

COMMISSION DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

COM(91) 39 final

Bruxelles, le 15 février 1991

RAPPORT DE LA COMMISSION AU CONSEIL SUR LES ACTIVITES DU COMITE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

I. INTRODUCTION

1. Objet du rapport

La Commission a récemment présenté ses propositions pour le système futur de libre circulation des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) dans la Communauté⁽¹⁾, accompagnées d'un volumineux exposé des motifs qui indique le contexte dans lequel ces propositions ont été élaborées. Les objectifs du système futur seront mieux atteints par une approche nuancée mettant en oeuvre deux procédures : l'une décentralisée, l'autre centralisée. Ces procédures ont été élaborées sur la base de l'expérience acquise avec les procédures communautaires existantes, à savoir la procédure "multi-Etats" et la procédure "de concertation". Le présent rapport est l'occasion de présenter l'expérience acquise et les résultats obtenus avec les procédures actuelles applicables aux médicaments à usage humain et d'examiner les propositions du système futur à la lumière de ces éléments.

En application du premier paragraphe de l'article 15 de la directive du Conseil 75/319/CEE⁽²⁾, ce document rend également compte de la procédure prévue au chapitre III de ladite directive (procédure multi-Etats) et de ses effets sur l'évolution des échanges intracommunautaires, mettant ainsi à jour les rapports précédents⁽³⁾.

(1) COM(90) 283 du 14.11.1990

(2) Afin de faciliter la lecture du présent rapport, les textes de la réglementation pharmaceutique citée sont récapitulés par ordre chronologique à l'annexe 1.

(3) COM(79) 59 du 22.2.1979;
COM(80) 149 du 31.3.1980;
COM(81) 363 du 13.7.1981;
COM(82) 787 du 3.12.1982;
COM(84) 437 du 3.12.1984, (exposé des motifs);
COM(88) 143 du 22.3.1988.

La première procédure communautaire de coordination des décisions nationales concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché, qui a été mise en place par la directive 75/319/CEE, a été exposée en détail dans le rapport au Conseil de 1988 cité plus haut. Cette première procédure a cessé de fonctionner lorsque la nouvelle procédure "multi-Etats" est entrée en vigueur, vers la fin de l'année 1986. Toutefois, étant donné les similitudes entre ces deux procédures, il est intéressant d'en comparer les résultats.

Le 1er juillet 1987, la directive 87/22/CEE a introduit une autre procédure communautaire, dite de "concertation". Cette dernière procédure diffère fondamentalement de la procédure "multi-Etats", en ce sens qu'elle s'applique avant que n'intervienne toute décision nationale concernant les médicaments de haute technologie, en particulier ceux issus de la biotechnologie. Bien qu'elle ne soit en vigueur que depuis quelques années, on peut déjà donner un aperçu de son fonctionnement.

2. Contenu du rapport

Le présent rapport de la Commission au Conseil a trait à l'ensemble des activités du Comité des spécialités pharmaceutiques et de ses groupes de travail et présente le fonctionnement des deux procédures communautaires (multi-Etats et de concertation) de coordination des autorisations nationales de mise sur le marché des médicaments à usage humain instituées par le droit communautaire, ainsi que les progrès intervenus dans le domaine de la pharmacovigilance et de l'harmonisation internationale.

Conformément à la mission qui lui a été attribuée par la directive 75/319/CEE, le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) émet un avis précisant si un médicament satisfait aux exigences définies par la directive 65/65/CEE. Ses activités ne sont donc pas limitées aux nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché, mais incluent également les exigences scientifiques et administratives appropriées pour l'élaboration des demandes d'autorisation de mise sur le marché. Une grande partie de ce travail est accomplie par le CSP, par le biais de ses groupes de travail et de ses groupes d'experts qui fournissent une aide inestimable au Comité et à la Commission.

Le rôle du CSP ne se limite pas à la décision d'accorder ou de refuser une autorisation de mise sur le marché. Le Comité garde un oeil attentif sur les médicaments mis sur le marché et s'emploie en permanence à contrôler leur sécurité et leur efficacité, ainsi que toute modification dans le profil des effets secondaires. Cette dernière activité, dénommée pharmacovigilance, s'est progressivement développée et un certain nombre de nouvelles procédures ont été adoptés.

Du fait de sa compétence dans ce domaine, le CSP a également assisté la Commission dans les discussions internationales concernant les exigences techniques applicables aux médicaments, dans l'échange des connaissances scientifiques et dans ses efforts en vue de l'harmonisation internationale des exigences d'essai de médicaments.

Chacun de ces aspects sera étudié, afin de rendre compte du large éventail d'activités du Comité.

II. ACTIVITES DU COMITE

1. Composition du Comité

- 1.1 Conformément à son règlement intérieur (III/492/77), le Comité des spécialités pharmaceutiques est composé d'un représentant de chaque Etat membre et d'un représentant de la Commission. Un suppléant est désigné pour chacun des représentants. La liste des membres actuels du CSP figure en annexe 2.
- 1.2 Le Comité élit son président parmi ses membres, à la majorité absolue et au scrutin secret. Le mandat du président est de trois ans, renouvelable une seule fois. M. Teljgeler a accompli deux mandats successifs jusqu'en septembre 1988. Le professeur D. Poggiolini a ensuite été élu et occupe actuellement la fonction de président.
- 1.3 Deux vice-présidents sont désignés, l'un élu par le Comité et l'autre nommé par la Commission. Le professeur J.M. Alexandre a été élu vice-président en mai 1989; M. Fernand Sauer est le vice-président représentant la Commission.

2. Communication et Information

2.1 Les travaux du CSP jouent un rôle clef dans l'application des directives pharmaceutiques communautaires. Les avis du CSP sur un ensemble de questions sont également d'un intérêt et d'une importance considérables pour l'industrie pharmaceutique. Etant donné le volume des informations produites, les services de la Commission ont rassemblés les textes pertinents et les ont publiés dans une série intitulée "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne"⁽⁴⁾. Editée pour la première fois en janvier 1989, cette série sera progressivement mise à jour et complétée, en accord avec la politique de transparence du Comité.

* Le volume I de cette série contient la réglementation communautaire obligatoire concernant les médicaments à usage humain. Numéro de catalogue CB-55-89-706-FR-C.

* Le volume II est l'avis aux demandeurs, qui remplace la version publiée en 1986. Numéro de catalogue CB-55-89-293-FR-C.

* Le volume III contient les notes explicatives techniques concernant la qualité, y compris les essais biotechnologiques et pharmacotoxicologiques ainsi que les études cliniques. Numéro de catalogue CB-55-89-843-FR-C.

* Le volume IV est le guide des bonnes pratiques de fabrication. Numéro de catalogue CB-55-89-722-FR-C.

Il existe également un volume V qui porte exclusivement sur les médicaments vétérinaires.

(4) "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne", disponible à l'Office des Publications officielles des Communautés européennes, 2 rue Mercier, L-2985 Luxembourg

3. Dossier de demande standard

3.1 Très tôt, le CSP a mis en évidence la nécessité de garantir une base commune d'information en tant que préalable à la prise de décisions harmonisées concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché, et assurant également la simplification et la transparence du processus de soumission des demandes. C'est ainsi qu'un document connu sous le nom d'"Avis aux demandeurs" a été publié en 1986. Depuis cette date, ce texte a été largement révisé et complété. La version révisée a été publiée en janvier 1989 et contient des informations détaillées concernant la constitution du dossier de demande ainsi que la préparation des rapports d'experts, dont l'importance et l'utilité sont mises en évidence.

3.2 Cet avis aux demandeurs a été élaboré par un groupe ad hoc d'experts nationaux spécialisés dans les questions de réglementation. Lors de la préparation de ce document, un certain nombre de points importants offrant matière à réflexion sont apparus. Le groupe a donc été constitué officiellement le 24 mai 1989 sous le nom de Groupe de travail opérationnel du CSP. M. Teijgeler (président du CSP de 1983 à 1988) en a été nommé président.

Ce groupe de travail s'occupe des exigences pratiques et administratives applicables aux demandes d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que d'autres problèmes de réglementation. Ainsi, le groupe prépare actuellement une partie administrative harmonisée (partie IA) du dossier de demande qui pourra être utilisé dans tous les Etats membres, ainsi que des aspects administratifs généraux.

Ce groupe de travail élaborera la troisième édition de l'"Avis aux demandeurs", parallèlement à l'examen des propositions de la Commission par le Conseil et le Parlement, prévu pour 1991; toutefois, la version actuelle de l'Avis aux demandeurs restera en vigueur jusqu'en 1992.

4. Harmonisation des exigences scientifiques

- 4.1 La directive du Conseil 75/318/CEE modifiée définit les règles relatives aux normes et protocoles analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments. Depuis sa mise en place, le CSP accorde une grande importance à l'élaboration de notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.
- 4.2 Ces notes explicatives ont un double objectif. Tout d'abord, elles visent à fournir une base permettant d'harmoniser la manière dont les Etats membres interprètent et appliquent les exigences détaillées concernant la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité, prévues par les directives communautaires. En second lieu, elles ont pour objet de faciliter l'élaboration de demandes d'autorisation de mise sur le marché qui soient reconnues par les douze Etats membres.
- 4.3 La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne, volume III (voir paragraphe 2.1 ci-dessus) contient les notes explicatives publiées jusqu'en janvier 1989. Une liste des notes explicatives adoptées ou préparées depuis lors figure en annexe 3 et sera publiée en addendum au volume III de la série "La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne".

