

L'AGENCE EUROPÉENNE
POUR L'ÉVALUATION
DES MÉDICAMENTS



QUATRIÈME
RAPPORT
GÉNÉRAL

1998



Photo de couverture: P. Matthews, Canary Wharf Ltd.

**QUATRIÈME RAPPORT GÉNÉRAL SUR
LES ACTIVITÉS DE L'AGENCE
EUROPÉENNE POUR L'ÉVALUATION
DES MÉDICAMENTS**

1998

Adopté par le Conseil d'administration le 2 décembre 1998

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, United Kingdom
Tel. (44-171) 418 84 00
Fax (44-171) 418 84 16
E-mail: mail@emea.europa.eu
Internet: <http://www.emea.europa.eu>

De nombreuses autres informations sur l'Union européenne sont disponibles sur Internet via le serveur Europa (<http://europa.eu.int>).

Une fiche bibliographique figure à la fin de l'ouvrage.

Luxembourg: Office des publications officielles des Communautés européennes, 1999

ISBN 92-9155-019-1

© EMEA, 1998

Reproduction autorisée, moyennant mention de la source.

Printed in Belgium

Missions de l'EMA

Contribuer à la protection et à la promotion de la santé humaine et animale par:

la mobilisation des ressources scientifiques à travers toute l'Union européenne afin d'assurer une évaluation de haut niveau, de fournir des avis sur les programmes de recherche et de développement et de produire des informations claires et pertinentes pour les utilisateurs et les professionnels de santé;

la mise au point de procédures efficaces et transparentes permettant aux utilisateurs d'avoir accès dans les meilleurs délais à des médicaments innovants par le biais d'une seule autorisation européenne de mise sur le marché;

le contrôle de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire, grâce, en particulier, à un réseau de pharmacovigilance et à l'établissement de limites sûres pour les résidus dans les animaux producteurs d'aliments.

Ce rapport annuel est présenté au Conseil d'administration par le directeur exécutif conformément à l'article 55, paragraphe 3, du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil. Il est transmis au Parlement européen, au Conseil, à la Commission et aux États membres et disponible sur demande dans toutes les langues officielles de l'Union européenne.

Les précédents rapports annuels et autres documents de référence sont disponibles auprès de l'Office des publications officielles des Communautés européennes. D'autres renseignements figurent à l'annexe 8.

Ce rapport couvre les activités de l'EMA en 1998. Le chapitre 1 définit les activités du Conseil d'administration, le partenariat de l'Agence avec les autorités nationales compétentes et d'autres aspects généraux de l'EMA, notamment la transparence et les activités internationales.

Les activités opérationnelles et techniques de l'EMA en 1998 sont rapportées au chapitre 2 (médicaments à usage humain), au chapitre 3 (médicament à usage vétérinaire) et au chapitre 4 (coordination technique), tout comme le travail du Bureau technique européen des médicaments (ETOMEP) et de la Pharmacopée européenne. Les activités administratives et budgétaires sont abordées au chapitre 5.

Le rapport, conformément à l'article 15c, 1^{er} paragraphe, de la directive 75/319/CEE du Conseil telle que modifiée, et à l'article 23c, 1^{er} paragraphe, de la directive 81/851/CEE du Conseil telle que modifiée, présente également le fonctionnement de la procédure décentralisée en 1998.

Table des matières

Avant-propos du président du Conseil d'administration	..
Introduction du directeur exécutif	..

Chapitre 1 – L'EMEA en 1998

1.1 Le Conseil d'administration en 1998	..
1.2 L'EMEA et ses partenaires	..
1.3 Transparence, ouverture et initiatives de gestion de la qualité	..
1.4 Aspects internationaux	..

Chapitre 2 – Médicaments à usage humain

2.1 Unité d'évaluation des médicaments à usage humain	..
2.2 Fonctionnement du CPMP	..
2.3 Autres activités du CPMP	..
2.4 Groupes de travail du CPMP	..
2.5 Group ad hoc de travail de l'EMEA sur les médicaments à base de plantes	..
2.6 Reconnaissance mutuelle des médicaments à usage humain	..

Chapitre 3 – Médicaments à usage vétérinaire

3.1 Unité d'évaluation des médicaments à usage vétérinaire	..
3.2 Fonctionnement du CVMP	..
3.3 Fixation de limites maximales de résidus	..
3.4 Groupes de travail du CVMP	..
3.5 Reconnaissance mutuelle des médicaments vétérinaires	..

Chapitre 4 – Unité de coordination technique

4.1 Coordination des inspections et de la qualité des médicaments à usage humain et vétérinaire	..
4.2 Documentation et publications	..
4.3 Service des conférences	..
4.4 Technologies de l'information	..

Chapitre 5 – Administration

5.1 Personnel et services de soutien	..
5.2 Comptabilité	..

Annexes

1. Membres du Conseil d'administration ..
2. Membres du Comité des spécialités pharmaceutiques ..
3. Membres du Comité des médicaments vétérinaires ..
4. Représentants des autorités nationales compétentes ..
5. Budgets de l'EMA de 1996 à 1998 ..
6. Avis du CPMP en 1998 sur les médicaments à usage humain ..
7. Avis du CVMP sur les médicaments à usage vétérinaire ..
8. Documents de référence ..

Vue d'ensemble du système européen d'autorisation

Santé humaine et animale

Le système européen d'autorisation des médicaments à usage humain et vétérinaire est en place depuis 1995. Conçu dans le but de promouvoir la santé publique ainsi que de favoriser la libre circulation des médicaments, il facilite l'accès au marché européen de médicaments nouveaux et plus efficaces – au bénéfice tant des patients que de la recherche pharmaceutique européenne.

Dans le cas des médicaments vétérinaires, la santé animale est protégée, en même temps que celle du consommateur, par la fixation de limites maximales de résidus dans les animaux producteurs d'aliments.

EMA – agence en réseau

Le nouveau système européen est fondé sur la coopération entre l'EMA et les autorités nationales compétentes des États membres. L'EMA sert de point focal dans le nouveau système, en coordonnant les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités nationales des États membres, dont un réseau de quelque 2 200 experts européens.

Plutôt qu'une structure centralisée, l'EMA a pour objectif de coordonner les ressources scientifiques existantes des États membres et de servir d'interface entre les autorités nationales compétentes. Le partenariat entre l'EMA, les autorités nationales et les institutions de l'Union européenne est crucial pour le bon fonctionnement de la procédure d'autorisation européenne.

Procédures européennes

Le nouveau système européen ouvre deux nouvelles voies pour l'autorisation des médicaments:

- une *procédure centralisée*, dans laquelle les demandes sont directement déposées auprès de l'EMA, aboutissant à l'octroi d'une autorisation européenne de mise sur le marché. Cette procédure est obligatoire pour les produits dérivés de la biotechnologie et facultative pour d'autres médicaments innovants.
- une *procédure décentralisée* applicable à la majorité des médicaments conventionnels. Les demandes sont déposées auprès des États membres choisis par le demandeur et la procédure fonctionne par reconnaissance mutuelle des autorisations nationales de mise sur le marché. Lorsque cela n'est pas possible, il est fait appel à l'arbitrage de l'EMA.

Les avis adoptés par les comités scientifiques de l'EMA dans la procédure centralisée ou à la suite d'arbitrages conduisent à des décisions obligatoires adoptées par la Commission européenne.

Des autorisations purement nationales sont toujours possibles pour les médicaments qui ne seront commercialisés que dans un seul État membre.

Avant-propos

Strachan Heppell
Président du Conseil d'administration



L'année 1998, comme 1995, a été une étape importante dans l'évolution du système européen d'évaluation des médicaments. Depuis le début 1998, les nouveaux médicaments doivent être évalués selon le nouveau système européen, à l'exception de ceux destinés à n'être commercialisés que dans un seul Etat membre. Cette évolution majeure n'a pas perturbé le système européen. La transition s'est déroulée avec sérénité et détermination et les résultats ont continué à s'améliorer, comme l'indique clairement ce rapport.

Le fait que le nouveau système s'est adapté sans problème au changement témoigne des efforts et du talent des acteurs du système, à savoir le personnel de l'EMA et des autorités nationales, les experts nationaux, le personnel des affaires réglementaires des entreprises pharmaceutiques et les institutions européennes, en particulier la Commission européenne.

Cet constat démontre également le bien-fondé d'une mise en place progressive. Le système européen s'établit par étapes. En parallèle des activités courantes, le Conseil d'administration a pu se consacrer cette année aux futurs défis de l'Agence et plus généralement du nouveau système.

Le Conseil d'administration s'est penché en particulier sur deux thèmes essentiels. Le premier est la révision du système par la Commission européenne, conformément au règlement (CEE) n° 2309/93. Le second constitue le projet visant à fournir des informations meilleures et plus accessibles sur l'efficacité des médicaments, appelé réseau MINE (Medicines Information Network for Europe).

Le Conseil d'administration prévoit que la révision sera fondée sur un audit de l'efficacité du système et donc sur la qualité des performances de l'EMA. Il est légitime de supposer qu'elle se penchera également sur une réflexion de fond sur les structures et les ressources nécessaires. Le Conseil d'administration se tient prêt à apporter son soutien dans le cadre de cette révision.

L'objectif du projet MINE consiste à rassembler et valider des informations sur l'efficacité des médicaments et à les rendre aisément accessibles au public et aux professionnels de la santé. La première étape consistera en un projet pilote visant à rassembler et à rendre accessibles par voie électronique des résumés des caractéristiques des produits et des notices destinées aux utilisateurs. Les résultats du projet pilote, qui sera mis en œuvre avec l'aide de la Commission européenne, seront évalués avec soin avant de déterminer les suites à donner.

Le projet MINE sera une initiative collective, dans laquelle le rôle de l'Agence consistera à exploiter les connaissances et le jugement de réseaux professionnels dans toute l'Europe, notamment des universités et autorités publiques. L'EMA travaillera en étroite collaboration avec les autorités nationales, qui, je le suppose, seront responsables de l'adaptation de l'information et son accessibilité à l'échelon national. J'espère également que le projet impliquera d'autres intérêts représentatifs, et en particulier les professionnels de la santé, les patients et les organisations de consommateurs ainsi que les intérêts représentatifs de l'industrie.

Introduction



Fernand Sauer
Directeur exécutif

L'EMEA a désormais achevé avec succès sa quatrième année d'activité. Notre engagement continu envers la transparence, un partenariat plus étroit avec les experts des autorités nationales et la mise en œuvre d'un programme de gestion de la qualité nous ont assuré une solide réputation en tant qu'organisation professionnelle scientifiquement indépendante.

Une plus grande ouverture permet de renforcer la responsabilité de l'EMEA envers ses partenaires institutionnels: le Parlement européen, la Commission et les États membres. Les efforts mis en œuvre en 1998 en faveur d'une plus grande transparence pour les utilisateurs, les professionnels de la santé, l'industrie et le grand public conduisent inévitablement à une plus grande visibilité de l'Agence, qui se trouve ainsi davantage exposée à la critique. Grâce à un dialogue permanent et ouvert avec toutes les parties intéressées, le système ne peut qu'y gagner en efficacité et en rigueur.

