécifiques à l'échelon national et de trouver des solutions optimales.

Groupe de travail «Modèles de collaboration entre l'Institut suisse des produits thérapeutiques, les inspectorats régionaux et les cantons»

Le projet de loi sur les produits thérapeutiques (projet LPT) prévoit d'établir l'Institut suisse des produits thérapeutiques (ISPT) comme organe compétent en matière d'octroi d'autorisations pour la fabrication, l'importation, l'exportation et en matière de commerce de gros. Les cantons restent les organes compétents en matière de contrôle du commerce de détail et de remise des produits thérapeutiques. En matière d'inspection, le projet de loi laisse au futur ISPT le soin d'organiser son mode de collaboration avec les cantons par le fait qu'il définit que l'institut peut déléguer aux cantons les inspections qui sont en relation avec les autorisations qu'il a délivrées (projet LPT, articles 57 et 59).

Un groupe de travail composé de représentants des cantons (pharmaciens cantonaux), des inspectorats régionaux et du futur ISPT (OICM et OFSP) a été constitué à la demande de la délégation paritaire et du comité directeur de l'UICM afin de définir le mode futur de collaboration entre les cantons et l'Institut suisse des produits thérapeutiques (ISPT). Ce groupe de travail, dirigé par la division «contrôle de fabrication», a pour mission d'élaborer un modèle optimal de collaboration sur la base du projet de loi sur les produits thérapeutiques.

Accord de reconnaissance mutuel (MRA) avec le Canada

Activités en Suisse

Durant l'année sous revue, le système suisse d'inspection en matière de BPF a été soumis à une évaluation globale menée par nos partenaires contractuels canadiens. D'importants préparatifs ont été effectués avec la participation de tous les services concernés en vue de donner une présentation uniformisée du système suisse.

Un point important a été l'établissement d'une auto-évaluation («self assessment») consolidée au niveau suisse et basée sur une liste canadienne détaillée de questions. Cette évaluation a été élaborée en étroite collaboration avec les inspectorats régionaux, les pharmaciens cantonaux, les divisions de l'OICM et l'OFSP. En septembre 1999, la division du contrôle de fabrication a par ailleurs organisé une séance d'information destinée aux pharmaciens cantonaux, aux inspectorats régionaux et à l'OFSP.

Outre une analyse systématique des bases légales, la procédure d'évaluation comprend l'exécution de visites communes («joint visit»); cela signifie qu'un inspecteur canadien a participé en tant qu'observateur aux inspections régulières suisses en matière de BPF. Au total, dix visites de ce type ont eu lieu, (deux inspections par inspectorat régional et deux inspections menées avec l'OFSP). Les milieux de l'industrie suisse ont en permanence fait preuve d'ouverture d'esprit et se sont montrés prêts à soutenir ce projet, ce qui a été reconnu comme particulièrement positif, en vue d'une conclusion couronnée de succès de la période de mise en confiance.

Activités au Canada

Dans le cadre de la phase de mise en confiance, le système canadien a lui aussi été soumis à une évaluation approfondie par les représentants suisses des autorités concernées. Avant de procéder à deux campagnes d'inspection de 5 semaines au total, les inspecteurs suisses ont évalué systématiquement les documents législatifs et réglementaires canadiens en matière de BPF. Au Canada, les inspections BPF générales sont également effectuées par des bureaux d'inspection régionaux. Jusqu'à la fin 1999, les inspecteurs suisses ont évalué différents services centraux à Ottawa ainsi que quatre des cinq bureaux régionaux. De plus, 7 «joint

Contrôle de fabrication

Certificats délivrés

	1999	1998
Certificats d'exportation	5250	5632
BPF médicaments	591	474
BPF principes actifs	69	79
Commerce de gros de médicaments	3	2
Confirmations de commerce	61	81
Total	5974	6268

Demandes d'inspection et d'information

	1999	1998
Des pays membres de la PIC	28	9
Des Etats-Unis (FDA)	13	13
Inspections menées par l'EMEA	2	4
Du Mexique	1	0
Du Canada	0	1
D'Arabie Saoudite	1	2
Inspections menées sur ordre d'un service cantonal	3	15
Inspections menées sur initiative de l'OICM	3	1
Inspections menées sur initiative de l'entreprise	1	0
Total	52	45

Sur la base des documents présentés, l'OICM a pu répondre à 22 demandes d'information. L'OICM, et en partie également des inspecteurs régionaux ou des pharmaciens cantonaux, ont assisté aux inspections menées par des inspecteurs étrangers issus de l'EMEA, de la FDA, d'Arabie Saoudite et du Mexique.