5. Groupes de travail

- 5.1 Dès le début de son activité, le CSP a ressenti le besoin de se faire assister par des spécialistes dans une série de domaines scientifiques. Un certain nombre de groupes de travail ont donc été mis en place (Efficacité et Sécurité en 1977, Qualité en 1985, Pharmacovigilance et Opérationnel en 1989). Ces groupes de travail qui font partie intrinsèque du CSP aident le Comité à formuler des avis scientifiques sur les demandes qui lui parviennent par le biais des procédures communautaires.

- 5.2 En 1985 également, la Commission a institué un groupe de travail sur la biotechnologie dont la double tâche est d'aider la Commission à élaborer les exigences techniques applicables à la directive "biotechnologie" (voir annexe 1) et, rôle de plus en plus important, de préparer les discussions permettant au CSP d'émettre un avis sur les demandes concernant les produits issus de la biotechnologie.
- 5.3 Avec l'augmentation du nombre et, de fait, de la complexité des demandes, les structures des groupes de travail se sont adaptées grâce à un fonctionnement souple, réceptif et sélectif. Cela implique une coopération des groupes de travail sur des problèmes précis, différents experts étant convoqués à des réunions ad hoc d'experts ou des spécialistes invités à participer à un groupe de travail pour une discussion particulière. Un exemple récent est la réunion spéciale d'experts sur les médicaments contre le SIDA, qui s'est tenue le 6 juin 1990.
- 5.4 La convocation d'experts de diverses disciplines fait désormais partie intégrante des activités du CSP et de ses groupes de travail, étant donné la nécessité de mettre en commun et de conjuguer les compétences afin d'obtenir une évaluation globale du rapport bénéfice/risque. Le succès de cette structure souple, qui sera encore développée, signifie que le CSP sera bien placé pour traiter la vaste gamme des demandes et assurer la transition entre les activités d'aujourd'hui et le futur système.
- 5.5 Cette souplesse dans la structure des groupes de travail permet également à un grand nombre d'experts européens d'apporter leur contribution au système. A l'heure actuelle, plusieurs centaines d'experts peuvent être consultés par le CSP et les listes des experts disponibles au niveau national sont mises à jour en permanence. Les principaux domaines d'activité scientifique se répartissent comme suit :

- * **Efficacité** : sous la houlette de son président, le professeur J.M. Alexandre, le groupe de travail Efficacité s'est penché à la fois sur des questions d'ordre général et sur des sujets d'intérêt thérapeutique particulier. Ce groupe est à l'origine d'une note explicative très importante, les "Bonnes Pratiques Cliniques (111/3976/89)" achevée en juillet 1990. Entre 1988 et octobre 1990, le groupe de travail s'est réuni huit fois; un groupe de rédaction s'est réuni quatre fois. Des experts spéciaux ont été cooptés pour des notes explicatives sur les médicaments anti-cancéreux (de l'EORTC), les médicaments radiopharmaceutiques et la biodisponibilité.
- * **Opérationnel** : comme indiqué plus haut (voir paragraphe 3.2 du présent chapitre), ce groupe de travail est présidé par M. C.A. Teijgeler.
- * **Pharmacovigilance** : sous la présidence du professeur Royer, ce groupe de travail, créé récemment, élabore des méthodes harmonisées pour le contrôle et la collecte des informations concernant les effets indésirables. Outre ses 11 réunions, le groupe de travail a coopéré avec l'Organisation Mondiale de la Santé pour le programme International de pharmacovigilance.
- * **Qualité** : sous la direction de son président, M. A.C. Cartwright, le groupe de travail Qualité est parvenu à résoudre un grand nombre de problèmes délicats. Ce groupe de travail a collaboré tour à tour avec les groupes de travail Efficacité, Sécurité et Biotechnologie sur une série de notes explicatives et de problèmes précis. Au cours des deux dernières années, il y a eu 11 réunions plénières du groupe de travail et 5 réunions de groupes ad hoc; par ailleurs, deux groupes de rédaction, c'est-à-dire Médicaments radiopharmaceutiques (M. K. Kristensen) et Plantes médicinales (Prof. Hefendehl) se sont réunis à plusieurs reprises.
- * **Sécurité** : sous la présidence du Prof. R. Bass, le groupe de travail Sécurité a examiné une gamme variée de sujets. Parallèlement à ses travaux sur les notes explicatives, le groupe a également étudié la toxicologie d'une série de substances. Le groupe de travail s'est réuni à 7 occasions, a consulté des experts extérieurs sur l'immunotoxicité et la toxicité de la reproduction et a convoqué trois groupes de rédaction sur des thèmes sélectionnés.

5.6 Par ailleurs, le Conseil a délégué à la Commission, avec effet au premier juillet 1987, le pouvoir de modifier l'annexe de la directive 75/318/CEE qui contient les exigences légales pour la réalisation des essais analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques. Suite à l'adoption des "directives d'extension" prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments immunologiques consistant en vaccins, toxines ou sérums et allergènes, pour les médicaments radiopharmaceutiques et pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humain, il est nécessaire de modifier l'annexe technique à la directive 75/318/CEE relative aux normes et protocoles analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques concernant les essais de médicaments.

Le CSP et ses groupes de travail ont aidé la Commission à élaborer les révisions appropriées afin de tenir compte du progrès scientifique. Neuf groupes ad hoc de rédaction composés d'experts de diverses disciplines, et portant sur les produits immunologiques, les vaccins en général et le vaccin contre la grippe en particulier ont étudié les révisions en question qui seront examinées en 1991 par le Comité pour l'adaptation au progrès technique des directives.

III. PROCEDURE MULTI-ETATS

1. Principes de la procédure multi-Etats

- 1.1 Les dispositions réglementaires régissant la procédure multi-Etats sont définies au chapitre III de la directive 75/319/CEE, telle qu'elle a été modifiée par la directive 83/570/CEE. Une explication détaillée de cette procédure multi-Etats est fournie dans l'Avis aux demandeurs.
- 1.2 Le principal objectif de la procédure multi-Etats est de faciliter à toute personne qui a déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'un des Etats membres l'obtention d'autres autorisations de mise sur le marché pour la spécialité en cause, dans au moins deux autres Etats membres. L'abaissement du nombre des Etats membres concernés de 5 à 2 est une des modifications introduites dans la nouvelle procédure (entrée en vigueur le premier octobre 1986).
- 1.3 Le principe qui est à la base de la procédure multi-Etats est qu'un médicament fabriqué et commercialisé dans un Etat membre selon des dispositions harmonisées doit être autorisé dans un autre Etat membre, en tenant dûment compte de l'autorisation initiale, sauf dans les cas exceptionnels qui sont soumis au Comité des spécialités pharmaceutiques. A ce propos, il est rappelé que l'avis du CSP n'est requis que pour les cas exceptionnels.
- 1.4 Sur la base de la même documentation et après avoir tenu dûment compte de l'autorisation de mise sur le marché accordée par le premier Etat membre, les autorités des Etats membres auxquels est adressée une demande ont 120 jours pour accorder l'autorisation valable sur leur marché ou pour formuler des objections motivées.

1.5 Lorsqu'une ou plusieurs objections sont formulées, l'affaire est soumise au CSP qui examine les raisons de ces objections et toute déclaration écrite ou orale présentée par le demandeur, avant d'émettre son avis.

1.6 Cet avis qui n'est pas juridiquement contraignant est adressé aux Etats membres et au demandeur. A partir de la date d'émission de cet avis, les Etats membres disposent d'un délai de 60 jours pour décider de la suite à donner à l'avis du Comité et informer le CSP de leur décision.

2. Fonctionnement de la procédure multi-Etats

2.1 Pour examiner le fonctionnement de la procédure multi-Etats, il est utile d'identifier les étapes clefs qui ponctuent cette procédure (les chiffres indiqués pour chaque étape correspondent à la période allant jusqu'à fin octobre 1990).

1ère étape : la firme demanderesse notifie son intention d'entamer une procédure multi-Etats ...142 demandes (sur ce total, 3 demandes ont été retirées car le demandeur ne satisfaisait pas aux exigences de l'article 9 de la directive 83/570/CEE, et deux autres parce que des effets secondaires graves ont été mis en évidence).

2ème étape : les Etats membres concernés accusent réception d'une demande valable et la période de 120 jours prévue à l'article 9 de la directive 75/319/CEE est déclenchée par l'envoi d'un télex adressé par la Commission aux Etats membres ...122 demandes.

3ème étape : un Etat membre tient dûment compte de la première autorisation et autorise la spécialité ...aucune demande!
c'est-à-dire 0 % des demandes

OU

émet des objections motivées dans la période de 120 jours prévue par la directive ...122 demandes, c'est-à-dire 100 %.

4ème étape : le CSP émet un avis sur les demandes qui lui ont été soumises ...92 demandes.

5ème étape : tous les Etats membres concernés notifient la suite qu'ils ont donnée à l'avis du Comitéprocédures complètes, c'est-à-dire pour lesquelles tous les Etats membres concernés ont notifié leur décision, 45 demandes.

2.2 Jusqu'à la fin de l'année 1990, la procédure multi-Etats s'est avérée bien plus populaire que la procédure précédente, puisque 142 demandes ont été déposées en 4 ans par rapport à 41 demandes en 8 ans.