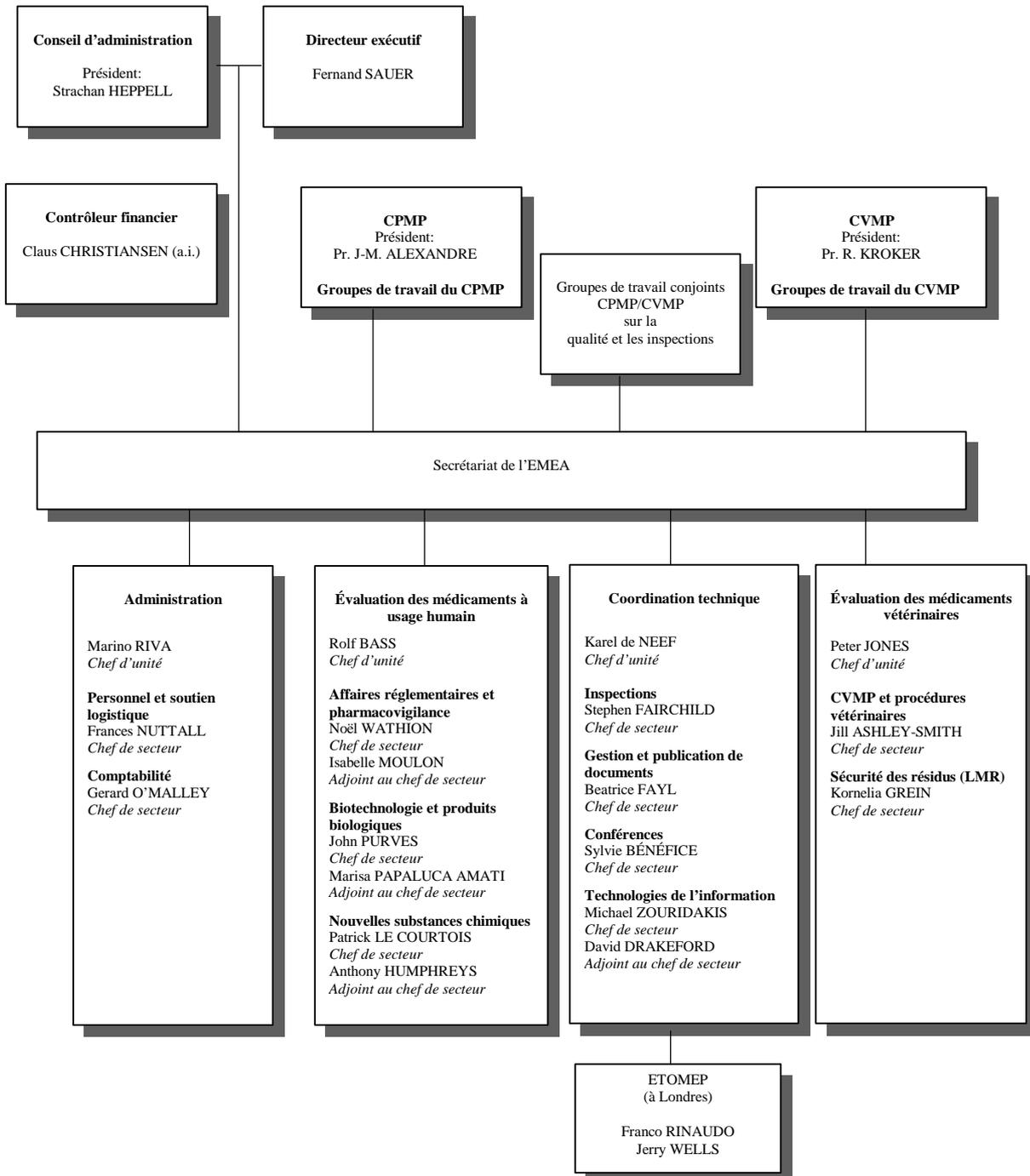
Unique en son genre, le système européen d'autorisation repose sur deux procédures: l'une centralisée et l'autre de reconnaissance mutuelle. Le Conseil d'administration de l'EMEA a invité les chefs d'agence et autres responsables d'autorités nationales à participer à sa réunion de juin pour évoquer les orientations fondamentales du système européen d'autorisation. De même, l'EMEA participe désormais aux réunions des chefs d'agences. Je me réjouis de ces développements positifs et le climat de confiance ainsi renforcé, ce qui revêt une importance particulière dans le cadre de la préparation de la révision du système européen en l'an 2001.

La réforme des redevances à la fin 1998 est une étape essentielle pour l'Agence. Grâce à l'aide de la Commission européenne, l'EMEA dispose désormais d'un mécanisme lui permettant de faire face à l'avenir avec une plus grande confiance. L'identification et l'optimisation des coûts ainsi qu'une meilleure coordination des programmes de travail avec la Commission dans l'intérêt de l'Union européenne, resteront parmi les tâches prioritaires de l'Agence dans le futur.

En dépit d'un gel du recrutement et de l'accroissement de la charge de travail, le personnel de l'Agence s'est considérablement mobilisé en 1998. A titre d'exemple, plus de la moitié des membres du personnel ont participé à la mise en œuvre pratique de l'initiative de gestion de la qualité. L'EMEA ne constitue qu'un maillon du système européen d'autorisation et j'ai constaté avec satisfaction que les autorités nationales manifestaient un intérêt croissant pour participer à cette initiative. Les avantages du système européen en termes de services rendus à la santé publique et animale sont clairs. Cela est également important dans le contexte d'exercices de comparaison avec d'autres autorités réglementaires reconnues au niveau international.

Les informations à destination des patients, des professionnels de la santé et du public ont continué à s'améliorer au cours de cette même année, en particulier grâce au lancement de la nouvelle présentation du site Internet en 1998, donnant accès à davantage de documents en un plus grand nombre de langues (<http://www.eudra.org/emea.html>). Tout cela fait partie des efforts de l'Agence, en tant qu'organe communautaire multiculturel, pour satisfaire aux attentes de tous ses partenaires.

ORGANIGRAMME DE L'EMEA



1. L'EMEA EN 1998



Strachan Heppell Romano Marabelli

1.1 Le Conseil d'administration en 1998

Réunions du Conseil d'administration en 1998

Le Conseil d'administration s'est réuni quatre fois en 1998. Ses principales activités ont été menées à bien lors de ses réunions des 19 février, 30 septembre et 2 décembre. Pour la première fois, les chefs d'agence et autres responsables d'autorités nationales non membres du Conseil d'administration ont été invités à la session de débats ouverts du 3 juin. Comme les années précédentes, cette réunion s'est concentrée sur des problèmes plus généraux concernant l'ensemble du système européen d'autorisation de mise sur le marché, notamment la révision du système en 2001.

L'un des premiers thèmes abordés par le Conseil d'administration a été l'adoption du programme de travail 1998-99 (voir annexe 8 pour références). Sur la base des programmes précédents, le document a défini des objectifs plus clairs pour chaque secteur opérationnel de l'Agence et renforcé les liens entre objectifs et ressources. Le Conseil d'administration a souligné à cette occasion l'importance de la contribution des autorités compétentes nationales au fonctionnement du système centralisé d'autorisation.

Les résultats de l'atelier consacré au réseau d'information médical européen ("MINE") organisé à l'Agence le 10 juillet 1998 ont été examinés par le Conseil d'administration lors de sa réunion de septembre. L'amélioration de l'information à l'intention des utilisateurs de médicaments et professionnels de la santé est l'une des tâches prioritaires de l'EMEA. Le Conseil d'administration a donné son accord au développement d'un projet pilote entre l'Agence, la Direction générale III (Industrie) de la Commission européenne et le Centre commun de recherche, qui porte sur la publication électronique du résumé des caractéristiques des produits autorisés selon la procédure centralisée et de reconnaissance mutuelle.

Dans l'attente de l'adoption prévue par le Conseil de certaines modifications des dispositions financières du règlement (CEE) n° 2309/93, le Conseil d'administration a souhaité consulter la Cour des comptes européenne pour l'introduction de modifications du règlement financier de l'EMEA afin de prévoir une réserve financière (voir annexe 8).

Le Conseil d'administration s'est également penché sur les médicaments à base de plantes ainsi que certaines initiatives destinées à renforcer la transparence.

1.1 Le Conseil d'administration en 1998

1.2 L'EMEA et ses partenaires

1.3 Transparence, ouverture et initiatives de gestion de la qualité

1.4 Aspects internationaux

Décisions budgétaires

Les incertitudes liées aux perspectives financières de l'Agence en 1998, principalement dues au retard dans l'introduction de la réforme des redevances, ont amené le Conseil d'administration à se concentrer à titre prioritaire sur les questions budgétaires. Les résumés des budgets de l'Agence pour les années 1996 à 1998 sont présentés à l'annexe 5.

Sur avis de la Cour des comptes européenne, le Conseil d'administration, lors de sa réunion du 2 décembre 1998, a donné décharge au directeur exécutif et au comptable concernant l'exécution du budget 1997.

Le budget total de 31,9 millions d'écus pour 1998, adopté le 3 décembre 1997 par le Conseil d'administration, est resté inchangé, malgré l'adoption de plusieurs transferts internes de crédits et de deux budgets rectificatifs et supplémentaires pendant l'année.

La nécessité des deux ajustements budgétaires est essentiellement imputable au retard de la réforme des redevances. Le Conseil d'administration a notamment demandé 2 millions d'écus supplémentaires (accordés fin 1998) à l'autorité budgétaire de l'Union européenne pour compenser l'insuffisance des revenus escomptés des redevances.

Le budget 1999 de 41,35 millions d'écus a été adopté par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 2 décembre. La baisse de la contribution communautaire initialement demandée, ramenée à 13 millions d'écus, a toutefois été compensée par des revenus supplémentaires provenant de redevances et charges administratives.

Après d'intenses débats au Parlement européen et au Conseil, l'EMEA a accueilli favorablement l'adoption du nouveau règlement le 14 décembre 1998. Le règlement (CE) n° 2743/98 du Conseil est entré en vigueur le 21 décembre 1998 (JO L 345, du 19/12/1998, p.3).

Le nouveau règlement introduit deux changements majeurs: une redevance annuelle et une redevance pour avis scientifique fournis par les comités scientifiques. Il a été procédé à la réévaluation d'autres redevances et plusieurs modifications ont été apportées. Grâce au nouveau régime de redevances, l'Agence disposera à l'avenir d'un mécanisme de financement stable. Le Parlement européen a indiqué qu'il souhaitait réexaminer le règlement en 2001 à la lumière de données précises sur les coûts de fonctionnement des procédures européennes, à fournir tant par l'EMEA que par les autorités nationales.

Contrôle financier

En attente de l'adoption par le Parlement européen et le Conseil des propositions de transfert des responsabilités du contrôle financier de tous les organismes communautaires à la Commission européenne, le contrôleur financier *ad interim* de l'Agence, Claus Christiansen, est resté en fonction en 1998, secondé par un assistant. L'adoption de ces propositions est prévue pour le début 1999 et des contacts étroits ont été maintenus avec la direction générale de la Commission européenne responsable du contrôle financier afin de préparer les modalités du transfert.

La qualité des transactions a continué à s'améliorer, le nombre de renvois en raison d'erreurs de procédure, voire matérielles, ayant chuté à environ 2 % à la fin de l'année. Conformément aux objectifs internes, la plupart des transactions présentées au contrôle financier pour approbation ont été traitées dans les cinq jours, voire deux pour les trois-quarts d'entre elles.

1.2 L'EMEA et ses partenaires

Institutions européennes

Les activités de l'Agence relèvent d'un nombre croissant de domaines de compétence de l'Union européenne. L'EMEA est ainsi entrée en contact avec pratiquement la moitié des Directions générales opérationnelles de la Commission. Le principal contact de l'Agence reste la Direction générale III (Industrie) et en particulier l'unité des produits pharmaceutiques et cosmétiques (DG III/E/3).

Contacts avec les Directions générales de la Commission européenne:

DG I et DG IA – Relations extérieures
DG III - Industrie
DG V – Emploi, relations industrielles et affaires sociales
DG VI - Agriculture
DG IX – Personnel et administration
DG XII - Science, recherche et développement
Centre commun de recherche
DG XIX - Budgets
DG XX – Contrôle financier
DG XXIV – Politique des consommateurs et protection de leur santé



En 1998, l'EMEA a participé à toutes les réunions des comités pharmaceutiques concernant les médicaments à usage humain et vétérinaire, ainsi qu'à des réunions des groupes de travail pertinents. Composé de représentants des États membres et présidé par la DG III, il s'agit du principal organe consultatif de la Commission dans le domaine pharmaceutique. L'EMEA a également pris part à plusieurs réunions des comités scientifiques de la DG XXIV, des représentants de cette dernière ont également été invités à assister à des réunions du CPMP et du CVMP.

Le Parlement européen a continué à soutenir le travail de l'EMEA, en particulier par le biais de sa commission de l'environnement, de la protection des consommateurs et de la santé publique, présidée par M. Kenneth Collins. Plusieurs propositions législatives importantes et pertinentes pour l'Agence ont été examinées par le Parlement en 1998. L'EMEA a travaillé en étroite collaboration avec les commissions concernées, en particulier la commission des budgets, la commission de la recherche, du développement technologique et de l'énergie, et la commission du contrôle budgétaire. L'EMEA a également assisté à des réunions de l'Inter groupe du Parlement européen sur les produits pharmaceutiques, présidées par le professeur Umberto Scapagnini.

L'Agence a volontiers mis ses locaux à disposition pour une réunion de l'Observatoire du marché unique du Comité économique et social de l'Union européenne en mai.

Une réunion du groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies a également eu lieu dans les locaux de l'EMA en juin 1998. Ce groupe, anciennement appelé "groupe de conseillers pour l'éthique de la biotechnologie", a pour tâche de conseiller la Commission européenne sur toutes les questions éthiques liées à la science. Lors de sa réunion, le groupe a préparé un avis sur les aspects éthiques des banques de tissus humains soumis à la Commission européenne en juillet, et a souhaité inclure l'EMA dans une approche européenne coordonnée sur ce thème.