Demandes d'information aux autorités étrangères

	1999	1998
A l'Australie	1	0
A l'Allemagne	3	1
A l'Angleterre	1	1
Total des demandes déposées	5	2
Rapports obtenus (demandes d'années précédentes incluses)	4	0

Statistique des entreprises

	1999	1998
Fabricants de médicaments		
Fabricants de médicaments prêts à l'emploi dont conditionnement seul	379	389
Fabricants de principes actifs pharmaceutiques	53	50
Fabricants de concentrés médicamenteux	5	5
Fabricants d'aliments médicamenteux	74	76
Entreprises de fabrication et de remplissage des gaz médicinaux	21	22
Commerce de gros de médicaments		
Entreprises de commerce de gros de spécialités pharmaceutiques (distributeurs)	1077	1068
dont celles ayant des médicaments enregistrés auprès de l'OICM	472	479
Entreprises de commerce de gros de spécialités pharmaceutiques (répartiteurs)	255	234
Entreprises de commerce de gros de principes actifs pharmaceutiques	91	90
Laboratoires de service	58	55

visits» ont été effectuées auprès de différentes entreprises canadiennes. Ces inspections ont été assurées par trois différentes équipes d'inspecteurs suisses réunissant des représentants de l'OICM, de l'OFSP et des bureaux régionaux (de la Suisse du Nord-ouest et de la Suisse centrale et orientale). Un rapport intermédiaire exhaustif récapitule les résultats obtenus jusqu'ici. Certaines différences ont été mises en évidence par rapport au système BPF suisse et devront être corrigées après discussion avec nos partenaires canadiens. En janvier et février 2000, une nouvelle campagne d'inspection aura lieu dans les domaines encore non contrôlés. Ensuite, les rapports d'évaluation définitifs seront échangés réciproquement.

Certificat de conformité («certificate of suitability») de la Pharmacopée européenne: Phase pilote d'inspection

La division du contrôle de fabrication participe depuis l'été 1999 avec des inspecteurs de quatre autres pays à une phase pilote organisée par le «European Directorate for the Quality of Medicines» (EDQM) de la Commission européenne de la pharmacopée. Cette phase pilote a pour but d'inspecter des fabricants européens de principes actifs pharmaceutiques au bénéfice d'un certificat de conformité («certificate of suitability») de la Pharmacopée européenne. Ces fabricants se sont déclarés volontaires pour être inspectés par une équipe comprenant deux inspecteurs BPF ainsi qu'un observateur de la Pharmacopée européenne (unité des certificats de conformité). Lors de ces inspections, le contenu du dossier qui a été soumis par le fabricant du principe actif pour l'obtention du certificat de conformité est comparé aux méthodes de fabrication et d'analyses effectivement employées. De plus, les aspects BPF du site inspecté qui sont spécifiques au principe actif du certificat de conformité sont également considérés et évalués. Cette phase pilote se poursuivra en 2000.

Commission spéciale des cantons

Durant l'année sous revue, la Commission spéciale des cantons a tenu une fois séance, tandis que son bureau s'est réuni trois fois. Au cours de l'exercice, la Commission spéciale et son bureau ont notamment traité les sujets suivants:

Loi sur les produits thérapeutiques

Plusieurs séances ont été l'occasion d'informer les membres de la Commission spéciale concernant la loi sur les produits thérapeutiques et de présenter l'état d'avancement de la procédure.

Informations concernant l'OICM

Les membres de la Commission spéciale ont été informés sur les points suivants: travaux menés par l'OICM et les autorités canadiennes d'enregistrement en rapport avec l'accord MRA conclu entre la Suisse et le Canada, mesures concernant les nosodes utilisés dans les spécialités homéopathiques, introduction de réanalyses (Règlement d'exécution de la CICH, art. 24 ter), recherches concernant la présence de dioxine dans le kaolin, distribution de médicaments via Internet et mesures prises contre les risques de confusion entre médicaments.

Commission spéciale pour les questions de délimitation

Durant l'année sous revue, la Commission spéciale pour les questions de délimitation, qui fait office d'organe consultatif de l'OICM, a tenu deux séances.

Modification de la liste C

En 1999, la Commission spéciale pour les questions de délimitation a examiné cinq demandes de changement de catégorie de vente. Azelastin HCl 0.14mg (Allergodil) spray nasal, Levocabastin 0.5mg (Livostin) collyre et spray nasal, Diclofenac Kalium 12.5mg comprimés et les systèmes transdermiques à base de nicotine (Nicotinell) ont été classés en liste C.

Les inhalateurs et sprays nasaux à base de nicotine restent classés en liste B.

Composition de la Commission spéciale

Durant l'année sous revue, les personnes suivantes ont quitté la Commission spéciale: Mme Edith Keiser-Gloor, M. Peter Grundei, M. Peter Schoch et le professeur Heinz Keller. Le Comité directeur de l'UICM a nommé les membres suivants à la Commission spéciale: Mme Rita Pfister, Mme Peggy Schuhmann, M. Sven Inäbnit et M. Mauro Gabella.