Le graphique suivant indique le nombre de procédures multi-Etats entamées chaque année (en tenant compte du début de la période de 120 jours), par période de 4 mois :

	1986			1987				1988				1989				1990		
TRIM*	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3
	1	1	1	8	6	7	6	5	6	8	11	7	10	13	9	7	7	6

* TRIM = trimestre

2.3 Ces 142 procédures correspondent à un total de 738 demandes nationales. Ainsi, la procédure multi-Etats concerne en moyenne un peu plus de 5 (5,20) pays destinataires. Cela est intéressant, car une des améliorations souhaitées et effectivement introduites par la nouvelle procédure multi-Etats (directive 83/570/CEE) était de ramener de 5 à 2 le seuil minimum d'Etats concernés. On pourrait donc suggérer que l'avantage qu'il y avait à réduire ce nombre était plus psychologique que réel!

Sur ces 142 demandes, 52 % s'adressaient à plus de 5 Etats membres, tandis que 18 % seulement concernaient 2 Etats membres. La répartition est la suivante :

Nombre de pays concernés par les demandes

Nombre de pays concernés :	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nombre de demandes :	25	26	16	12	15	11	16	12	9

2.4 Le rôle de l'Etat membre délivrant l'autorisation initiale dans la procédure multi-Etats a été assumé en majorité par deux Etats membres, le Royaume-Uni et la France. La préférence pour ces Etats membres s'observait également dans la procédure précédente.

Si tous les Etats membres sont concernés par la procédure multi-Etats, l'Allemagne en est de loin le plus fréquent destinataire. Cela peut s'expliquer par les retards qui affectent couramment les demandes en Allemagne.

Ancienne procédure du CSP (directive 75/319/CEE), 1978-1986

	BE	DK	DE	GR	ES	FR	IR	IT	LX	NL	UK	Total
Pays d'origine	5	7	5	-	-	7	1	-	-	-	16	41
Pays destinataire	33	26	25	12	-	15	24	28	37	35	18	253

Procédure multi-Etats (directive 83/570/CEE), 1986-octobre 1990

	BE	DK	DE	GR	ES	FR	IR	IT	LX	NL	UK	Total
Pays d'origine	7	13	11	-	-	34	14	9	-	11	43	142
Pays destinataire	78	54	102	66	70	49	49	79	74	68	49	738

- 2.5 En vertu des clauses de l'acte d'adhésion, le Portugal a jusqu'au premier janvier 1991 pour transposer les directives du Conseil 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 78/25/CEE et 83/570/CEE.

Néanmoins, les autorités portugaises ont fait savoir qu'elles accepteraient les demandes nationales présentées suivant le format communautaire standard (cf. Avis aux demandeurs).

3. Résultats de la procédure

- 3.1 Les résultats concrets de la procédure multi-Etats ne correspondent pas à l'esprit de la directive qui lui a donné le jour, dans la mesure où l'avis du CSP a été requis pour toutes les demandes multi-Etats sans exception, bien que la clause de sauvegarde n'ait été prévue que pour les cas exceptionnels.

3.2 La fréquence à laquelle les Etats membres émettent des objections permet de mesurer jusqu'à quel point ils tiennent dûment compte de l'autorisation initiale. Les Etats membres concernés peuvent être classés sur une échelle mobile. Avec un tel classement, le Luxembourg apparaît comme l'Etat membre qui tient le plus systématiquement "dûment compte" de l'autorisation initiale, c'est à-dire que dans tous les cas, la première autorisation a été acceptée (à moins que le Comité n'ait subséquentement émis un avis défavorable). A l'autre extrême, l'Italie a émis des objections motivées pour 93 % des demandes, tandis que les Pays-Bas ont émis des objections motivées pour 92 % des demandes reçues.

	BE	DK	DE	GR	ES	FR	IR	IT	LX	NL	UK
Fréquence des objections systématiques (%)	88	83	85	48	67	74	55	93	0	92	86

3.3 A l'initiative de son président, le CSP a adopté en mars 1989 un programme visant à améliorer l'efficacité de ses procédures. Un certain nombre de nouveautés ont été introduites dans le cadre de ce programme.

- a) En février 1988, les demandeurs ont été invités à présenter leur réponse écrite unique aux objections 30 jours ouvrables avant que la demande soit examinée par le CSP.
- b) En avril 1988, le CSP a institué une réunion informelle des rapporteurs des Etats membres concernés qui examinent les objections émises et les réponses reçues, avant la réunion formelle du CSP.
- c) En mai 1989, le CSP Joint, pour tous les avis favorables, un résumé des caractéristiques du produit (établi conformément à l'article 4a de la directive 65/65/CEE).
- d) En novembre 1989, le rôle du "rapporteur" (III/3479/89) dans la procédure multi-Etats a été précisé.

Grâce à ces améliorations et aux échanges réguliers entre les Etats membres, les objections sont plus facilement levées.

Cependant, le problème fondamental subsiste, à savoir que chaque demande multi-Etats fait systématiquement l'objet d'objections et doit être examinée au niveau central, à Bruxelles. Le système n'a manifestement pas été conçu ni doté de suffisamment de ressources pour faire face à une telle charge de travail.

- 3.4 Jusqu'au mois d'octobre 1990 inclus, le CSP a émis 92 avis concernant des demandes multi-Etats. Sur ce total, 83 ont été favorables (selon une majorité simple). Cependant, ce chiffre n'a qu'une valeur indicative car pour un grand nombre de ces avis, un ou plusieurs Etats membres ont en fait exprimé un avis divergent.

Sur ces 92 avis,

- * 61 ont été unanimement favorables (28 sur 41 dans l'ancienne procédure),
- * pour 14 avis favorables et 4 avis défavorables, un seul Etat membre a exprimé un avis divergent,
- * pour 3 avis favorables et 3 avis défavorables, deux Etats membres ont exprimé un avis divergent,
- * pour 3 avis favorables, trois Etats membres ont exprimé un avis divergent,
- * pour 2 avis favorables, quatre Etats membres ont exprimé un avis divergent.

- 3.5 Lorsqu'un Etat membre exprime un avis divergent, les raisons de son attitude sont précisées dans l'avis qui suggère également la mesure corrective qui pourrait être prise par le demandeur. Cependant, dans la mesure où la procédure multi-Etats ne prévoit pas de mécanisme d'appel, une fois que l'avis est émis, toute autre information fournie ou tout autre appel sont traités au niveau national conformément aux seules dispositions nationales. Néanmoins, le CSP suit attentivement l'issue des décisions finales, jusqu'à ce que tous les Etats membres concernés aient dûment notifié le Comité.

3.6 Le fait que les questions restant en suspens doivent être résolues par les procédures nationales pose de sérieux problèmes :

L'article 14.3 de la directive 75/319/CEE modifiée prévoit que les Etats membres informent le Comité de la suite qu'ils ont décidé de donner aux avis du Comité. Malheureusement, des délais considérablement plus longs que les soixante jours prévus ont été constatés. Une partie du retard provient naturellement du fait que le demandeur ne parvient pas à fournir les données manquantes de manière efficace. Le tableau suivant illustre l'importance des délais observés :

Nombre de mois écoulés depuis l'émission de l'avis	Nombre de procédures	Nombre total de pays concernés	Nombre de pays qui ne sont pas parvenus à une décision
46	1	7	1
39	1	8	1
38	1	10	1
35	2	10	3
31	2	16	2
27	2	15	2
21	3	21	5
18	1	10	4
16	3	13	5
14	1	6	1
12	3	17	4
10	2	14	4
9	5	26	10
7	2	12	4
6	1	5	3

En outre, les décisions, qui sont prises indépendamment les unes des autres, aboutissent inévitablement à des résultats différents et donnent lieu à différentes autorisations dans les Etats membres.

C'est la raison pour laquelle le CSP s'est attaché à élaborer une note explicative sur le contenu du résumé des caractéristiques du produit, afin que des informations harmonisées puissent être mises à disposition dans l'ensemble de la Communauté. Les travaux relatifs à cette note explicative progressent et un projet est prévu pour le début de l'année 1991.

4. Auditions

- 4.1 Dans le cadre des améliorations introduites par la procédure multi-Etats, les demandeurs ont désormais la possibilité de présenter des explications écrites et orales (article 14 de la directive 83/570/CEE). Une firme peut par conséquent présenter une audition lorsqu'un ou plusieurs Etats membres ont émis des objections motivées dans le cadre de la procédure multi-Etats, ou lorsqu'un ou plusieurs Etats membres ont accordé une autorisation de mise sur le marché alors qu'un ou plusieurs autres Etats membres l'ont refusée et que la question a été soumise au CSP.
- 4.2 Bien entendu, la procédure de concertation prévoit également des auditions avec les firmes demanderesses. En fait, des discussions informelles ont aussi lieu avec des groupes de travail d'experts pour les demandes de concertation.
- 4.3 Les firmes peuvent également être invitées à présenter une audition pour les questions de "pharmacovigilance" (voir chapitre IV).

4.4 Bien qu'il n'y ait pas de règles de procédure formelles concernant le déroulement des auditions, le CSP formule les conseils suivants :

- Le demandeur doit se mettre en rapport avec l'Etat membre/rapporteur lorsqu'une audition est nécessaire. L'audition doit être axée sur les questions qui n'ont pas été résolues lors des présentations écrites antérieures.
- Sans pour autant fixer une limite de temps officielle, le CSP considère qu'il n'est normalement pas nécessaire de prévoir plus d'une demi-heure d'audition, dans la mesure où cette dernière est destinée à permettre l'éclaircissement des points non résolus grâce aux questions posées par les membres du CSP.
- Tous les documents à utiliser au cours d'une audition devront être distribués aux membres du CSP 30 jours ouvrables avant la réunion. En effet, les études ou données nouvelles ne peuvent pas être totalement prises en compte au cours d'une audition aussi courte et doivent par conséquent être mises à la disposition des Etats membres au moins 30 jours ouvrables avant la réunion. De très grands volumes de données nouvelles peuvent nécessiter un ajournement de la discussion, afin que le CSP ait suffisamment de temps pour les examiner.
- Il est normal que la firme concernée soit représentée par une à quatre personnes.