Les contacts avec d'autres organismes communautaires décentralisés ont été renforcés par la participation de l'EMA, avec l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, à l'établissement d'une ligne directrice sur l'évaluation des risques liés aux nouvelles drogues synthétiques.

La coopération avec la Pharmacopée européenne s'est poursuivie en 1998, notamment par la participation de l'EMA aux réunions à Strasbourg au sein de la délégation communautaire, mais aussi avec la participation d'observateurs du secrétariat de la Pharmacopée à plusieurs réunions de groupes de travail de l'EMA. Les détails sont fournis au chapitre 4.

Autorités nationales compétentes et parties intéressées

Le soutien et la contribution des autorités nationales à l'Agence sont toujours considérables. En particulier, l'EMA a désormais accès à quelque 2 200 experts nommés par les autorités nationales. Les activités d'évaluation, de surveillance et d'inspection de l'EMA sont assumées par ces experts dans le cadre de contrats de services, dont le paiement est assuré par l'EMA par une partie des redevances versées à l'EMA par les demandeurs. Ce contrat est régi par la déclaration de principes adoptée par le Conseil d'administration en décembre 1996 (voir annexe 8 pour plus d'informations).

L'importance croissante du partenariat entre les autorités nationales et l'EMA a entraîné une augmentation du nombre de sessions d'information et de visites d'échange entre délégués des autorités nationales et l'EMA sur divers sujets. Les réunions de 1998 ont été organisées avec des représentants des autorités belges, allemandes, françaises, autrichiennes, suédoises et britanniques. Outre les membres du Parlement européen, l'EMA a également reçu des délégations des parlements belge, italien et britannique.

Dans le même temps, les autorités nationales ont continué à tirer parti de la possibilité de détacher des experts nationaux auprès de l'EMA pour des périodes déterminées. En 1998, l'Agence a ainsi pu accueillir des experts nationaux danois, allemands, français et italiens.

Des réunions trimestrielles régulières avec les principales parties intéressées ont continué à se tenir en 1998, en présence de membres des comités scientifiques de l'EMA. Comme les années précédentes, l'Agence a également organisé plusieurs journées d'information couronnées de succès, conjointement avec des organisations représentant l'industrie de la santé humaine et animale. Des ateliers techniques ont également été consacrés à

plusieurs sujets spécifiques, notamment la ligne directrice « pré-soumission », la soumission de demandes de modification, la délivrance de certificats pour des médicaments et les rapports européens publics d'évaluation.

Les parties intéressées étant de mieux en mieux organisées au niveau européen, l'EMA a cherché à élargir ses contacts avec elles, mais aussi avec les sociétés savantes. Les efforts de l'Agence pour améliorer la transparence et la communication sont appréciés par ces groupes, qui se sont montrés intéressés par des contacts plus fréquents avec l'EMA.

Parties intéressées invitées aux réunions trimestrielles du CPMP :

- Bureau Européen des Unions de Consommateurs (BEUC)
- European Federation of Pharmaceutical Industries' Associations (EFPIA)
- Association Européenne des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public (AESGP)
- European Generic manufacturers' Association (EGA)
- Standing Committee of European Doctors
- Groupement des Pharmaciens de l'Union Européenne (GPUE)

Parties intéressées invitées aux réunions trimestrielles du CVMP :

- Bureau Européen des Unions de Consommateurs (BEUC)
- Fédération de la Santé Animale (FEDESA)
- Committee of Agricultural Organisations in the EU/General Committee of Agricultural Co-operation in the EU (COPA-COGECA)
- Groupement des Pharmaciens de l'Union Européenne (GPUE)
- Federation of Veterinarians in Europe (FVE)

Autres groupes invités aux réunions de l'EMA en 1998 :

- Dansk Farmaceutforening (Danish Pharmacists' Association)
- Drug Information Association (DIA)
- European Association of Genetic Support Groups (EAGS)
- European Chemical Industry Council (CEFIC)
- Health Action International (HAI)
- International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians (IFAPP)
- International Society of Drug Bulletins (ISDB)
- Irish Pharmaceutical and Chemical Manufacturers Federation (IPCMF)
- Pan-European Federation of Regulatory Affairs Societies (PEFRAS)
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA)

1.3 Transparence, ouverture et initiatives de gestion de la qualité

Transparence et ouverture

L'utilisation d'Internet pour offrir un accès optimal aux documents de l'EMEA constitue un aspect important des réalisations de l'Agence. Un nouveau site Web a été lancé en septembre 1998 avec une structure permettant notamment un meilleur accès aux documents en plusieurs langues. L'adresse Internet reste inchangée (<http://www.eudra.org/emea.html>).

Outre le nouveau site Web, et suite à la décision du directeur exécutif du 3 décembre 1997 sur les règles concernant l'accès aux documents, un premier catalogue de documents publics a également été établi en septembre. Le travail portant sur la production d'un outil plus interactif pour la recherche et l'accès direct à des documents publics par Internet s'est poursuivi en 1998.

La liste des experts européens nommés par les États membres et leurs déclarations d'intérêt sont mises à la disposition du public à l'EMEA depuis 1995. Après consultation des comités scientifiques, le Conseil d'administration a approuvé en décembre 1998 la publication de la liste des noms, dont la préparation devrait s'achever début 1999.

Lors de sa réunion de septembre, le Conseil d'administration a approuvé une proposition concernant la transmission d'informations pendant l'évaluation des demandes déposées à l'Agence et après l'adoption d'un avis par les comités scientifiques (EMEA/MB/011/98-Rév.1). L'un des aspects de ce problème, les statistiques sur le retrait des demandes, est désormais abordé aux chapitres 2 et 3 du présent rapport.

Par principe, le contenu des demandes soumises à l'EMEA restent confidentiels. Le Conseil d'administration accepte toutefois la diffusion d'informations par l'Agence au cours de la phase d'évaluation dans certaines circonstances exceptionnelles. En particulier, la transmission d'informations pourrait être justifiée lorsque les informations détaillées sont déjà dans le domaine public ou lorsque des informations déjà accessibles sont erronées et doivent faire l'objet de clarifications factuelles.

La diffusion de certaines informations après l'adoption de l'avis des comités scientifiques a été en principe acceptée une fois l'avis finalisé, et à condition que la Commission européenne et les États membres en aient été informés, c'est-à-dire, en pratique, 60 jours après l'adoption de l'avis final.

Initiatives de gestion de la qualité

Lancée en 1997, l'initiative de gestion de la qualité a commencé à produire des résultats concrets en 1998. Les neuf équipes examinant différents aspects des activités de l'Agence ont présenté les premiers résultats de leur travail lors d'une assemblée générale du personnel en juillet 1998. Les membres du Conseil d'administration et des comités scientifiques ont pu prendre connaissance des résultats du travail des équipes, affichés près des salles de réunion de l'EMEA.

Les équipes se sont penchées sur plusieurs problèmes importants, notamment la planification des activités de l'Agence, la gestion des informations et des recommandations et avis scientifiques, la qualité des informations sur les produits, l'audit interne, la fourniture d'indicateurs de performances internes, les relations avec les différents partenaires de l'Agence, la formation et l'évaluation du personnel et l'efficacité de la mise en œuvre des décisions de la direction.

Alors que certains projets ont été menés à bien au cours de l'année, le processus est nécessairement continu. Un manuel de gestion de la qualité à l'EMEA a été produit pour aider le personnel dans son travail et des procédures d'audit interne ont été mises en place vers la fin 1998 pour veiller à ce que les progrès effectués se poursuivent à l'avenir.

L'EMEA reconnaît que cela ne constitue qu'un élément du système européen d'autorisation et a essayé d'encourager les autorités nationales compétentes à se joindre à l'initiative de gestion de la qualité, ce qui s'avère particulièrement important dans le contexte des exercices de comparaison à venir avec d'autres autorités réglementaires reconnues au niveau international.

1.4 Aspects internationaux

Bien que limité par les contraintes budgétaires, le rôle de l'EMEA dans le soutien de la Commission européenne dans ses relations internationales s'est poursuivi en 1998.

La décision du Comité mixte de l'espace économique européen autorisant la participation de l'Islande et de la Norvège au travail de l'EMEA a été reportée au début 1999. En attendant l'entrée en vigueur de cette décision, un échange de lettres a été effectué entre l'EMEA et l'Islande et la Norvège, permettant à ces derniers de participer en tant qu'observateurs au Conseil d'administration, aux comités scientifiques et aux groupes de travail.

L'EMEA a continué à participer aux conférences internationales sur l'harmonisation pour les médicaments à usage humain et vétérinaire (ICH et VICH). Ce processus permanent d'harmonisation entre les autorités d'enregistrement et les représentants de l'industrie de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis a progressé en 1998. Dans le cadre de l'ICH, 37 lignes directrices trilatérales ont désormais été finalisées pour les médicaments à usage humain, les détails des activités de 1998 étant fournis au chapitre 2. Des progrès ont également été réalisés dans le secteur des médicaments à usage vétérinaire et de plus amples détails du processus VICH sont présentés au chapitre 3.

Dans le contexte du soutien technique de l'Agence aux autorités nationales des pays d'Europe centrale et orientale, des observateurs du groupe CADREAC (Collaboration Agreement of Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries - accord de collaboration des autorités chargées de la réglementation des médicaments dans les pays associés à l'Union européenne) ont continué à participer aux réunions de plusieurs groupes de travail des comités scientifiques. Les discussions relatives à une procédure d'échange de rapports d'évaluation et d'informations de sécurité sur les médicaments autorisés se sont également poursuivies. Un estonien a entamé un stage auprès de l'EMEA à la fin 1998.

L'EMEA a continué à recevoir des visites d'information d'autorités nationales de plusieurs pays tiers. Les représentants des pays suivants: Bosnie-Herzégovine, Canada, Chine, Cuba, Hong Kong, Japon, Nigeria, Pologne, Thaïlande, États-Unis et Zimbabwe ont visité l'EMEA en 1998.

La coopération avec l'Organisation mondiale de la santé s'est poursuivie et, en particulier, l'EMEA a participé à un cours international de formation sur l'enregistrement de médicaments, organisé en septembre 1998 en Tunisie.

Comme les années précédentes, l'EMEA a pu mettre ses locaux à disposition pour des réunions annuelles du Conseil international des céréales et de l'Organisation internationale du sucre, dont les sièges se situent également à Canary Wharf, Londres.

2. MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

2.1 Unité d'évaluation des médicaments à usage humain

Le Professeur Josep Torrent-Farnell, chef du secteur des nouvelles substances chimiques, a quitté l'EMA en 1998 pour prendre la direction de la nouvelle agence espagnole du médicament. Son poste est désormais occupé par le Dr Patrick Le Courtois. Les autres chefs de secteur, M. Noël Wathion et le Dr John Purves, ont poursuivi leurs activités sous la supervision du Professeur Rolf Bass, chef de l'unité. À la fin 1998, le Dr Isabelle Moulon, le Dr Marisa Papaluca Amati et M. Anthony Humphreys ont été nommés chefs de secteur adjoint.

L'unité s'est attelée à de nouvelles initiatives, notamment la gestion de la qualité, le système de repérage des demandes et l'amélioration de la qualité des informations sur les produits. Ces nouvelles activités, qui représentent une charge de travail considérable pour le personnel conduiront à moyen terme à des gains en productivité. D'autres initiatives incluent la formation, notamment la formation linguistique et la gestion du personnel.

Lors du second semestre 1998, le nombre de réunions a été réduit en raison d'un plan d'urgence et le recrutement prévu a dû être gelé.

Le nombre de nouvelles demandes centralisées reçues en 1998 est comparable à celui de l'année précédente, alors que la charge de travail relative à la maintenance des autorisations centralisées de mise sur le marché a considérablement augmenté. Le nombre de modifications de type I a également enregistré une hausse importante, alors que celui des modifications de type II est resté stable. Les délais de traitement qui constituent les indicateurs de performances clés des procédures centralisées, ont été respectés pour toutes les demandes.