Commission paritaire pour les produits radiopharmaceutiques

En 1999, la Commission paritaire pour les médicaments radiopharmaceutiques s'est réunie six fois. Durant l'année sous revue, elle a examiné au total sept nouvelles demandes d'enregistrement, un report, 4 nouvelles informations destinées aux représentants des professions médicales et cinq demandes de modification de la désignation du médicament ou du distributeur. La Commission paritaire a expertisé six des sept nouvelles demandes d'enregistrement et un médicament dont l'enregistrement avait auparavant été reporté. Dans quatre cas, la Commission s'est prononcée pour une admission, dans trois cas pour un refus et dans un cas pour un report. Un préavis a été prononcé pour trois des médicaments approuvés. Comme les années précédentes, de nombreuses autres demandes ne portant que sur certains aspects de préparations déjà enregistrées ou en cours d'enregistrement ont été traitées par voie de correspondance.

Etat des enregistrements

En 1999, onze nouvelles préparations ont été enregistrées, une a été retirée du commerce et les attestations d'enregistrement qui arrivaient à échéance durant l'année sous revue ont pu être prolongées pour les préparations concernées. Au 31 décembre 1999, 71 produits radiopharmaceutiques étaient enregistrés, parmi lesquels:

- 32 trousse de marquage ('kits');
- 24 produits de radiodiagnostic;
- 9 produits radiothérapeutiques;
- 6 générateurs.

En décembre 1999, sept nouvelles demandes d'enregistrement étaient encore en suspens (1998 : 12), dont trois trousse de marquage, un produit de radiodiagnostic et trois produits radiopharmaceutiques.

Nature des médicaments

Trousses de marquage: dans les 32 trousse de marquage enregistrées, les principes actifs sont présents sous forme lyophilisée. Ces préparations ne sont pas radioactives. Elles ne sont marquées au ^{99m}Tc (31 préparations) ou au ^{111}In (1 préparation) que juste avant d'être administrées au patient.

Isotopes: 18 isotopes étaient enregistrés en décembre 1999 ; ils sont énumérés ci-dessous par ordre croissant de leur numéro atomique.

- 14 isotopes se présentent sous forme de préparations marquées prêtes à l'emploi:
 - dans des produits de radiodiagnostic (IT 17.01): ^{18}F , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{127}Xe , ^{131}Xe , ^{201}Tl ;
 - dans des produits radiothérapeutiques (IT 17.02): ^{89}Sr , ^{90}Y , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{169}Er , ^{186}Re .
- 4 isotopes sont présents dans des générateurs (IT 17.03) liés à des colonnes ou sont élués de ces dernières:
 - $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$; $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Notices d'information concernant les médicaments

En 1999, l'OICM a contrôlé 13 notices d'informations destinées aux représentants des professions médicales. Dans 11 des cas, le contrôle a eu lieu dans le cadre d'une nouvelle demande d'enregistrement et dans deux des cas dans le cadre d'une mise à jour. Si l'on tient compte des contrôles de textes hérités de l'année 1998, seize informations professionnelles ont pu au total être approuvées, dont 11 concernaient des préparations enregistrées pour la première fois en 1999

Adaptation des directives d'enregistrement

L'adaptation des directives d'enregistrement existantes à l'ordonnance sur la radioprotection du 22 juin 1994 et aux lignes directrices européennes concernant les produits radiopharmaceutiques a pu être achevée en 1999. Le projet de texte désormais existant a pu ainsi être mis en consultation auprès de l'OFS et des divisions de l'OICM au début de l'an 2000.

Commission spéciale pour le contrôle de fabrication

Il n'a pas été nécessaire d'organiser de séance en 1999. Le Comité directeur de l'UICM a nommé M. Christian Robert, pharmacien cantonal genevois, comme vice-président de la Commission spéciale pour le contrôle de fabrication. Il remplace M. Pierfranco Livio, pharmacien cantonal tessinois.

Commission spéciale pour les produits vétérinaires

Au cours de l'année sous revue, la Commission spéciale pour les produits vétérinaires s'est réunie deux fois. Dans le groupe des stimulateurs de performance utilisés chez les animaux de rente, elle a traité la demande d'autorisation pour un coccidiostatique destiné aux poulets d'engraissement de même que les demandes pour deux compléments nutritifs d'affouragement destinés aux animaux de rente et dont le principe de base est une culture bactérienne (agents probiotiques). La Commission a en outre discuté des projets de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) concernant la révision de l'ordonnance sur les substances étrangères et les composants. Cette ordonnance définit entre autres les valeurs de tolérance et les valeurs limites applicables aux substances pharmacologiquement actives présentes dans les aliments d'origine animale.