4.5 Le système des auditions fonctionne depuis 1986. Depuis lors, il a été utilisé de la façon suivante :

procédures multi-Etats :	31
procédures de concertation :	10
pharmacovigilance :	3

- 4.6 Il importe de garder présent à l'esprit que les auditions se déroulent dans un environnement multilingue et qu'une interprétation technique simultanée est nécessaire. De même, étant donné la charge de travail très lourde du Comité et l'obligation qui en découle de limiter la durée des auditions, il n'est pas possible de résoudre les questions techniques complexes et détaillées, et les insuffisances du dossier ne peuvent être surmontées par le biais des auditions. Il convient donc de ne pas surestimer la valeur des présentations orales.

5. Evaluation de la procédure multi-Etats

- 5.1 L'expérience acquise jusqu'à présent permet de tirer certaines conclusions sur le fonctionnement de la procédure multi-Etats :

- La procédure est appréciée et bien acceptée par l'industrie, comme en témoigne le nombre des demandes reçues.
- L'issue d'une procédure est généralement favorable, ce qui est compatible avec la philosophie sous-jacente, si l'on considère qu'un Etat membre a déjà autorisé le produit.
- La procédure donne des résultats, non pas selon le principe envisagé par la directive, mais plutôt grâce à un recours systématique à la clause prévue en cas d'objections, sans que joue le principe normal de fonctionnement qui est la reconnaissance mutuelle.
- Le principe de la reconnaissance mutuelle, tel qu'il sous-tend la procédure multi-Etats, n'a jamais fonctionné. Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer ce phénomène, parmi lesquelles la souveraineté nationale et la nécessité d'appliquer une clause de sauvegarde, les exigences administratives en vigueur dans chaque Etat membre et l'absence d'une base juridique claire permettant de déléguer la responsabilité à l'Etat membre délivrant l'autorisation initiale.

- Bien qu'elle fonctionne actuellement de manière efficace, la procédure multi-Etats ne pourra continuer sur cette voie si chaque affaire est systématiquement portée devant le Comité parce qu'il n'est pas dûment tenu compte de l'autorisation initiale. Etant donné le volume croissant des demandes multi-Etats, le CSP a lui-même défini les objectifs à atteindre dans ses "Propositions pour améliorer le fonctionnement actuel du Comité" (III/3476/89) :
- Changement d'attitude vis-à-vis de la procédure multi-Etats, afin d'encourager de manière constante la reconnaissance mutuelle;
- Amélioration du rôle technique du CSP, plus particulièrement pour rendre la procédure de concertation efficace;
- Adoption d'une décision européenne contraignante.

5.2 La Commission a tenu compte de l'opinion du Comité des spécialités pharmaceutiques en élaborant ses propositions pour le futur système d'enregistrement des médicaments évoqué plus haut, eu égard notamment à la nécessité d'adopter une norme scientifique plus rigoureuse pour l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché, ainsi qu'une décision européenne contraignante.

IV. PROCEDURE DE CONCERTATION

1. Principes de la procédure de concertation

1.1 Les dispositions légales relatives à la procédure communautaire spéciale sont définies dans la directive du Conseil 87/22/CEE. L'objet de cette procédure spéciale est de résoudre au niveau communautaire, dans le cadre du CSP, les questions de principe relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments issus de nouveaux procédés biotechnologiques et des autres médicaments de haute technologie, avant qu'une décision nationale relative à la mise sur le marché ne soit prise.

1.2 La procédure de concertation est obligatoire pour tous les médicaments issus de la biotechnologie faisant appel aux procédés ci-après (liste A de l'annexe à la directive 87/22/CEE) :

- technologie de l'ADN recombinant;
- expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères;
- méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux.

1.3 En outre, les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments des catégories ci-après peuvent exiger que ces demandes soient instruites selon cette procédure (liste B de l'annexe à la directive 87/22/CEE) :

- médicaments développés par d'autres procédés biotechnologiques constituant une innovation significative;
- médicaments dont le mode d'administration constitue une innovation significative;
- médicaments contenant une nouvelle substance ou comportant une indication totalement nouvelle qui présente un intérêt significatif sur le plan thérapeutique;

- médicaments nouveaux à base de radio-isotopes qui présentent un intérêt significatif sur le plan thérapeutique.
- médicaments dont la fabrication repose sur des procédés qui témoignent d'une avance technique significative comme, par exemple, l'électrophorèse bidimensionnelle en microgravité.

1.4 Le calendrier relatif à la procédure de concertation est établi conformément aux dispositions de l'article 7 de la directive 65/65/CEE. Dans la mesure où les demandes se rapportent à des processus complexes censés être exceptionnels, le rapporteur qui détermine la période nécessaire à l'examen du dossier prolonge systématiquement la période de 120 jours des 90 jours supplémentaires prévus par la directive pour les cas exceptionnels.

Cependant, pour les variations, le rapporteur est libre de raccourcir autant que faire se peut la période d'examen de 120 jours, selon la nature de la variation.

1.5 Etant donné la nature très complexe des demandes présentées dans la procédure de concertation, un groupe de travail d'experts dénommé groupe de travail Biotechnologie/Pharmacie a été institué en 1986 pour aider à l'évaluation scientifique des demandes.

Ce groupe de travail (voir chapitre I, paragraphe 5) est présidé par M. G. Schild

2. Fonctionnement de la procédure de concertation

Depuis l'entrée en vigueur de cette directive, le premier juillet 1987, des demandes ont été enregistrées pour 30 médicaments dont 24 de la liste A et 6 de la liste B.

Pour ces 30 demandes, le nombre d'Etats concernés était de 337. En fait, 25 demandes concernent tous les Etats membres sauf un.

3. Choix des rapporteurs

3.1 Contrairement à la procédure multi-Etats, aucun Etat membre ne prend de décision d'autorisation de mise sur le marché avant que ne débute la procédure de concertation. Le demandeur peut donc désigner comme rapporteur l'Etat membre de son choix.

3.2 Le rôle du rapporteur est mieux réparti entre les Etats membres qu'il ne l'est dans la procédure multi-Etats, comme le montre le graphique suivant (les 1/2 se rapportent aux demandes pour lesquelles le Royaume-Uni et la France sont corapporteurs).

	BE	DK	DE	GR	ES	FR	IR	IT	LX	NL	PO	UK	Total
Pays d'origine	1	5	4	-	-	4 1/2	1	2	-	4	-	8 1/2	30
Pays destinataire	29	29	29	25	28	29	28	28	27	29	27	29	337

3.3 La nationalité des demandeurs (par référence au siège de leur groupe) fait ressortir le niveau d'innovation de l'industrie pharmaceutique. 15 demandes émanent de firmes pharmaceutiques communautaires (DE = 6; DK = 4; UK = 3; IT = 1; NL = 1), 13 des Etats-Unis et une respectivement de la Suède et de la Suisse.

4. Variations

Un médicament évalué dans le cadre de la procédure de concertation bénéficie également d'un examen coordonné de ses variations ou extensions. En juillet 1989, le CSP a précisé sa position vis-à-vis des variations et extensions. Les variations concernent toujours l'ensemble des Etats membres qui ont autorisé le médicament.

Etant donné le caractère innovateur des médicaments examinés par cette procédure, il n'est pas surprenant qu'un grand nombre de variations et d'extensions fassent chaque année l'objet de demandes. Actuellement le nombre de variations est de 16. Sur ces 16 variations, 9 avis ont été formulés, tous favorables.

5. Résultats de la procédure

5.1 Jusqu'en octobre 1990, le CSP a émis 11 avis dans le cadre de la procédure de concertation. Un avis a été émis avant l'entrée en vigueur officielle de la directive, afin de "tester" la procédure.

5.2 Sur les 11 avis émis, tous ont été favorables. Cela peut paraître impressionnant, mais en fait, la pratique veut que les demandeurs retirent leur demande lorsqu'il leur semble évident que l'avis sera défavorable. Cette pratique est tout à fait en accord avec le principe de responsabilité d'une firme vis-à-vis des patients, c'est-à-dire qu'un médicament qui ne satisfait pas aux normes de qualité, de sécurité et d'efficacité requises ne doit pas être commercialisé. Au total, deux demandes ont été retirées à ce jour.

5.3 Les 11 avis émis à propos des premières demandes représentent 121 demandes nationales pour lesquelles 79 autorisations ont été accordées et 42 sont en attente d'une décision nationale. Si l'on ajoute à cela les 9 avis formulés sur les variations, le nombre total de demandes nationales s'élève à 217, sur lesquelles 121 ont obtenu une autorisation et 96 sont en attente d'une décision nationale.