2.1 Unité d'évaluation des médicaments à usage humain

2.2 Fonctionnement du CPMP

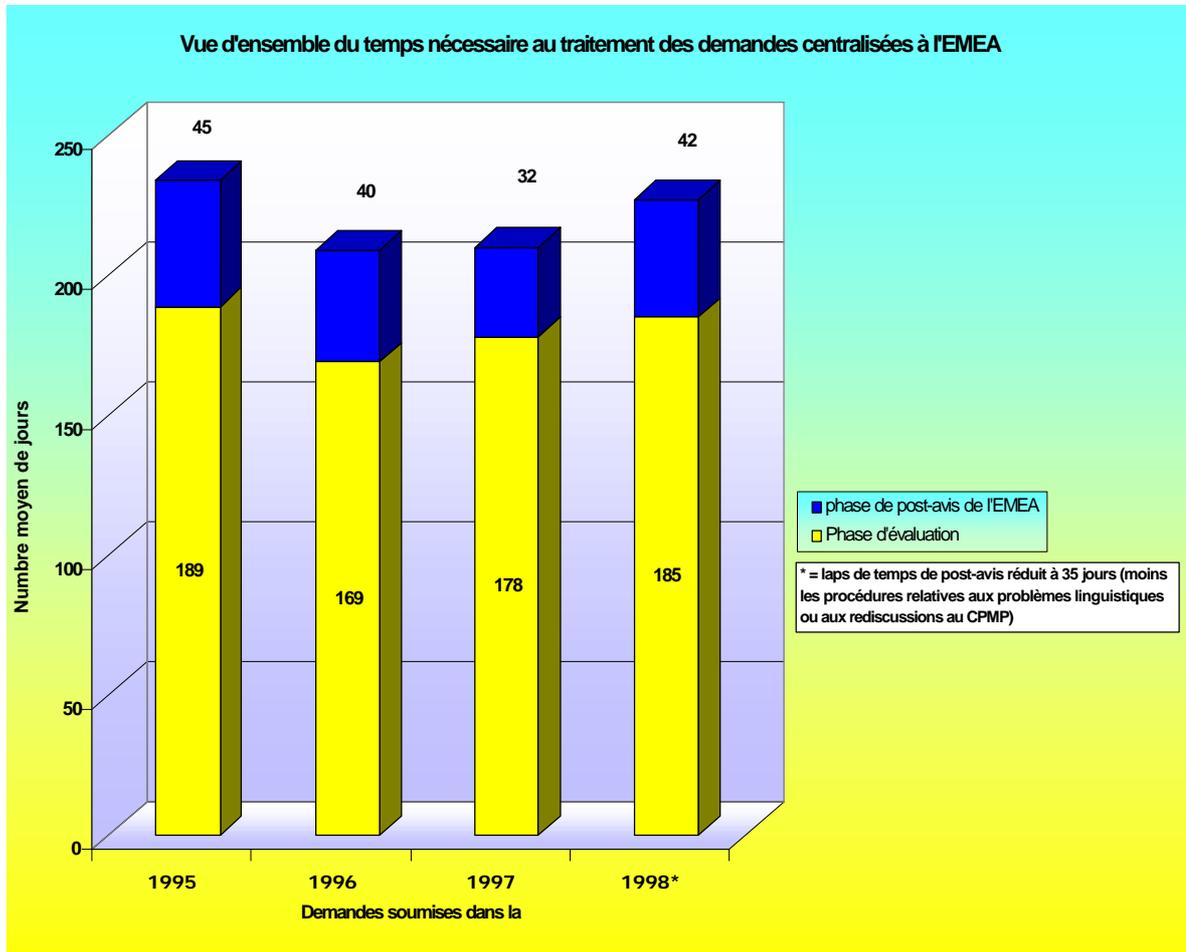
2.3 Autres activités du CPMP

2.4 Groupes de travail du CPMP

2.5 Groupe ad hoc de travail de l'EMA sur les médicaments à base de plantes

2.6 Reconnaissance mutuelle des médicaments à usage humain

L'organisation et le contenu du processus d'évaluation scientifique ont fait l'objet de débats lors des réunions plénières et informelles du CPMP. Des améliorations continues du rapport européen public d'évaluation sont nécessaires pour rendre la base scientifique des avis du CPMP plus transparente, ainsi que pour améliorer la qualité des résumés des caractéristiques des produits et des notices destinées aux patients.



Le nombre de demandes d'avis scientifique a augmenté en 1998, ce qui a entraîné un accroissement de la charge de travail du comité des spécialités pharmaceutiques et de l'unité.

La procédure centralisée concerne généralement des médicaments très innovants, qu'il s'agisse de composés biotechnologiques ou de nouvelles substances actives. Par nature, ces composés peuvent être entièrement nouveaux en termes de mode d'action ou constituer un nouveau traitement pour des maladies graves pour lesquelles les thérapies disponibles ont une efficacité limitée. Plusieurs produits ont été autorisés dans des circonstances exceptionnelles avec les mesures de suivi requises par le CPMP. La pharmacovigilance revêt une importance particulière pour veiller à ce que les réactions indésirables soient détectées rapidement et des avertissements appropriés transmis sans retard aux professionnels de la santé et aux patients.

L'EMEA s'est également concentrée sur le développement de médicaments destinés aux enfants, à l'amélioration des informations concernant les agents antimicrobiens ("antibiotiques") et l'utilisation de matériaux d'origine animale dans la fabrication de médicaments.

2.2 Fonctionnement du CPMP

En janvier 1998, les membres du CPMP ont été nommés pour un second mandat de trois ans (1998 – 2000). Cinq nouveaux membres ont été nommés et tous les autres membres sont restés pour la deuxième période (voir annexe 2 pour plus d'informations). Le Professeur Jean-Michel Alexandre a été réélu président et le Dr Mary Teeling élue vice-présidente du CPMP pour la période 1998-2000.



Jean-Michel Alexandre

Le CPMP a eu la tristesse d'apprendre le décès, le 30 septembre 1998, du Dr Susan Wood, membre britannique du CPMP et présidente du groupe de travail "pharmacovigilance" du CPMP. Lors de sa réunion plénière d'octobre, le CPMP a rendu hommage à son travail et à sa contribution extraordinaire à la santé publique au niveau international.

À partir de juin 1998, structure et organisation des réunions du CPMP ont été modifiées: ses réunions plénières commencent le mardi et se poursuivent jusqu'au jeudi. Les réunions d'avis scientifique ainsi que celles du groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle (MRFG) sont prévues le lundi, ce qui améliore la disponibilité des locaux et des experts.



Mary Teeling

Demandes et avis

Procédures centralisées	1996	1997	1998	Total 1995-1998
Demandes reçues				
Part A	12	20	12	177
Part B	23	40	33	
Retraits	4	5	19	30
Avis formulés pour un médicament				
Part A	14	6	11	103*
Part B	15	19	30	
Avis formulés pour une substance				
Part A	11	6	11	80*
Part B	12	13	19	
Modifications de type I				
Part A	14	57	50	294
Part B	13	52	108	
Modifications de type II				
Part A	3	19	26	130
Part B	13	28	40	
Demandes abrégées et demandes d'extensions				
Part A	3	32	11	54
Part B	2	2	4	

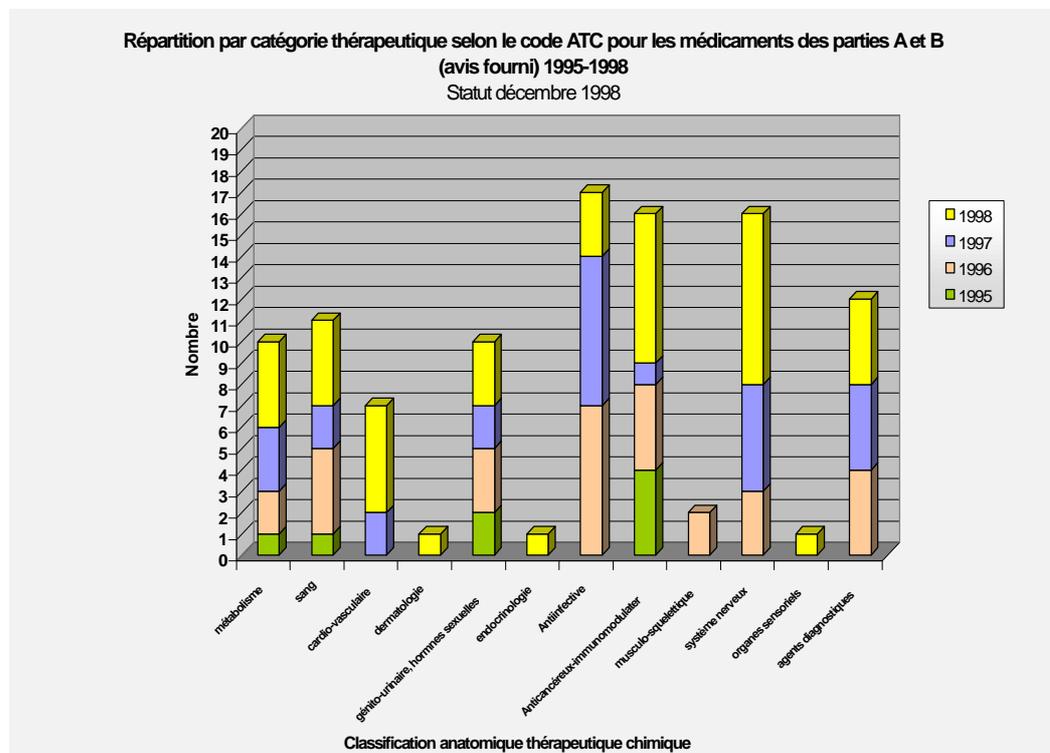
* ces chiffres englobent des avis négatifs formulés pour 3 médicaments, représentant 2 substances

Confirmant l'évolution enregistrée depuis 1995, les deux tiers des demandes en 1998 restent facultatives, le demandeur pouvant choisir la procédure en vertu de la partie B de l'annexe au règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil. 12 demandes ont été déposées pour des médicaments de biotechnologie relevant de la partie A de l'annexe et 33 pour des médicaments novateurs relevant de la partie B.

Suite à la nouvelle politique de la Commission européenne nécessitant une justification approfondie des demandes multiples, le nombre de ces dernières a chuté par rapport aux années précédentes.

En 1998, 38 avis positifs ont été adoptés pour des médicaments. Des informations détaillées sur les avis positifs formulés en 1998 et les décisions d'autorisation communautaire, telles qu'approuvées par la Commission en 1998, sont fournies à l'annexe 6.

Le type de médicament pour lequel des avis ont été émis par le CPMP a évolué depuis 1995 et couvre désormais toutes les grandes classes thérapeutiques.



La majorité des avis positifs sont fondés sur des études actives de contrôle comparant les avantages et risques des nouveaux médicaments à ceux de produits déjà autorisés. Dans certains cas, une comparaison avec un placebo peut être acceptée, par exemple, en l'absence de produit de comparaison en raison du caractère innovant du médicament.

En 1998, 3 avis négatifs, par une majorité de votes, ont été formulés par le CPMP concernant deux substances actives. Deux avis négatifs concernaient deux médicaments contenant la même nouvelle substance active (partie B) agissant sur le système nerveux, la propentofylline. L'autre avis négatif était lié à un médicament contenant une nouvelle substance active (partie A), un agent antithrombotique, le saruplase.

Modifications

En 1998, 158 modifications de type I et 66 modifications de type II ont été traitées. Des avis négatifs ont été formulés par le CPMP pour 2 modifications de type II concernant des médicaments contenant la même substance active (partie B, un agent anticancéreux, le topotecan) et relatifs à une extension des indications.

Retraits avant la formulation d'un avis

Les retraits de demandes dans la procédure centralisée est possible avant que le CPMP formule un avis. Les demandeurs souhaitant éviter les inconvénients d'un avis négatif procèdent fréquemment ainsi. En 1998, 19 demandes ont été retirées volontairement par les demandeurs: 7 demandes pour des médicaments relevant de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil et 12 pour des médicaments relevant de la partie B.

Depuis 1995, un total de 30 demandes ont été retirées. Quatre procédures concernaient "d'anciennes procédures de concertation" converties et 26 de nouvelles demandes centralisées. La plupart des retraits étaient liés à des problèmes cliniques spécifiques qui auraient pu aboutir à une évaluation défavorable du rapport bénéfice/risque par le CPMP. Dans 22 cas, les retraits étaient dûs à un manque de données cliniques d'efficacité ou de sécurité, 2 à des problèmes de qualité et de fabrication et 1 à des données non validées.

Certaines procédures retirées ont été analysées en 1998. Il convient de noter que les avis scientifiques du CPMP n'avaient été requis pour aucune de ces procédures. La plupart des retraits semblent être dus à des demandes prématurées, les demandeurs étant dans l'impossibilité de fournir des informations supplémentaires, des données et des réponses adéquates, même avec un délai plus long.