Un problème semblable à celui rencontré dans la procédure multi-Etats s'observe également dans la procédure de concertation. Il s'agit du délai entre le moment où le Comité émet un avis et celui où intervient la notification d'une décision nationale à propos de cet avis. Le cas le plus grave est celui d'une demande qui attend depuis 4 ans que deux Etats membres prennent une décision suite à l'avis du Comité. Le tableau suivant donne une idée de l'importance des délais observés :

Nombre de mois écoulés depuis l'émission de l'avis	Nombre de procédures	Nombre total de pays concernés	Nombre de pays qui ne sont pas parvenus à une décision
27	1	12	1
26	1	12	1
24	1	1	1
16	2	19	4
12	1	11	5
10	1	12	6
7	1	12	3

6. Spécialités autorisées à la suite de la procédure de concertation

Conformément à l'article 4, paragraphe 8, a) de la directive 65/65/CEE, un médicament essentiellement similaire à une spécialité de la liste A ou B peut faire l'objet d'une demande simplifiée, lorsque 10 ans se sont écoulés depuis la première autorisation dans la Communauté. Les spécialités ci-après ont été examinées dans le cadre de la procédure de concertation et ont obtenu leur première autorisation dans la Communauté :

1. ORTHOCLONE (OKT3); le détenteur de l'autorisation est Cilag, première autorisation en France le 3 juin 1986;
2. NORDITROPINE (hormone de croissance humaine recombinante); le détenteur de l'autorisation est Nordisk Gentofte; première autorisation au Danemark le 28 avril 1988;
3. INSULINE (insuline recombinante); le détenteur de l'autorisation est Novo Industri A/S; première autorisation en Italie le 6 juillet 1988;
4. EPREX (érythropoétine); le détenteur de l'autorisation est Cilag; première autorisation en France le 4 août 1988;
5. MONOCLATE P (facteur VIII purifié Mab); le détenteur de l'autorisation est Armour Pharmaceutical Company; première autorisation en Italie le 3 octobre 1989;
6. PROLEUKINE (interleukine recombinante); le détenteur de l'autorisation est EuroCetus; première autorisation en Espagne le 23 juin 1989;
7. MYOSCINT (antimyosine Fab-DTPA); le détenteur de l'autorisation est Centocor Europe; première autorisation en Italie le 13 juin 1989;

8. ENGERIX-B (vaccin recombinant contre l'hépatite B); détenteur de l'autorisation est Smith Kline French Labo; première autorisation en Belgique le 10 décembre 1986;
9. RECORMON (érythropoTétine); le détenteur de l'autorisation est Boehringer Mannheim; première autorisation au Danemark, le 1er mars 1990.
10. GENOTROPINE (hormone de croissance humaine recombinante); le détenteur de l'autorisation est Kabi Biopharma; première autorisation pour 16 U.I. au Danemark le 19 février 1990;
11. RETROVIR (zidovudine); le détenteur de l'autorisation est la Wellcome Foundation; première autorisation pour patients asymptomatiques au Danemark le 20 juin 1990.

V. PHARMACOVIGILANCE

1. Contrôle permanent de la sécurité

- 1.1 Pendant la période de commercialisation d'un médicament, il peut être nécessaire, pour sauvegarder la santé publique, de prendre des mesures d'urgence telles que la modification des conditions de l'autorisation de mise sur le marché ou même la suspension de l'autorisation. L'activité générale de surveillance des effets secondaires d'un médicament ainsi que toute étude active de ce phénomène peuvent être incluses dans la notion de pharmacovigilance.
- 1.2 Depuis sa création, le CSP procède à un important échange d'information (conformément aux articles 30 et 33 de la directive 75/319/CEE) sur les questions de pharmacovigilance. Des procédures internes ont été établies en 1979 (III/1816/79) et 1982 (III/1917/82) ainsi qu'une liste de contacts pour un système d'alerte rapide.
- 1.3 Etant donné l'importance de cette activité et la nécessité de disposer d'un échange d'information des plus efficaces, en particulier lorsque la santé publique est en jeu, le CSP a récemment amélioré les procédures dans ce domaine.

2. Surveillance des médicaments/pharmacovigilance

2.1 Les Etats membres utilisent différents systèmes de pharmacovigilance et de ce fait, les informations relatives aux médicaments sont collectées de différentes façons. Toutefois, indépendamment de la méthode utilisée, qu'il s'agisse de notifications spontanées des réactions indésirables, de résultats d'études nouvelles, etc, le CSP estime qu'il est essentiel que ces informations, dûment validées, soient communiquées le plus tôt possible aux autorités compétentes des autres Etats membres. En conséquence, un système de communication comportant deux parties, à savoir alerte rapide et notification régulière, a été mis en place.

2.2 Dans le système d'alerte rapide, il appartient à l'autorité compétente de l'Etat membre d'origine, c'est-à-dire la source de l'information, d'envoyer les informations à tous les autres Etats membres et à la Commission directement, en adressant une copie au secrétariat du CSP.

A partir de l'expérience des rapports d'alerte, un système de télécopie INFO FAX a été adopté :

- * le nom DCI (en tant qu'identification principale); les noms de marque et les noms des firmes qui ne sont pas nécessairement les mêmes dans tous les Etats membres doivent également être indiqués;
- * la télécopie détaille suffisamment l'incident/le rapport pour permettre à tous les destinataires d'apprécier la signification du rapport;
- * à la suite d'un message d'alerte rapide, l'autorité compétente de l'Etat membre d'origine prépare une note d'information pour la prochaine réunion du CSP.

- 2.3 Dans la communication régulière, l'échange des données de pharmacovigilance intervient au sein du CSP. Cet échange est une responsabilité essentielle du Comité. Toutefois, étant donné la charge de travail du Comité, un filtrage préliminaire des données de routine peut lui permettre d'optimiser le temps dont il dispose.

Un autre aspect important est celui de la communication des données relatives aux lots défectueux de médicaments, qui peuvent, dans certains cas, présenter un intérêt sur le plan de la pharmacovigilance. Le groupe de travail des inspecteurs pharmaceutiques a mis sur pied un système permettant une notification et une intervention rapide en pareille circonstance.

3. Filtrage des Informations

- 3.1 L'importance croissante des problèmes de pharmacovigilance débattus par le CSP a mis en évidence la nécessité de créer un groupe spécialisé d'experts se consacrant à la pharmacovigilance, afin de filtrer les grands volumes d'informations et de fournir une assistance technique pour la préparation des réunions du CSP. Un groupe de travail Pharmacovigilance a donc été mis en place, comme évoqué au chapitre I, paragraphe 5.

Ce groupe a été créé en février 1989 et a publié un premier rapport sur la pharmacovigilance dans les Etats membres en septembre 1989 (rapport sur la pharmacovigilance III/3577/89).

- 3.2 Le CSP continue d'assumer ses attributions en matière de pharmacovigilance, en utilisant les procédures en cours :

- * un système d'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS qui recense certains produits et met à jour les informations concernant les conditions de l'autorisation de mise sur le marché et les modifications y afférant;
- * AUDITIONS de pharmacovigilance avec les firmes, aboutissant à des avis de pharmacovigilance;

- * la standardisation du RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT pour certaines substances d'intérêt communautaire pour lesquelles des effets indésirables ont été mis en évidence et nécessitent des modifications du résumé des caractéristiques du produit.

4. Résultats de l'activité de pharmacovigilance

- 4.1 Au total, le CSP a émis huit avis sur des médicaments ayant fait l'objet de rapports de pharmacovigilance, pour les substances suivantes :

Aspirine
Lofépramine
Suprofène
Isotretinoïne
Isoxicam
Flunarizine
Flécanide/Encaïne
Glaféline/Floctaféline

- 4.2 Huit alertes rapides ont été échangées au total au cours des deux dernières années, à l'aide du système INFO FAX.

- 4.3 Entre 1988 et 1990, le Comité a étudié les produits suivants dans le cadre de son programme de pharmacovigilance :

Adrianomycine, Artéparon, Ativan, Budésonide, Carbosylan, Cronassial, Diprivan, Exifone, Fenfluramine, Fénotérol, Flécaïne, Flunarizine, Fluoxétine, Glaféline/floctaféline, Lidocaïne, Propacétamol, PPSB, Prazosine, Phénothiazine, Ibuprofène, Isotrétinoïne, Isoxicam, Méthaqualone, Métipranolol, Miansérine, Nitrendipine, Nitrofurazone/Nitrofurantoïne, Noscapine, Rétinol, Segontin, Simvastatine, Aurothiomalate de sodium, Sulphaméthoxazole, Sulphites, Terconazole, Thalidomide, Ticlopidine, Triméthoprim, Tryptophane, Warfarine.

VI. ECHANGES INTERNATIONAUX ET AUTRES ACTIVITES

1. Harmonisation Internationale

- 1.1 L'adoption et l'entrée en vigueur des normes et textes communautaires dans le secteur pharmaceutique a favorisé la reconnaissance internationale de ces normes et formats. Le format de l'Avis aux demandeurs pour la préparation du dossier est également reconnu par les pays nordiques et par l'AELE. La note explicative sur les bonnes pratiques de fabrication a été reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé. La note explicative sur les essais de stabilité est la première du genre et s'adresse à de multiples zones climatiques. Même lorsqu'il entreprend des activités plus précises, le CSP tient compte, dans un premier temps, des méthodes internationalement reconnues et les adopte généralement s'il y a lieu (par exemple: le système de pharmacovigilance de l'OMS).
- 1.2 Ainsi, dans le courant de l'année 1988, le Conseil Nordique et l'AELE ont été invités à prendre contact avec les groupes de travail techniques du CSP. A leur tour, des experts de la Communauté ont été invités aux réunions techniques du Conseil Nordique et de l'AELE. Cet échange de compétences techniques permet le rapprochement des normes et l'élimination des entraves techniques aux échanges.
- 1.3 La convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne a été signée en 1964 dans le cadre du Conseil de l'Europe. La Communauté européenne a donné force de loi aux normes de la Pharmacopée Européenne dans la directive 75/318/CEE, et en novembre 1989, un protocole relatif à l'adhésion de la CEE à la Pharmacopée Européenne a été ouvert à la signature des Etats participants. Ce protocole entrera en vigueur après sa ratification par l'ensemble des 19 Etats parties à la Convention.

1.4 Dans le cadre du rapprochement général des normes scientifiques, la Commission a instauré un contact avec la Food and Drug Administration américaine (FDA). Des réunions bi-annuelles sont organisées, au cours desquelles les échanges d'informations facilitent la compréhension. L'expérience du CSP a été essentielle pour la préparation et le succès de ces réunions.

1.5 A la suite de diverses missions effectuées par des experts européens et la Commission, et, en particulier, suite à la fructueuse mission au Japon en septembre 1988, une liaison régulière est assurée avec des représentants du Ministère Japonais de la Santé et de la Protection sociale (Koseicho). La désignation d'un expert pharmaceutique auprès de la délégation japonaise auprès des Communautés européennes à Bruxelles a considérablement contribué à l'échange d'informations.

2. Conférence Internationale sur l'harmonisation

2.1 En raison des relations excellentes qui se sont instaurées, la Commission a décidé, en association avec la FDA et les autorités du Koseicho, d'organiser conjointement avec l'industrie pharmaceutique internationale (IFPMA; EPPFIA; US-PMA; JPMA) une conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques applicables à l'enregistrement des médicaments à usage humain, qui doit se tenir à Bruxelles en novembre 1991.

2.2 Les objectifs de cette conférence sont les suivants :

- offrir une tribune exceptionnelle permettant le dialogue entre les principales autorités de réglementation et les firmes pharmaceutiques du monde entier;
- déterminer le niveau d'harmonisation pharmaceutique déjà accompli bilatéralement et les différences qui subsistent;
- décider d'un programme d'action permettant d'achever l'harmonisation internationale (1991-1996) en vue d'éviter la répétition inutile des essais sur l'homme et sur l'animal et de réduire les coûts de recherche et de développement pharmaceutiques.

3. Echanges Intracommunautaires

3.1 Selon les rapports antérieurs (cités plus haut) et les nombreuses analyses économiques (par exemple, The Cost of Non-Europe in the Pharmaceutical Industry, volume 15; n° de catalogue CB-PP-88-P14-EN-C, disponible auprès de l'Office des Publications Officielles des Communautés européennes), environ 67% des ventes de médicaments dans la Communauté proviennent des Etats membres. Ce niveau est resté relativement constant au cours des dix dernières années.

3.2 Les chiffres correspondant à la répartition géographique des exportations (médicaments en vrac ou finis) figurent en annexe 4, ainsi que la balance commerciale correspondant aux médicaments pour chacun des Etats membres.

3.3 Bien que le nombre des procédures multi-Etats et de concertation augmente, elles représentent moins de 10% de l'ensemble des demandes introduites chaque année dans la Communauté. Il n'a donc pas été possible de quantifier l'impact de ces procédures sur les échanges intracommunautaires, mais on peut supposer qu'il n'est pas très important. Ce qui n'est pas négligeable par contre, ce sont les progrès de l'harmonisation qui ont déjà permis de réaliser des économies et de réduire les coûts, par exemple grâce à un format unique pour les demandes, à la non-répétition des essais et à des exigences communes dans l'ensemble de la Communauté. On pourrait également dire que les procédures ont facilité les échanges intracommunautaires et aidé à mieux apprécier les possibilités commerciales qui en résultent, donnant naissance à une attitude favorable au principe de disponibilité communautaire des médicaments.

LISTE DES ANNEXES

- | | |
|----------|---|
| Annexe 1 | Liste des principaux textes communautaires relatifs aux médicaments |
| Annexe 2 | Composition du Comité de spécialités pharmaceutiques |
| Annexe 3 | Etat d'avancement des notes explicatives du CSP |
| Annexe 4 | Repartition géographique des exportations de produits pharmaceutiques finis |

Annexe 1LIST OF MAJOR COMMUNITY TEXTS APPLYING TO MEDICINAL PRODUCTS

- COUNCIL DIRECTIVE 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products (O.J. n° 22 of 9.2.65)
- COUNCIL DIRECTIVE 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products (O.J. n° L 147 of 9.6.75)
- COUNCIL DIRECTIVE 75/319/EEC of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products
- COUNCIL DECISION 75/320/EEC of 20 May 1975 setting up a Pharmaceutical Committee (O.J. n° L 147 of 9.6.75)
- COUNCIL DIRECTIVE 78/25/EEC of 12 December 1977 on the approximation of the laws of the Member States relating to the colouring matters which may be added to medicinal products (O.J. n° L 11 of 14.1.78)
- COUNCIL DIRECTIVE 81/851/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products (O.J. n° L 317 of 6.11.81)
- COUNCIL DIRECTIVE 81/852/EEC of 28 September 1981 on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products (O.J. n° L 317 of 6.11.81)
- COMMISSION COMMUNICATION on parallel imports of proprietary medicinal products for which marketing authorizations have already been granted (O.J. n° C 115 of 6.5.82)
- COUNCIL DIRECTIVE 83/189/EEC of 28 March 1983 laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations (O.J. n° L 109 of 26.4.83)
- COUNCIL DIRECTIVE 83/570/EEC of 26 October 1983 amending Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products (O.J. n° L 332 of 28.11.83)
- COUNCIL RECOMMENDATION 83/571/EEC of 26 October 1983 concerning tests relating to the placing on the market of proprietary medicinal products (O.J. n° L 332 of 28.11.83)
- COMMISSION COMMUNICATION on the compatibility with Article 30 of the EEC Treaty of measures taken by Member States relating to price controls and reimbursement of medicinal products (O.J. n° C 310 of 4.12.86)

- COUNCIL DIRECTIVE 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes (O.J. n° L 358 of 18.12.86)
- COUNCIL DIRECTIVE 87/18/EEC of 18 December 1986 on the harmonization of laws, regulations or administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (O.J. n° L 15 of 17.1.87)
- COUNCIL DIRECTIVE 87/19/EEC of 22 December 1986 amending Directive 75/318/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products (O.J. n° L 15 of 17.1.87)
- COUNCIL DIRECTIVE 87/20/EEC of 22 December 1986 amending Directive 81/852/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products (O.J. n° L 15 of 17.1.87)
- COUNCIL DIRECTIVE 87/21/EEC of 22 December 1986 amending Directive 65/65/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products (O.J. n° L 15 of 17.1.87)
- COUNCIL DIRECTIVE 87/22/EEC of 22 December 1986 on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high technology medicinal products, particularly those derived from biotechnology (O.J. n° L 15 of 17.1.87)
- COUNCIL RECOMMENDATION 87/176/EEC of 9 February 1987 concerning tests relating to the placing on the market of proprietary medicinal products (O.J. n° L 73 of 16.3.87)
- COUNCIL DIRECTIVE 88/182/EEC of 22 March 1988 amending Directive 83/189/EEC laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations (O.J. n° L 81 of 26.3.88)
- COUNCIL DIRECTIVE 88/320/EEC of 9 June 1988 on the inspection and verification of Good Laboratory Practice (GLP) (O.J. n° L 145 of 11.6.88)
- COUNCIL DIRECTIVE 89/105/EEC of 21 December 1988 relating to the transparency of measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion within the scope of national health insurance systems (O.J. n° L 40 of 11.2.89)
- COUNCIL DIRECTIVE 89/341/EEC of 3 May 1989 amending Directives 65/65/EEC, 75/318/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products

- COUNCIL DIRECTIVE 89/342/EEC of 3 May 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for immunological medicinal products consisting of vaccines, toxins or serums and allergens
- COUNCIL DIRECTIVE 89/343/EEC of 3 May 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC and laying down additional provisions for radiopharmaceuticals
- COUNCIL DIRECTIVE 89/381/EEC of 14 June 1989 extending the scope of Directives 65/65/EEC and 75/319/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulations or administrative action relating to proprietary medicinal products and laying down special provisions for medicinal products derived from human blood or human plasma
- COUNCIL DIRECTIVE 90/18/EEC of 18 December 1989 adapting to technical progress the Annex to Council Directive 88/320/EEC on the inspection and verification of Good Laboratory Practice (GLP)
- COUNCIL REGULATION (EEC)2377/90 of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin
- COUNCIL DIRECTIVE .../.../EEC of 13 December 1990 amending Directive 81/851/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products
- COUNCIL DIRECTIVE .../.../EEC of 13 December 1990 extending the scope of Directive 81/851/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products and laying down additional provisions for immunological veterinary medicinal products

Annexe 2

COMITE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS

Président / Chairman :

Professore Duilio POGGIOLINI

Direttore Generale del Servizio Farmaceutico,
Ministero della Sanità
Viale della Civiltà Romana 7
I-00144 Roma EUR
Tel.: (39)(6) 592.58.63
Telex: 625205 MINSAN I
Telefax: (39)(6) 592.58.24

**Vice-Présidents /
Deputy Chairmen :**

M. le Professeur Jean-Michel ALEXANDRE

Président de la Commission

d'enregistrement des médicaments
Ministère de la Solidarité, de la Santé et de
la Protection sociale
Direction de la Pharmacie et du Médicament
1, Place de Fontenoy
F-75700 Paris
Tel.: (33)(1) 40.56.47.09
Telefax: (33)(1) 40.56.53.55

M. Fernand SAUER

Chef d'Unité "Produits pharmaceutiques"
Commission des Communautés européennes
Direction générale du Marché Intérieur et des
Affaires Industrielles
III/C-3
Tel.: (322) 235.51.80