Rapporteurs

Des rapporteurs et co-rapporteurs ont été désignés pour les demandes correspondant à 32 substances actives en 1998. Une répartition égale entre membres a été assurée par l'obligation pour les demandeurs de proposer trois ou quatre possibilités.

Origine des délégués	Rapporteur		Co-rapporteur		Total
	Part A	Part B	Part A	Part B	
Belgique/België	0	2	1	1	4
Danmark	1	0	1	1	3
Deutschland	2	1	2	3	8
Ἑλλάς/Greece	0	0	0	0	0
España	0	4	1	0	5
France	2	4	0	3	9
Ireland	0	3	0	1	4
Italia	0	1	0	2	3
Luxembourg	0	0	0	1	1
Nederland	1	2	0	4	7
Österreich	0	0	0	1	1
Portugal	0	1	0	0	1
Suomi/Finland	0	2	0	1	3
Sverige	1	3	1	5	10
United Kingdom	1	1	2	1	5
Total	8	24	8	24	64

Aspects opérationnels

L'unité a poursuivi ses efforts en 1998 afin de fournir des avis réglementaires et procéduraux au CPMP, à ses groupes de travail et aux demandeurs, en particulier par le biais du développement accru de procédures opératoires standard et par l'organisation de 70 réunions de pré-soumission. Un "guide de pré-soumission de l'EMEA à l'intention des utilisateurs de la procédure centralisée" (EMEA pre-submission guidance for users of the centralised procedure) (EMEA/H/38179/1998) a été rendu public en novembre 1998 pour apporter une assistance supplémentaire.

Conformément à la "communication de la Commission concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments" (JO C 229, 22/7/1998, p.4), l'EMEA a élaboré une procédure pour les notifications de la distribution parallèle de produits autorisés au niveau central. La procédure est entrée en vigueur le 20 novembre 1998 et définit les étapes à respecter par les distributeurs parallèles de produits autorisés centralement. Quelque 258 notifications ont été reçues en 1998.

Les documents explicatifs suivants ont été adoptés par le CPMP:

Référence	Titre	Statut
CPMP/040/98	Position paper on voting in the framework of the discussion and adoption of CPMP opinions	Adopté en mars 1998
EMEA/SOP/001/97	Standard Operating procedure on referrals in accordance with the provisions of Council Directive 75/319/EEC in the case of safety concerns related to medicinal products marketed in the European Union	Adopté en avril 1998
EMEA/SOP/H/001/98	Standard operating procedure on the release of assessment reports to applicants / marketing authorisation holders	Adopté en octobre 1998
CPMP/328/98	Guidance paper on the acceptability of trade names for medicinal products processed through the centralised procedure	Transmis pour consultation en avril 1998

2.3 Autres activités du CPMP

Avis scientifiques

Les avis scientifiques permettent de soulever des problèmes de développement avec le CPMP avant la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

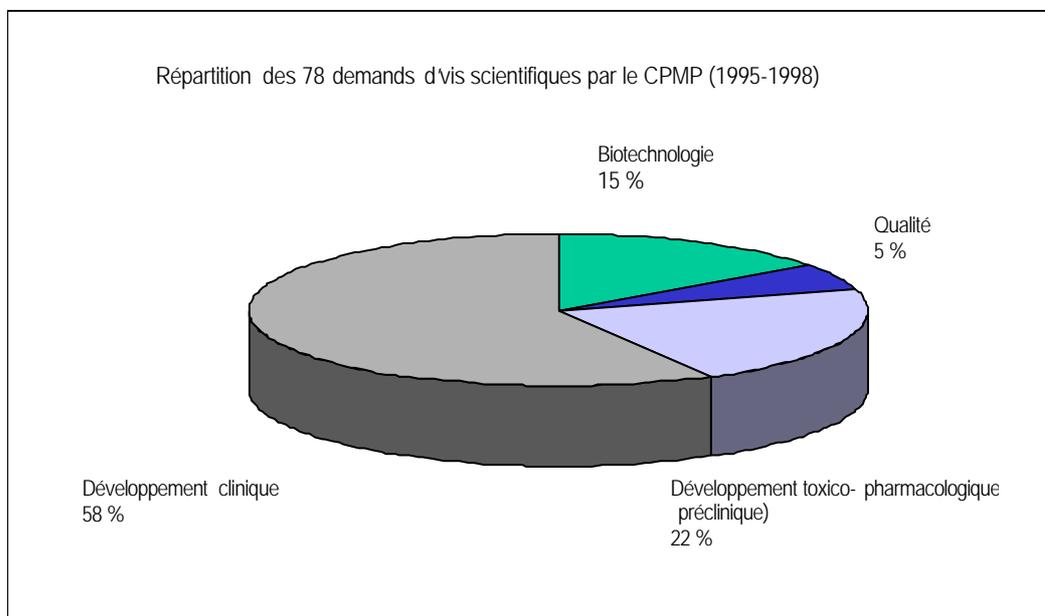
La fourniture d'avis scientifiques en 1998 a connu une forte hausse, l'industrie ayant reconnu la valeur ajoutée apportée par le CPMP dans les premiers stades du développement de leurs médicaments. Bien que le nombre de demandes et le suivi des demandes initiales aient considérablement augmenté par rapport à 1996 et 1997, la longueur moyenne de la procédure est toujours de trois mois. En 1998, les 3 premières demandes d'autorisation de mise sur le marché consécutives à la fourniture d'avis scientifiques par l'EMEA ont été déposées en procédure centralisée. Les avis concernant l'autorisation de ces demandes sont toujours attendus.

Pour améliorer la gestion de la charge de travail accrue, d'autres mesures ont été introduites, ce qui a renforcé la procédure d'avis scientifique en créant un réseau d'experts, en impliquant davantage les groupes de travail du CPMP et en renforçant le soutien apporté par le secrétariat de l'EMEA.

Pour améliorer la procédure de fourniture d'avis scientifiques, des réunions d'experts sont organisées et donnent lieu à des débats approfondis sur des problèmes scientifiques spécifiques liés aux différentes demandes. Une nouvelle étape de la procédure d'avis scientifique consiste à fournir au demandeur une liste de problèmes spécifiques qu'il devra, le cas échéant, aborder pendant la présentation orale au groupe consultatif du CPMP. La discussion est ainsi plus ciblée et la qualité de l'avis scientifique s'en trouve améliorée.

Les détails sur la fourniture d'avis scientifiques en 1998 sont les suivants:

Demandes soumises au CPMP	Avis transmis	Absence d'avis	Consultations verbales
52 (42 + 10 suivis)	43 (35 + 8 suivis)	3 (1 + 2 suivis)	16



Saisines

Les questions de santé publique liées aux produits autorisés au niveau national peuvent être soumises à l'EMEA dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle et en cas de problèmes de sécurité concernant d'autres produits.

Une saisine initiée en 1997 en vertu de l'article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le caractère arythmogène de médicaments contenant de la terféndine, un antihistaminique non sédatif, a été finalisée en 1998. La procédure a impliqué 80 titulaires d'autorisations de mise sur le marché. L'ensemble des 83 autorisations de mise sur le marché pour des formulations sous forme de comprimés de 120 mg de terféndine et de 60 mg de terféndine + 120 mg de pseudo-éphédrine HCl ont été retirées. Des modifications ont en outre été apportées à l'ensemble des 139 autorisations de mise sur le marché, ainsi qu'aux résumés des caractéristiques du produit pour toutes les formulations de suspension orale de 6 mg/ml et de comprimés de 30 et 60 mg de terféndine (JO C 331, 29/10/1998, p.5).

Une saisine initiée en 1997 en vertu de l'article 7, paragraphe 5, du règlement (CE) n° 541/95 de la Commission concernant une modification de type II d'un médicament de biotechnologie contenant de l'époétine alfa, autorisé

dans le cadre de “l’ancienne procédure de concertation”, a été finalisée en 1998. La saisine était liée à une demande visant à introduire une indication supplémentaire pour l’utilisation des produits afin de réduire l’exposition aux transfusions sanguines allogéniques avant les interventions majeures de chirurgie orthopédique élective. L’indication supplémentaire a été approuvée par le CPMP.

Type de saisine	Date de l'avis définitif du CPMP	Dénomination commune internationale (DCI)
Autorisations nationales		
Article 12 Directive 75/319/CEE du Conseil	25 février 1998 en cours	Terfénadine Vigabatrine
Article 15 Directive 75/319/CEE du Conseil	en cours en cours en cours	Dexfenfluramine; Fenfluramine Phentermine; Amphépramone Clobenzorex; Fenbutrazate; Fenproporex; Mazindol; Méfénorex; Norpseudoéphédrine; Phennétrazine; Phendimétrazine; Propylhexédrine
Procédure de reconnaissance mutuelle/ancienne procédure de concertation		
Article 7, paragraphe 5, règlement (CE) n° 541/95 de la Commission	25 février 1998 en cours en cours	Époétine alfa Interféron alpha 2a Molgramostim
Article 10 Directive 75/319/CEE du Conseil	en cours	Tirofiban
Article 15 Directive 75/319/CEE du Conseil	en cours	Sertindole

2.4 CPMP travail du CPMP

Les groupes de travail du CPMP “pharmacovigilance”, “biotechnologie”, “efficacité” et “sécurité”, ainsi que le groupe de travail conjoint CPMP/CVMP sur la qualité, ont continué à se réunir régulièrement pendant le premier semestre 1998, et à un rythme moins soutenu au cours du second semestre en raison des mesures d’urgence.

Ils ont continué à transmettre des recommandations au CPMP, principalement sous la forme de documents de prise de position, de points à considérer, de notes explicatives et de lignes directrices CPMP/ICH. De nouveaux documents conceptuels ont de surcroît été adoptés par le CPMP comme point de départ pour le développement futur de notes explicatives.

Les documents de prise de position du CPMP sont des déclarations scientifiques visant à faire part de l’état actuel de position scientifique de l’UE sur des points spécifiques.

Documents de l'EMA

Les documents conceptuels ont pour objectif de soulever des problèmes spécifiques à une étape quelconque du développement de médicaments au sein de groupes de travail ad hoc ou de groupes de travail du CPMP afin d'établir la base de documents explicatifs futurs, qu'il s'agisse de points à considérer ou de notes explicatives.

Les documents intitulés "Points à considérer" expriment l'opinion du CPMP dans un domaine du développement de médicaments où peu d'expériences sont disponibles et où les connaissances évoluent rapidement. Ces documents doivent être souples et aisément actualisables pour refléter les progrès.

Les notes explicatives, parfois appelées lignes directrices, sont des documents visant à :

- (a) servir de base à l'harmonisation pratique de la façon dont les États membres et l'EMA interprètent et appliquent les exigences détaillées pour la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité (protocoles et normes analytiques, pharmacotoxicologiques et cliniques concernant le test des médicaments, annexe à la Directive 75/318/CEE du Conseil); et
- (b) faciliter la préparation de demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Une procédure opératoire standard (SOP) permet de clarifier la mise en œuvre de la législation pharmaceutique communautaire pour les autorités d'enregistrement et les demandeurs.

Le CPMP, ses groupes de travail et experts ont continué à contribuer considérablement au processus de l'ICH préparant la position de l'UE. De grands progrès ont été accomplis et plusieurs lignes directrices finalisées. Parmi les documents finalisés par le comité directeur de l'ICH figurent ceux relatifs à la durée des essais de toxicologie chronique chez l'animal (essais de toxicologie - rongeurs et non rongeurs, ICH rubrique S4) et au "choix des groupes témoins dans les essais cliniques" (ICH rubrique E10).

En ce qui concerne le document technique commun, de grands progrès ont été effectués pour la partie préclinique, en particulier au sujet de l'harmonisation de la table des matières. Dans le cadre de l'efficacité et de la sécurité clinique, l'étendue de l'harmonisation de la table des matières des rapports et tableaux d'études a été convenue lors de la réunion de l'ICH à Tokyo, en septembre 1998. Un atelier d'experts cliniques du CPMP, présidé par le Dr Barbara van Zwieten-Boot, a été organisé pour préparer la ligne directrice communautaire sur l'efficacité et la sécurité clinique pour la réunion de Tokyo de septembre 1998.

Les activités principales de chaque groupe de travail et le statut des documents préparés en 1998 sont indiqués ci-après. Les lignes directrices liées à la qualité pharmaceutique sont présentées au chapitre quatre.