Secrétariat du Comité des spécialités pharmaceutiques /

Secretariat of the Committee for Proprietary Medicinal Products :

Mrs. Marie C. DONNELLY

Téléphone : (322) - 236.03.32
- 235.69.35

Commission des Communautés européennes
Direction générale du Marché Intérieur et des
Affaires Industrielles
Unité "Produits pharmaceutiques"
D.G. III C 3 - NERV 2/8

Rue de la Loi 200
B-1049 BRUXELLES

Telefax : 236.15.20
236.28.93

Telex : 21.877 COMEU B

LISTE DES MEMBRES / LIST OF MEMBERS

a) Représentants / Representatives :

b) Suppléants / Deputies :

BELGIQUE

a) Mme. Nicole ROLAND

Pharmacien-Inspecteur, Chef de Service,
Inspection générale de la Santé publique,
Cité Administrative
Quartier Vésale
B-1010 Bruxelles
Tel.: (32)(2) 210.49.18
Telex: 25.768.MVGSPF B
Telefax: (32)(2) 210.48.80

b) Mlle. Christine BAETENS

Pharmacien-Inspecteur
Inspection générale de la Pharmacie
(Idem)
Tel.: (32)(2) 210.49.01

DANMARK

a) Mr. Henning HOVGAARD

Registreringschef, cand. pharm.
Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelafdeling
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj
Tel.: (45) 42-94.36.77
Telex: 35333 IPHARM DK
Telefax: (45) 42-94.02.37

b) Mrs. Agnete KJÆRVIG

Afdelingsforstander cand. pharm.
Sundhedsstyrelsen (Idem)
Tel.: (45) 42-94.36.77

DEUTSCHLAND

a) Prof. Dr. Alfred G. HILDEBRANDT

Leiter des Instituts für Arzneimittel des
Bundesgesundheitsamtes
Seestraße 10
D-1000 Berlin 65
Tel.: (49)(30) 45.02.0 / 450.22.03
Telex: (2627)(17) 308062 BGESA D
Telefax: (49)(30) 450.22.07

b) Prof. Dr. Jörg SCHUSTER

Direktor und Professor, Facharzt für
Pharmakologie, Zulassungskordinator im
Institut für Arzneimittel des
Bundesgesundheitsamtes (Idem)
Tel.: (49)(30) 450.22.88 / 450.23.10

(Dr. Rembert Elbers - tel. 49 30 450.24.49)

ESPAÑA / SPAIN

a) Dr. F. GARCIA ALONSO

Dirección General de Farmacia y Productos
Sanitarios, Ministerio de Sanidad y
Consumo
Paseo del Prado, 18 - 20
E-28014 Madrid
Tel.: (34)(1) 420.20.68
Telex: 22.608 MSASS
Telefax: (34)(1) 420.32.17

b) Dra. Dolores SANDOVAL

Centro Nacional de Farmacobiología
Majadahonda
28220 Madrid

Tel.: (34)(1) 638.51.55
Fax: (34)(1) 638.06.13

FRANCE

a) M. le Professeur Jean-Michel ALEXANDRE Président de la Commission
d'enregistrement des médicaments
Ministère de la Solidarité, de la Santé et
de la Protection sociale
Direction de la Pharmacie et du Médicament
1, Place de Fontenoy
F-75700 Paris
Tel.: (33)(1) 40.56.47.09
Telefax: (33)(1) 40.56.53.55

b) Mme. Camplon

Direction de la Pharmacie et du
Médicament, Ministère de la Solidarité, de
la Santé et de la Protection sociale
Tel.: (33) (1) 40.56.51.13

GREECE

a) Professor D. VARONOS

Chairman Registration Committee
E.O.F.
Voulas St. 4
Athens 10562
Tel.: (30)(1) 322.57.81 (E.O.F.)
resp. (30)(1) 779.08.41 (University)
Telefax: (30)(1) 323.86.81

b) Mme. J. YOTAKI

Pharmacist, Head of Office
Registration Division, E.O.F.
(Idem)
Tel.: (30)(1) 323.09.11

IRELAND

a) Dr. Alene SCOTT

Medical Director
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63-64 Adelaide Road
Dublin 2
Tel.: (353)(1) 76.49.71 - 7
Telex: 90542 NDAB EI
Telefax: (353)(1) 76.78.36

b) Dr. Marie BURNS

Deputy Medical Director
National Drugs Advisory Board (idem)
Tel.: (353)(1) 76.49.71 - 7

ITALIA

a) Dott. Romano CAPASSO

Consigliere Ministeriale
Direzione Generale Servizio Farmaceutico
Ministero della Sanità
Viale della Civiltà Romana 7
I-00144 Roma EUR
Tel.: (39)(6) 592.58.28
Telefax: (39)(6) 592.58.24

b) Dr. Marisa PAPALUCA

Medical Assessor
Direzione Generale Servizio Farmaceutico
Ministero della Sanità
Viale della Civiltà Romana 7
I-00144 Roma EUR
Tel.: (39)(6) 592.58.26

LUXEMBOURG

a) Mme. Jacqueline GENOUX-HAMES

Pharmacien-Inspecteur, Direction de la
Santé
Division de la Pharmacie et des
Médicaments
10, rue C.M. Spoo
L-2546 Luxembourg
Tel.: (352) 4.08.01
Telex: 2546 SANTE LU
Telefax: (352) 48.49.03

b) M. Marc WIRTOR

Pharmacien-Inspecteur
Division de la Pharmacie et des
Médicaments (idem)

NEDERLAND

a) Dr. C.A. TEIJGELER

Voorzitter College ter beoordeling van
geneesmiddelen, Ministerie van Welzijn,
Volksgezondheid en Cultuur
Postbus 5811
NL-2280 HV Rijswijk (ZH)
Tel.: (31)(70) 340.79.11
Telex: 31680 WVC RW NL
Telefax: (31)(70) 340.51.55

b) Dr. W.F. VAN DER GIESEN

Secretaris van het College ter beoordeling
van geneesmiddelen (idem)
Tel.: (31)(70) 340.72.10
Telex and Telefax as above

PORTUGAL

a) Dr. J.A. ARANDA da SILVA

Directeur général des Affaires
Pharmaceutiques
Ministère de la Santé
Av. Estados Unidos da America, 37
1700 Lisboa / Portugal
Tel.: (351)(1) 80.41.31
Telex: 15655 MAS P
Telefax: (351)(1) 84.80.331

b) Mme. Marília GRACA D'OLIVEIRA

Chef de la Division du Médicament
Ministère de la Santé
Direction Générale des Affaires
Pharmaceutiques
Av. Columbano Bordalo Pinheiro 87, 3º
1000 Lisboa / Portugal

UNITED KINGDOM

a) Dr. Keith H. JONES

Director Medicines Control Agency
Department of Health
Medicines Control Agency
Market Towers, 1 Nine Elms Lane
London SW8 5NQ
Tel.: (44)(71) 720.21.88, ext. 2188
Telex: 883669 DHSSHQ G
Telefax: (44)(71) 720.56.47

b) Dr. David JEFFERYS

Head, New Drugs and European Licensing
Department of Health
Medicines Control Agency (idem)
Tel.: (44)(71) 720.21.88

STATUS OF CPMP GUIDELINES

1. GUIDELINES ADOPTED BY THE CPMP UP TO DECEMBER 1988:
PUBLISHED IN VOLUME III OF THE SERIES "RULES GOVERNING MEDICINAL PRODUCTS IN THE EUROPEAN COMMUNITY" (CATALOGUE NUMBER: CB-55-89-843-EN-C)
2. GUIDELINES ADOPTED FROM DECEMBER 1988 TO JULY 1990:
PUBLISHED (ADDENDUM VOLUME III, CATALOGUE NUMBER: CB-59-90-936-EN-C)

3. GUIDELINES ADOPTED BY THE CPMP

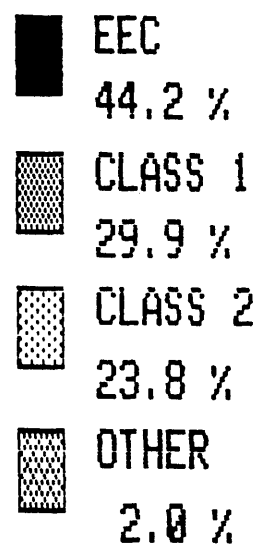
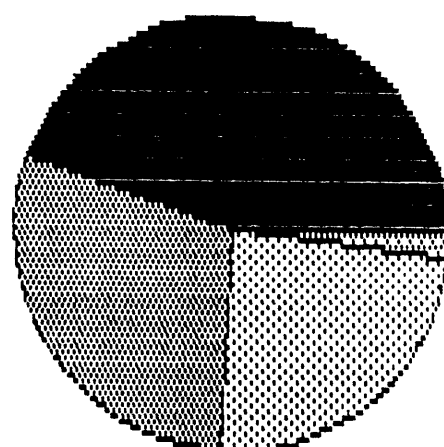
TITLE	NUMBER	LANGUAGE	DATE OF ADOPTION
Local tolerance testing of medicinal	III/3979/89	EN-FR-DE	December 1990
Radio pharmaceuticals	III/3936/89	EN-FR	December 1990