Activités de pharmacovigilance et groupe de travail “pharmacovigilance”

Le groupe de travail “pharmacovigilance” (PhVWP), présidé par le D^r Susan Wood (†) a organisé 7 réunions en 1998. Le groupe de travail a évoqué 19 questions à la demande du CPMP et 39 autres à la demande des États membres. Le groupe de travail “pharmacovigilance” s’est penché comme à l’accoutumée sur les problèmes de sécurité liés à des médicaments autorisés aux niveaux central et national. À cet égard, un avertissement européen général concernant la conduite et l’utilisation de machines pour les patients traités par insuline a été mis au point par le groupe de travail et approuvé par le CPMP.

Un document traitant de problèmes opérationnels a été approuvé puis adopté par le CPMP: “Principes de transmission d’informations de pharmacovigilance à l’Organisation mondiale de la santé” (Principles of providing the World Health Organisation with pharmacovigilance information), adopté en janvier 1998 (CPMP/PhV/053/98). Ils seront inclus dans le Volume IX de “La Réglementation des médicaments dans l’Union européenne” (The rules governing medicinal products in the European Union) (voir annexe 8 pour les informations sur les publications).

En 1998, l’EMEA a reçu un nombre croissant de rapports portant sur des suspicions de réactions indésirables graves hors de l’UE pour des médicaments autorisés au niveau central. Quelque 4 417 rapports de ce type ont été reçus en 1998. Un total de 4 516 rapports concernant des réactions indésirables graves dans l’UE nous sont parvenus.

Pour éviter la précipitation potentielle de la substance active du Norvir, des modifications des conseils de stockage et des dates limites de conservation ont été recommandées, suivies d’une procédure de modification de type II.

L’autorisation communautaire de mise sur le marché du Tasmar (tolcapone), initialement accordée pour le traitement d’appoint de la maladie de Parkinson, a été suspendue lorsqu’il s’est avéré que ses avantages ne compensaient pas les risques inhérents à son utilisation. Les inquiétudes concernant le Comtess (entacapone), qui a un mode d’action similaire à celui du tolcapone, ont également entraîné l’introduction de différents avertissements. Le Mabthera (rituximab), autorisé pour le traitement de certaines formes de lymphome, a également fait l’objet de restrictions croissantes d’utilisation. Dans chaque cas, l’Agence a rendu public un communiqué de presse, rendu accessible sur le site Web de l’Agence.

Groupe de travail “biotechnologie”

Le groupe de travail “biotechnologie” (BWP), présidé par le Professeur Giuseppe Vicari, s’est réuni huit fois en 1998. Au cours de l’année, le BWP a continué de fournir une assistance technique spécialisée au CPMP pour les demandes soumises à l’EMEA. Des avis généraux ont également été transmis sur la fabrication et le contrôle de médicaments de biotechnologie et biologiques, notamment les produits dérivés du sang et du plasma, et les produits immunologiques.

À la lumière des nouvelles informations, un atelier d'experts internationaux sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (TSE), organisé sous l'égide du CPMP, a été organisé le 15 janvier 1998 pour examiner les informations disponibles sur la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (nv-CJD) et les TSE pertinentes. Le CPMP a adopté le 25 février 1998 un document de prise de position sur la nv-CJD et les médicaments dérivés du plasma (CPMP/201/98), comprenant des recommandations sur les mesures à prendre en rapport aux médicaments s'il s'avérait que les dons provenaient de patients souffrant de nv-CJD.

Le BWP a en outre proposé une révision de la note explicative du CPMP concernant la minimisation du risque de transmission des agents de l'encéphalopathie spongiforme animale par le biais de médicaments, diffusée à des fins de consultation. Les recommandations (adoptées en décembre 1997) pour la production de dérivés de suif destinés à des produits pharmaceutiques (CPMP/BWP/1163/97), ainsi que celles relatives à l'utilisation de gélatine dans les produits pharmaceutiques, ont été incorporées dans la proposition de révision de la "directive TSE". Dans ce domaine, le CPMP a également reconnu la nécessité d'organiser un atelier entre le CPMP/BWP et d'autres parties intéressées afin de partager les informations disponibles sur les progrès concernant l'analyse des marqueurs de TSE en rapport avec leurs applications potentielles aux médicaments.

Le premier atelier de l'EMEA consacré à la thérapie génique a été organisé le 23 avril 1998. Son objectif consistait à identifier les priorités, à faciliter les progrès de stratégies thérapeutiques nouvelles et prometteuses et à revoir les lignes directrices relatives à la thérapie génique. Des représentants du Parlement européen, de la Commission européenne et des membres et experts du CPMP, ainsi que des représentants de l'industrie, d'universités et des groupes de patients ont participé à l'atelier. L'EMEA a organisé un forum d'échange d'informations scientifiques et le débat a servi de base à la révision en cours des lignes directrices relatives à la thérapie génique.

À la demande du groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle, le groupe de travail "biotechnologie" a émis des avis scientifiques liés à la sélection de souches de virus à incorporer dans les vaccins contre la grippe. La recommandation sur les souches de grippe, à des fins d'utilisation dans la production de vaccins contre la grippe en Europe, a fait l'objet d'un consensus des experts participant au groupe de travail ad hoc sur la grippe en collaboration avec le groupe de travail "biotechnologie".

Les documents suivants ont été adoptés ou transmis pour consultation par le CPMP en 1998:

Référence	Documents de prise de position	Statut
CPMP/BWP/201/98	New variant CJD and plasma-derived medicinal products	Adopté en février 1998
CPMP/BWP/921/98	Report on selection of influenza vaccines strains for 1998/99	Adopté en mai 1998
CPMP/BWP/972/98	Viral safety of oral poliovirus vaccine	Adopté en mai 1998
CPMP/BWP/1952/98	Position statement on Polysorbate 80	Adopté en octobre 1998

Référence	Documents conceptuels	Statut
CPMP/BWP/1106/97	Concept paper on gene therapy	Adopté en janvier 1998
CPMP/BWP/1113/98	Concept paper on the development of a CPMP guideline on comparability of biotechnology-derived products	Adopté en juin 1998

Référence	Lignes directives	Statut
CPMP/BWP/390/97	The introduction of nucleic acid amplification technology (NAT) for the detection of hepatitis C virus RNA in plasma pools (addendum to note for guidance on plasma-derived medicinal products)	Adoptée en mars 1998
CPMP/BWP/477/97	Pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines	Adoptée en juillet 1998
CPMP/BWP/269/95 rev.2	Note for guidance on plasma-derived medicinal products	Adoptée in juillet 1998
CPMP/BWP/1230/98	Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products. Revision October 1998	Transmise pour consultation en octobre 1998

Groupe de travail "efficacité"

Le groupe de travail "efficacité" (EWP), présidé par le Professeur Alfred Hildebrandt et co-présidé par le D^r Barbara van Zwieten-Boot, s'est réuni cinq fois en 1998 avec plusieurs réunions de petits groupes de travail et ad hoc.

La coopération avec les autres groupes de travail s'est poursuivie, en particulier avec le groupe de travail conjoint CPMP/CVMP sur la qualité au sujet de la présentation transdermique et orale à libération modifiée, avec le groupe conjoint sur la cinétique et avec le BWP sur l'étude clinique de nouveaux vaccins et la thérapie génique.

Le groupe conjoint EWP/QWP sur la pharmacocinétique, présidé par le Professeur José Guimarães Morais, s'est réuni 6 fois et a poursuivi sa tâche

de mise à jour des notes explicatives existantes sur la biodisponibilité et la bioéquivalence, ainsi que sur la pharmacocinétique à l'échelle d'une population (CPMP/EWP/QWP/1401/98).

Les documents suivants ont été adoptés ou transmis pour consultation par le CPMP en 1998.

Référence	Points à considérer	Statut
CPMP/EWP/784/97	Clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis	Adopté en juillet 1998
CPMP/EWP/556/98	Clinical investigation of slow-acting anti-rheumatic medicinal products in rheumatoid arthritis	Adopté en décembre 1998
CPMP/EWP/562/98	Clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease	Transmis pour consultation en octobre 1998

Référence	Documents conceptuels	Statut
CPMP/EWP/518/97	Clinical investigation of antidepressant medicinal products (revision)	Adopté en janvier 1998
CPMP/EWP/561/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/567/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of bipolar disorders	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/560/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute ischemic stroke	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/566/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of epileptic disorders (revision)	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/571/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure (revision)	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/714/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease (revision)	Adopté en avril 1998

Référence	Points à considérer	Statut
CPMP/EWP/570/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of unstable coronary artery disease	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/707/98	Clinical investigation of medicinal products for prophylactic the treatment of peri- and post-operative venous thrombo-embolic risk	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/563/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thrombo-embolic disease	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/559/98	Clinical investigation of medicinal products for prevention and the treatment of osteoporosis in men	Adopté en avril 1998
CPMP/EWP/565/98	Clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis	Adopté en juillet 1998
CPMP/EWP/1119/98	The evaluation of diagnostic agents	Adopté en juillet 1998

Référence	Lignes directrices	Statut
CPMP/EWP/559/95	Clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia	Adoptée en février 1998
CPMP/ICH/289/95 (E5)	Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data	Adoptée en mars 1998
CPMP/ICH/363/96 (E9)	Statistical principles for clinical trials	Adoptée en mars 1998
CPMP/EWP/563/95	Clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease	Adoptée en décembre 1998
CPMP/EWP/280/96	Modified release oral and transdermal dosage forms: Section I (pharmacokinetic and clinical evaluation)	Transmise pour consultation en avril 1998
CPMP/EWP/436/97	Clinical investigation of new vaccines	Transmise pour consultation en juillet 1998
CPMP/EWP/1401/98 (incollaboration with QWP)	Investigation of bioavailability and bioequivalence	Transmise pour consultation en décembre 1998

Groupe de travail "sécurité"

Le groupe de travail "sécurité" (SWP), présidé par le D^r Per Sjöberg s'est réuni deux fois en 1998. Le groupe de travail a formulé des avis concernant les problèmes pré-cliniques et de sécurité et a participé à plusieurs reprises à la préparation d'avis scientifiques. En particulier, le groupe de travail a évoqué la nécessité et la portée des essais concernant le potentiel carcinogène en relation avec la ligne directrice de l'ICH (ICH rubrique S1A: nécessité d'études du pouvoir carcinogène des produits pharmaceutiques (need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals), ICH rubrique S1B: étude du pouvoir carcinogène des produits pharmaceutiques (testing for carcinogenicity of pharmaceuticals)).

Le SWP, en collaboration avec le BWP, a été impliqué dans la préparation des notes explicatives sur la thérapie génique et les vaccins à base d'ADN.

Conjointement avec le SWP, un groupe ad hoc sur les nouvelles méthodes d'étude du potentiel carcinogène des médicaments a été organisé, sous la présidence du D^r Per Sjöberg. Cet atelier a confirmé la position adoptée précédemment par l'UE, à savoir que les informations sont actuellement insuffisantes pour prévoir ou évaluer les nouveaux modèles les plus adaptés à un médicament particulier. Ces derniers seront ré-évalués sur la base de l'expérience acquise.

Les documents suivants ont été adoptés ou transmis pour consultation par le CPMP en 1998:

Référence	Document conceptuel	Statut
CPMP/SWP/160/98	Immunotoxicity and the need to update the notes for guidance on repeat dose toxicity and on non-clinical local tolerance testing of medicinal products	Adopté en février 1998

Référence	Lignes directrices	Statut
CPMP/SWP/997/96	Pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products	Adoptée en juillet 1998
CPMP/ICH/300/95 (S4)	Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)	Adoptée en novembre 1998
CPMP/SWP/112/98	Safety studies for gene therapy products. This is an annex to the Note for guidance on gene therapy product quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells.	Transmise pour consultation en janvier 1998

Groupes ad hoc du CPMP

Outre les groupes de travail du CPMP, plusieurs groupes de travail ad hoc se sont réunis en 1998.

groupe ad hoc d'experts sur les contraceptifs oraux

Présidé par le Pr. Bo Odland, le groupe s'est réuni une fois en 1998 pour évoquer les risques cardio-vasculaires associés à l'utilisation de ces médicaments.

groupe ad hoc de travail sur les produits dérivés du sang

Ce groupe a été créé par le CPMP en avril 1998 pour étudier l'efficacité des aspects de sécurité des produits dérivés du sang. Le mandat du groupe (CPMP/1489/98) et son plan de travail (CPMP/BPWG/1488/98) ont été adoptés par le CPMP en juillet 1998. Le Dr Manfred Haase préside le groupe.

Réunion du groupe ad hoc d'experts sur la mise à jour de la note explicative sur le résumé des caractéristiques des produits

Coordonné par le Dr Mary Teeling, ce groupe s'est réuni 3 fois en 1998 pour proposer une nouvelle formulation de la plupart des sections des résumés des caractéristiques des produits. Le groupe a collaboré avec des experts de chacun des groupes de travail du CPMP, le groupe ad hoc de l'EMA sur les médicaments à base de plantes et des membres du groupe sur la qualité des documents.

2.5 Groupe ad hoc de travail de l'EMA sur les médicaments à base de plantes

Le groupe de travail ad hoc de l'EMA sur les médicaments à base de plantes s'est réuni deux fois en 1998 sous la présidence du Dr Konstantin Keller. Outre les membres nommés par les États membres, les représentants du Parlement européen au Conseil d'administration, la Commission européenne et les observateurs de la Pharmacopée européenne participent également à ce groupe.

Créé en 1997 à la demande de la Commission européenne, le groupe a pour objectif d'éviter l'arbitrage dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle pour ces médicaments.

Au cours de sa réunion de juillet 1998, le groupe a poursuivi ses travaux sur l'évaluation globale des monographies scientifiques et sur la définition des critères d'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des médicaments à base de plantes. En décembre 1998, le groupe a fait part de ses activités au Conseil d'administration et à la Commission européenne.

Les activités du groupes ad hoc ont entraîné les propositions suivantes:

Référence	Titre	Statut
EMA/adhocHMPWG/33279/98	Proposal for new guidance 'Fixed combinations of herbal medicinal products with long-term marketing experience' - Guidance to facilitate mutual recognition and use on bibliographic data.	Transmise pour consultation en septembre 1998
	Comments and proposals for revision of the Notice to applicants volume 2B Parts IC1 and II, including proposal for tabular formats specific to Herbal Medicinal Products	Transmise pour consultation en septembre 1998
EMA/adhocHMPWG/114/98	Good manufacturing practice: Comments and proposals for revision	Finalisée en septembre 1998
	Proposals for revision of Note for Guidance "Quality of Herbal Remedies"	Finalisée en septembre 1998
	Proposal for new guidance: "Non-clinical testing of herbal drug preparations with long-term marketing experience" Guidance to facilitate mutual recognition and use of bibliographic data	Finalisée en septembre 1998
	Notice to Applicants Volume 2A and Volume 2B Parts IB1, IC2 and III - Comments and proposals for revision	Finalisée en septembre 1998
	Comments on Part 4 of Annex to Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 "Clinical documentation"	Finalisée en septembre 1998
	Proposal for a core-SPC for <i>Valeriana radix</i>	Finalisée en septembre 1998

2.6 Reconnaissance mutuelle des médicaments à usage humain



La procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée est le deuxième système de licence de la Communauté européenne dont la mise en place en Europe se fait actuellement grâce à une coopération entre les États membres.

La procédure de reconnaissance mutuelle a effectué des progrès considérables en 1998. Le recours à la procédure en 1998 a été le suivant:

Procédure de reconnaissance mutuelle	Total soumis 1998*	En cours d'évaluation en 1998*	Conclusion favorable en 1998*	Arbitrages en 1998*
Nouvelles demandes	183	30	179	1
Modifications de type I	482	152	327	-
Modifications de type II	344	147	204	4

* (chiffres arrêtés au 18 décembre 1998)

Le nombre de demandes envoyées et menées à bien a augmenté en 1998 (10 procédures en 1995, 84 en 1996 et 147 en 1997). Le niveau très faible d'arbitrages est également encourageant.

Le groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle (MRFG) continue à se réunir dans les locaux de l'EMA chaque mois, le lundi de la semaine du CPMP. Le MRFG a été présidé de janvier à juin 1998 par le D^r David Jefferys du Royaume-Uni et de juillet à décembre 1998 par le D^r Christa Wirthumer-Hoche d'Autriche. Le MRFG et les États membres ont été particulièrement reconnaissants à l'EMA de fournir des salles de réunion au groupe et aux petits groupes de travail. L'EMA a également mis son secrétariat à la disposition du MRFG. La participation de la Commission aux réunions du MRFG s'est avérée très précieuse. Des observateurs d'Islande et de Norvège ont participé au MRFG à partir de janvier 1998 afin de préparer leur pleine participation au système de reconnaissance mutuelle à partir du début 1999.

En 1998, le MRFG s'est concentré sur l'amélioration des performances de la procédure. Pour éviter les retards, une procédure de validation automatique des nouvelles demandes a été introduite le 1^{er} mai 1998 pour une période d'essai de six mois. Le franc succès de cet essai a entraîné son adoption en tant que partie intégrante de la procédure à partir de novembre et, simultanément, l'introduction d'une procédure de validation automatique pour couvrir toutes les modifications de type II.

Le groupe a entrepris un examen majeur du fonctionnement des réunions de petits groupes de travail et de la phase de clarification, qui a fait l'objet d'un débat approfondi lors d'une réunion informelle du MRFG organisée en mai sous la présidence britannique. Le guide des bonnes pratiques a par la suite été modifié en juillet 1998 afin que la date limite des commentaires des États membres concernés passe du 60^e au 55^e jour pour prolonger la phase de clarification. D'autres modifications ont été apportées au document de protocole de réunion de petits groupes de travail et une série d'initiatives

mises en place par les États membres pour améliorer cette partie de la procédure.

En 1998, un total de 64 réunions de petits groupes de travail ont été organisées par des États membres de référence dans les locaux de l'EMEA. Le MRFG a examiné le protocole d'organisation des réunions de petits groupes de travail afin d'améliorer leurs résultats pour la clarification des problèmes graves de santé publique. Il importe de mentionner qu'en 1998, une baisse de 48 % du nombre de réunions de petits groupes de travail pour les nouvelles demandes a été enregistrée par rapport à la période 1995-1997.

La fréquence des retraits de demandes de différents États membres pendant la procédure de reconnaissance mutuelle est toujours préoccupante, mais le nombre de retraits partiels a diminué d'environ 40 % en 1998 par rapport à la période de transition.

La version 3 du système de repérage "EudraTrack", pour le suivi de la procédure de reconnaissance mutuelle, est devenue pleinement opérationnelle le 1^{er} novembre 1998.

Au cours de l'année, un nombre croissant d'États membres ont agi en tant qu'États membres de référence. La quasi-totalité des États membres ont désormais assumé ce rôle important. Le nombre de procédures finalisées par type est le suivant:

Nombre total de procédures finalisées par type en 1998*		
	Nombre	Pourcentage
Nouvelle substance active	35	19.6
Médicaments génériques	45	25.1
Extensions	26	14.5
Association fixée	22	12.3
OTC	5	2.8
Médicaments à base de plantes	1	0.6
Divers	45	25.1

*Ce nombre comprend 179 procédures multiples au total

Pour classifier les produits de façon plus détaillée, deux catégories supplémentaires ont été identifiées (produits dérivés du sang et vaccins) depuis novembre 1998. Il est encourageant de constater l'étendue importante des demandes utilisant désormais la procédure de reconnaissance mutuelle.

1998 a vu la première mise à jour annuelle des licences mutuellement reconnues de vaccins antigrippaux par la procédure rapide. Sur la base de cette première expérience, cette procédure s'est avérée très concluante. Elle a fonctionné correctement, en tenant compte du respect du calendrier convenu en général, des dates d'approbation finale et des résultats positifs de toutes les mises à jour annuelle demandées.

L'amélioration de la visibilité de la procédure de reconnaissance mutuelle a constitué une priorité majeure pendant l'année. Les communiqués de presse, institués en juillet 1997, ont été publiés régulièrement en raison de l'accroissement des informations statistiques et du feed-back. Ils sont désormais disponibles sur le site Internet du MFRG (<http://heads.medagencies.org>). D'autres informations statistiques et procédures opératoires standard sont également publiées sur le site Web, ainsi qu'une liste des points de contact. Un index des produits concernant les procédures de reconnaissance mutuelle devrait être mis à disposition sur le site au début 1999 et sera suivi rapidement par la publication du résumé des caractéristiques des produits soumis au processus de reconnaissance mutuelle.

Un grand atelier sur la transparence dans la procédure de reconnaissance mutuelle a été organisé par le Royaume-Uni en septembre 1998. Des propositions visant à accroître la transparence dans le système de reconnaissance mutuelle et le développement éventuel de rapports publics d'évaluation de reconnaissance mutuelle font actuellement l'objet de débats.

Suite à la publication de la "Communication de la Commission concernant les procédures communautaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments" (JO C 229, 22/7/1998, p.4), le groupe a organisé des débats approfondis sur le document afin de clarifier la situation et créé plusieurs procédures opératoires standard disponibles sur le site Web du MFRG à des fins d'information.

D'autres problèmes majeurs doivent être soulevés dans la procédure de reconnaissance mutuelle, mais des progrès satisfaisants ont été réalisés en 1998. La coopération étroite entre toutes les parties intéressées dans le système est une plate-forme encourageante pour l'expansion rapide du nombre de procédures, attendue pour les années à venir.

3. MÉDICAMENTS À USAGE VÉTÉRINAIRE

3.1 Unité d'évaluation des médicaments à usage vétérinaire

L'unité a connu une année chargée en raison de la nécessité de remplir ses deux principales fonctions: la fixation de limites maximales de résidus (LMR) des substances utilisées dans les médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments et le traitement de demandes centralisées pour les nouveaux médicaments vétérinaires. La structure de l'unité est restée inchangée, avec le D^r Peter Jones comme chef d'unité et le D^r Jill Ashley-Smith et le D^r Kornelia Grein comme chefs de secteur.

Mettant tout en œuvre pour respecter la date limite du 1^{er} janvier 2000 pour la fixation de LMR pour toutes les substances mises sur le marché avant le 1^{er} janvier 1992 (les "anciennes substances"), le groupe de travail "sécurité des résidus", en collaboration avec le secteur dirigé par Kornelia Grein, a atteint les objectifs de fixation de LMR pour les anciennes substances en 1998. Un travail considérable demeure toutefois à être effectué avant la date limite.

D'importants efforts ont été mis en œuvre pour renforcer la confiance de l'industrie dans le système centralisé dans le secteur vétérinaire. Les efforts de Jill Ashley-Smith et de son personnel ont entraîné un accroissement très important du nombre de demandes centralisées, supérieur aux prévisions du programme de travail 1998-99.

La prise de conscience croissante des problèmes associés à la résistance aux médicaments antimicrobiens chez l'homme est reconnue par le CVMP. Son groupe de travail d'experts continue à progresser dans l'évaluation des risques potentiels associés à l'utilisation de ces produits en médecine vétérinaire et un rapport devrait être publié à la mi-1999. En outre, les inquiétudes croissantes liées au manque de médicaments répondant à des indications spécifiques chez certaines espèces, en particulier les espèces mineures, ont entraîné la création d'un groupe ad hoc de membres du comité ayant pour tâche d'étudier de nouvelles idées pour faire face à ce problème.

Dans le cadre de l'initiative de la VICH, l'unité, en tant que coordinateur européen, a continué à participer activement à l'harmonisation accrue des exigences d'essais pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires entre les principales parties (UE, Japon et États-Unis).

3.1 Unité d'évaluation des médicaments à usage vétérinaire

3.2 Fonctionnement du CVMP

3.3 Fixation de limites maximales de résidus

3.4 Groupes de travail du CVMP

3.5 Reconnaissance mutuelle des médicaments vétérinaires

3.2 Fonctionnement du CVMP



Reinhard Kroker

Le CVMP a entamé un deuxième mandat de trois ans en janvier 1998. Cinq nouveaux membres ont été nommés (des informations supplémentaires à cet égard sont fournies à l'annexe 3). Le Professeur Reinhard Kroker a été réélu président du CVMP et M. Cyril O'Sullivan, vice-président pour la période 1998-2000.



Cyril O'Sullivan

Autorisations dans le cadre de la procédure centralisée

La modification de la partie B de l'annexe au règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil étendant le champ de la procédure centralisée aux nouvelles molécules destinées aux animaux de compagnie (non producteurs d'aliments) a constitué un développement important en 1998. Comme prévu dans le programme de travail 1998-99, cette mesure positive a déjà contribué à un accroissement significatif du nombre de demandes centralisées dans le secteur vétérinaire.

L'industrie a montré sa confiance envers le système centralisé en 1998 avec un accroissement du nombre de demandes soumises à l'Agence, 14 au total, ce qui représente une augmentation de 55 % par rapport aux prévisions pour cette année. Il convient également de noter qu'une large part des demandes émane d'entreprises ayant déjà choisi la procédure centralisée, exprimant ainsi leur satisfaction à l'égard du rôle joué par l'EMEA et le CVMP.