4. GUIDELINES RELEASED BY THE CPMP FOR CONSULTATION

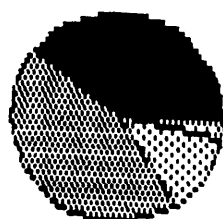
TITLE	NUMBER LANGUAGE	DATE OF RELEASE	DEADLINE FOR COMMENTS	FINALIZATION
Radio pharmaceuticals based on monoclonal antibodies of human origin	III/3487/89 Draft n° 5 EN	Feb. 1990	01.09.1990	Ad Hoc Group March 1991 CPMP May 1991
Validation of virus removal and inactivation procedures	III/8115/89 Draft n° 6 EN-FR	March 1990	01.10.1990	Biotech Jan. 91 CPMP Feb. 91
Recommendations for the development of non clinical testing strategies	III/58/89 Draft n° 7 EN	July 90	15.01.1991	CPMP May 1991
Categorisation of medicinal products for use in pregnancy	III/3862/89 Draft n° 5 EN	July 90	15.01.1990	CPMP May 1991
Investigation of bioavailability and bioequivalence	III/54/89 Draft n° 8 EN	July 90	15.01.1990	CPMP March 1991
Specifications and control tests on the finished product	III/3324/89 Draft n° 7 EN-FR	Dec. 90	01.06.1991	Disc. in W.P. July 1991
Ethylene oxide	III/9261/90 Draft n° 1 EN	Dec. 90	31.03.1991	Disc. in W.P. April 1991
Clinical investigation of hypnotic medicinal products	III/3855/89 Draft n° 3 EN	Dec. 90	01.06.1991	Disc. in W.P. July 1991

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION
OF EXPORTS
FINISHED PHARMACEUTICALS

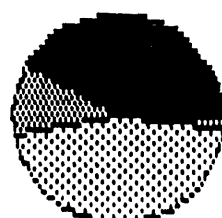
EUR 12



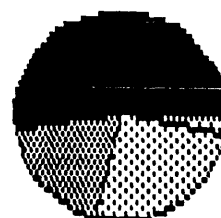
BRD



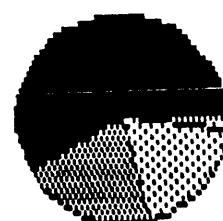
FR



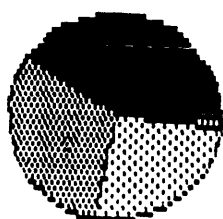
IT



B



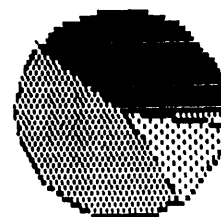
UK



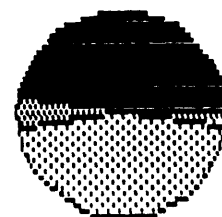
IR



DK



ESP



GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF EXPORTS 1988.EXPORTS 1988
(mecuS)**BULK PHARMACEUTICALS.**
(Vitamins, Hormones, Vegetable Alkaloids, Antibiotics)

	<u>TOTAL</u>	<u>INTRA</u>	<u>EXTRA</u>	<u>CLASS 1</u>	<u>EFTA</u>	<u>USA</u>	<u>JAPAN</u>	<u>CLASS2</u>	<u>EAST.EUR</u>
FR GERMANY	739	38%	62%	35%	8%	17%	3%	20%	3%
FRANCE	325	46%	54%	34%	21%	4%	5%	18%	1%
ITALY	513	33%	67%	44%	15%	15%	10%	16%	2%
BELG.-LUXBG	89	85%	15%	8%	4%	1%	1%	6%	0%
UTD. KINGDO	376	42%	58%	39%	6%	13%	13%	17%	1%
IRELAND	118	71%	29%	25%	9%	3%	11%	3%	1%
DENMARK	118	48%	52%	37%	11%	11%	0%	11%	4%
GREECE	8	31%	69%	23%	8%	7%	7%	41%	2%
SPAIN	182	23%	77%	32%	13%	6%	9%	32%	4%
PORTUGAL	145	57%	43%	22%	3%	12%	3%	18%	3%
NETHERLANDS	66	95%	5%	3%	0%	1%	0%	2%	1%
EUR 12	2,680	44%	56%	34%	11%	12%	6%	17%	2%

EXPORTS 1988
(mecuS)**FINISHED PHARMACEUTICALS**
(CN 30)

	<u>TOTAL</u>	<u>INTRA</u>	<u>EXTRA</u>	<u>CLASS 1</u>	<u>EFTA</u>	<u>USA</u>	<u>JAPAN</u>	<u>CLASS2</u>	<u>EAST.EUR</u>
FR GERMANY	3,040	39%	61%	45%	20%	3%	16%	13%	2%
FRANCE	1,865	42%	58%	12%	6%	2%	2%	45%	1%
ITALY	585	52%	48%	19%	6%	8%	1%	26%	2%
BELG.-LUXBG	914	58%	42%	21%	13%	1%	2%	19%	2%
UTD. KINGDO	2,156	41%	59%	31%	9%	9%	4%	27%	1%
IRELAND	354	64%	36%	30%	4%	16%	4%	7%	0%
DENMARK	596	39%	61%	45%	25%	8%	9%	14%	2%
GREECE	46	58%	42%	5%	0%	0%	0%	35%	0%
SPAIN	362	47%	53%	6%	4%	0%	0%	45%	0%
PORTUGAL	31	30%	70%	14%	9%	4%	0%	56%	0%
NETHERLANDS	777	51%	49%	31%	18%	2%	3%	16%	1%
EUR 12	10,725	44%	56%	30%	13%	5%	7%	24%	1%

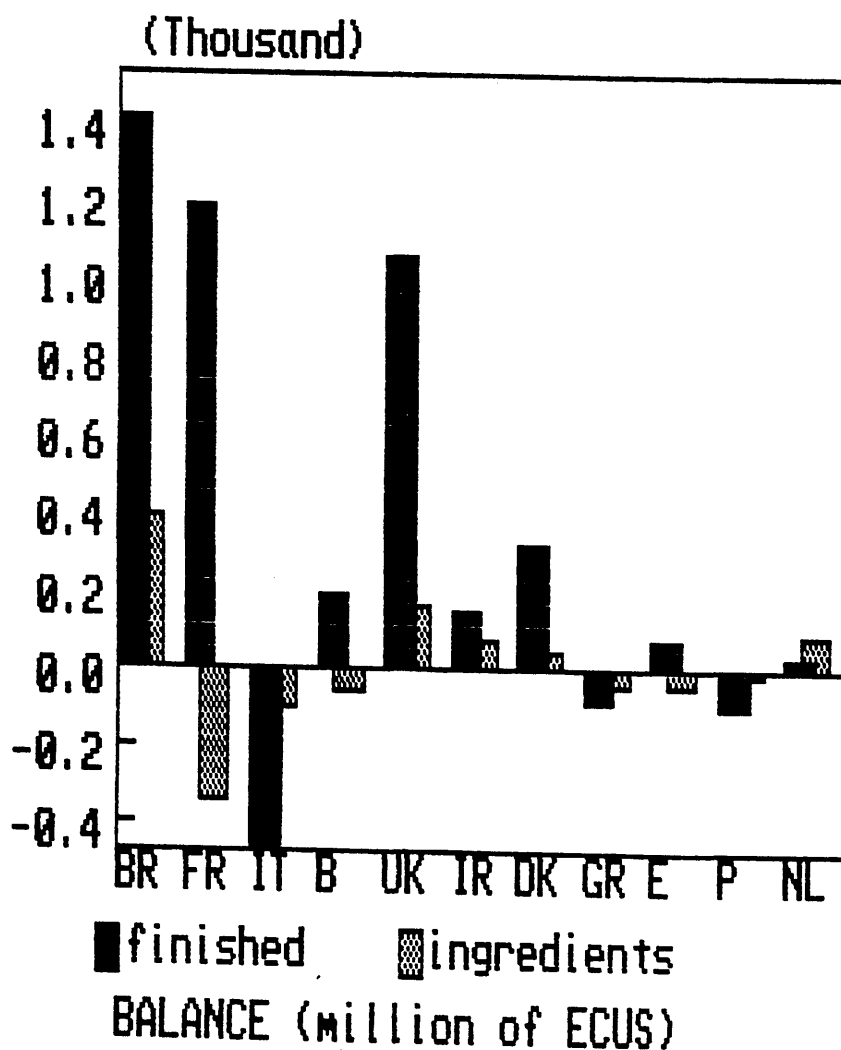
Source: Eurostat.

57

TRADE IN PHARMACEUTICALS 1988.

	FINISHED PHARMACEUTICALS (mecu\$)			BULK PHARMACEUTICALS (mecu\$)		
	IMPORTS	EXPORTS	BALANCE	IMPORTS	EXPORTS	BALANCE
GERMANY	1,623	3,040	1,416	482	863	381
FRANCE	684	1,865	1,181	667	325	-341
ITALY	1,058	585	-473	613	514	-98
BELG.-LUXBG	734	920	186	141	90	-51
UTD. KINGDO	1,094	2,156	1,061	-220	376	157
IRELAND	213	354	141	55	118	64
DENMARK	280	596	316	86	129	43
GREECE	128	47	-81	45	0	-45
SPAIN	295	362	67	233	189	-44
PORTUGAL	126	31	-96	49	37	-12
NETHERLANDS	763	786	23	130	219	89
EUR 12	6,998	10,741	3,743	2,100	2,862	142

Source: Eurostat.



52

ISSN 0254-1491

COM(91) 39 final

DOCUMENTS

FR**05**

N° de catalogue : CB-CO-91-067-FR-C
ISBN 92-77-69428-9

PRIX DE VENTE	jusqu'à 30 pages: 3,50 ECU	chaque 10 pages en plus: 1,25 ECU
----------------------	----------------------------	-----------------------------------

Office des publications officielles des Communautés européennes
L-2985 Luxembourg