Les demandes se répartissent de façon pratiquement égale entre produits issus de la biotechnologie, pour lesquels la procédure est obligatoire, et les demandes concernant des médicaments innovants relevant de la partie B de l'annexe au règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil.

Les 4 avis adoptés par le CVMP en 1998 ainsi que les 14 demandes en cours d'évaluation ont été traités dans les délais requis et sans recrutement supplémentaire de personnel scientifique et administratif dans le secteur en charge. L'annexe 7 fournit des informations complémentaires concernant les autorisations communautaires de mise sur le marché octroyées pour des médicaments vétérinaires.

Des parties intéressées variées assistent régulièrement aux réunions trimestrielles d'information avec les membres du CVMP. Par ailleurs, des journées d'information sont régulièrement organisées en collaboration avec l'industrie.

Alors que le travail de maintenance augmente en raison de l'entrée sur le marché d'un nombre croissant de médicaments autorisés centralement, les activités post-autorisation, notamment les modifications et le contrôle de pharmacovigilance, sont gérées de façon efficace.

Un atelier important sur les activités de pré-soumission a été organisé avec des demandeurs potentiels. Cette réunion a eu beaucoup de succès et a permis un fructueux échange d'informations sur les problèmes essentiels auxquels il convient d'appréhender dans la phase de pré-soumission, dans les 4 mois

précédant la soumission d'un dossier. La nécessité de se pencher sur ces problèmes avant la soumission assure une approche beaucoup plus rationalisée de la phase d'évaluation de la procédure.

Lignes directrices et mises à jour de l'harmonisation internationale

Le comité a continué à se pencher sur les domaines de réglementation des médicaments vétérinaires nécessitant une orientation et des conseils supplémentaires aux demandeurs concernant certains aspects procéduraux et les essais de médicaments proprement dits.

Deux lignes directrices supplémentaires sur la fixation de limites maximales de résidus ont été adoptées, une sur la fixation des LMR concernant les *salmonidés* et d'autres poissons téléostéens et une autre sur le problème de l'activité pharmacologique des excipients utilisés dans les médicaments vétérinaires. Plusieurs lignes directrices ont également été publiées à des fins de consultation sur les essais de médicaments vétérinaires immunologiques, les rapports de pharmacovigilance, l'établissement des délais d'attente du lait et les problèmes de qualité.

Référence	Titre de la ligne directrice	Statut
EMEA/CVMP/153b/97	Establishment of MRLs for Salmonidae and other fin fish	Adoptée en janvier 1998
EMEA/CVMP/004/98	Excipients in the registration dossier of a veterinary medicinal product	Transmise pour consultation en janvier 1998
CVMP/IWP/043/97	Use of adjuvanted veterinary vaccines	Transmise pour consultation en février 1998
EMEA/CVMP/112/98	Harmonisation of requirements for equine influenza vaccines specific requirements for substitution or addition of a strain	Transmise pour consultation en mars 1998
EMEA/CVMP/141/98	Revised rapid alert system (RAS) in veterinary pharmacovigilance	Transmise pour consultation en juin 1998
EMEA/CVMP/345/98	Guideline for competent authorities for the verification and evaluation of pharmacovigilance information for veterinary medicinal products	Transmise pour consultation en juillet 1998
EMEA/CVMP/315/98	Development pharmaceuticals for veterinary medicinal products	Transmise pour consultation en août 1998
EMEA/CVMP/473/98	Determination of withdrawal periods for milk	Transmise pour consultation en décembre 1998

Le CVMP a préparé une contribution au projet de ligne directrice du Codex Alimentarius sur les résidus au point d'injection qui ont servi de base à la ligne directrice de l'Union européenne sur ce problème lors de la réunion du comité du codex sur les résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments en septembre 1998. Toutefois, le comité du codex n'ayant pas encore tiré de conclusion, la révision de la ligne directrice du CVMP sur les résidus au point d'injection a été reportée.

L'EMEA continue à jouer un rôle important dans la coordination de la contribution en matière de réglementation de l'UE à VICH, où les progrès

concernant la rédaction des lignes directrices se sont avérés très encourageants. Deux lignes directrices de qualité sur la validation analytique ont désormais été finalisées et seront mises en œuvres dans l'UE, au Japon et aux États-Unis en octobre 1999. En outre, des projets de lignes directrices sur d'autres aspects de la qualité, notamment les essais de stabilité et la limitation des impuretés, ainsi que les essais d'efficacité anthelminthique, l'analyse de l'incidence sur l'environnement et les bonnes pratiques cliniques ont été soumis au comité directeur et publiés à des fins de consultation. Le travail de préparation sur une deuxième série de domaines, notamment les essais de produits biologiques et la pharmacovigilance, sont désormais en cours. La première conférence publique de la VICH est prévue en novembre 1999 à Bruxelles.

Disponibilité des médicaments

En 1998, le CVMP a accordé une attention soutenue à l'un des principaux problèmes de la santé animale en Europe: la diminution de disponibilité des médicaments vétérinaires. Une grande partie du problème est liée au caractère inadéquat des données fournies pour défendre de nombreuses anciennes substances pour lesquelles le CVMP tente d'établir des limites maximales de résidus. Cela risque de conduire à une perte de médicaments importants sur le marché communautaire une fois la date limite de fixation des LMR pour ces substances atteinte (le 1^{er} janvier 2000). Le nombre restreint de produits autorisés pour des espèces mineures suscite également des inquiétudes.

Le comité a établi un groupe de travail d'experts, présidé par le Professeur Christian Friis, afin d'examiner les moyens adéquats. Le CVMP a fait part de ses délibérations au Conseil d'administration de l'Agence, qui a consacré une session de débat d'idées sur ce sujet lors de sa réunion de juin 1998. Des propositions concrètes, basées sur des efforts visant à identifier précisément les indications et espèces pour lesquelles les produits ne seront plus disponibles, sont désormais envisagées. Une collaboration étroite avec la Direction générale III (Industrie) de la Commission européenne aidera à faire face à ce problème.

3.3 Fixation de limites maximales de résidus

Annexes au règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil	Anciennes substances	Nouvelles substances
Annexe I: <i>substances pour lesquelles une LMR a été fixée</i>	52	15
Annexe II: <i>substances pour lesquelles il n'est pas nécessaire de fixer une LMR</i>	339	11
Annexe III: <i>substances pour lesquelles une LMR provisoire a été fixée</i>	42	15
Annexe IV: <i>substances pour lesquelles aucune LMR ne peut être fixée</i>	11	0

Limites maximales de résidus des nouvelles substances

Le nombre de demandes de LMR en vertu de l'article 6 du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil reçues par l'EMEA en 1998 est resté relativement stable. Conformément aux prévisions, 14 demandes ont été reçues, dont 4 complètes et 10 d'extension à d'autres espèces ou modification à des LMR existantes.

L'objectif visant à effectuer les validations dans les 14 jours a été pleinement atteint, le nombre moyen de jours étant de 11, ce qui est considérablement inférieur aux 30 jours prévus dans la législation. En 1998, le CVMP a formulé des avis pour 25 substances en recommandant leur inclusion dans l'annexe I, II ou III. Dans le cas de 2 nouvelles demandes et de 1 modification, aucune recommandation d'inclusion dans l'annexe I, II ou III n'a été possible, en raison de l'inadéquation des données fournies. Pour 5 autres substances, l'évaluation n'a pu être conclue et les demandeurs ont été invités à fournir des données supplémentaires.

Au cours de l'année, le CVMP a effectué l'ensemble des évaluations dans la période définie par le règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil. L'évaluation initiale conduisant à un avis ou une liste de questions s'est étendue en moyenne sur 114 des 120 jours permis, alors que l'évaluation des réponses aux listes de questions a été effectuée dans tous les cas dans les 90 jours permis par ledit règlement du Conseil.

L'annexe 7 fournit des informations supplémentaires sur les nouvelles substances pour lesquelles des LMR ont été fixées.

Limites maximales de résidus pour les anciennes substances

Le comité a mené à bien la première évaluation de tous les anciens principes actifs défendus pour mars 1998. Pendant le reste de l'année 1998, le travail s'est concentré sur l'évaluation des réponses fournies par les entreprises aux demandes d'informations complémentaires dans la liste des questions.

Afin de satisfaire aux obligations du comité en vertu du règlement (CE) n° 434/97 du Conseil (JO L 67, 7/3/1997, p.1), pour conclure la première évaluation de toutes les anciennes substances défendues pour le 1^{er} janvier 2000, un plan de travail a été défini par le groupe de travail “sécurité des résidus”. Les facteurs pris en compte étaient les suivants:

- dernière date limite de soumission des propositions au CVMP (juin 1999);
- date prévue pour la soumission des réponses;
- charge de travail des rapporteurs;
- nombre réaliste de substances pouvant être évaluées pendant chaque réunion;
- similitudes entre les substances.

En septembre 1998, en accord avec l’industrie, le CVMP a accepté de rendre public ce plan. Cela démontre l’importance que le comité attache au respect du calendrier, mais aussi révèle les efforts de transparence, notamment au regard des débats sur la disponibilité des médicaments dans le secteur de la santé animale.

Le CVMP a accompli des progrès notables concernant l’évaluation des médicaments à base de plantes et des substances utilisées dans les médicaments vétérinaires homéopathiques et a émis des recommandations sur 31 médicaments à base de plantes. Les données fournies concernant toutes les substances défendues à utiliser dans des médicaments vétérinaires homéopathiques ont été examinées.

La préparation d’un document sur l’évaluation des risques a été reportée au premier trimestre 1999 en raison du changement de priorité des objectifs, la priorité absolue étant accordée au traitement des demandes de LMR pour les anciennes et nouvelles substances.

3.4 Groupes de travail du CVMP

Une série complète de réunions des groupes de travail du CVMP avait été prévue pour 1998, certaines ayant dû être annulées ou reportées au début 1999 en raison du plan d’urgence. Un important travail a toutefois été réalisé par tous les groupes de travail concernés.

Groupe de travail “sécurité des résidus”

Le groupe de travail “sécurité des résidus”, présidé par M. Gabriel Beechinor, a organisé 7 réunions de 3 jours chacune en 1998. Au début de l’année, des recommandations pour l’inclusion de 311 substances dans les annexes I, II, III ou IV du règlement (CEE) n° 2377/90 du Conseil ont été effectuées, le nombre total de substances à évaluer étant d’environ 200 (à l’exception des médicaments à base de plantes et des substances utilisées dans les médicaments vétérinaires homéopathiques). Les objectifs précédemment énoncés dans le programme de travail 1998 de l’EMEA visant à achever l’évaluation des demandes de LMR pour au moins 100 substances ont été satisfaits et même dépassés (114).

Le CVMP n’a pu établir de LMR pour 9 anciennes substances en raison de l’inadéquation des données fournies par le demandeur concerné et les

demandes pour 21 substances ont été retirées. Cette situation a fait naître des inquiétudes, dans la mesure où il s'avère impossible de fixer des LMR pour un nombre croissant de substances, ce qui accentuera la problématique de la disponibilité des médicaments vétérinaires, ce qui préoccupe le comité. Le groupe de travail a soumis au CVMP une ligne directrice pour l'établissement de délais d'attente pour le lait, adoptée par le CVMP et communiquée à des fins de consultation en décembre. À la demande du CVMP, le groupe de travail a également entamé la préparation d'une ligne directrice pour l'évaluation de l'effet des antibiotiques dans les ferments lactiques.

En outre, le CVMP a préparé une ligne directrice scientifique pour discussion lors de la réunion du Codex Alimentarius à Washington concernant plusieurs problèmes importants liés à la sécurité des consommateurs.

Groupe de travail "efficacité"

Le groupe de travail "efficacité" (EWP) s'est réuni trois fois en 1998, sous la présidence du Dr Lisa Kaartinen. Des progrès considérables ont été réalisés dans l'examen de la ligne directrice relative à la conduite d'études pharmacocinétiques chez les animaux. Les lignes directrices intramammaires ont également été étudiées et incorporées en une ligne directrice unique, en cours de révision. La préparation par le groupe de travail du VICH sur l'efficacité anthelminthique d'un projet de ligne directrice facilitera la révision des lignes directrices anthelminthiques existantes. Le CVMP a accepté de charger l'EWP de développer une nouvelle ligne directrice pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens en vue des difficultés résultant de l'absence d'une telle ligne directrice.

Groupe de travail “immunologie”

Le groupe de travail “immunologie” (IWP) s’est réuni à 3 reprises en 1998, sous la présidence du professeur Paul-Pierre Pastoret.

Les notes explicatives ou documents de prise de position suivants ont été préparés par l’IWP et adoptés par le CVMP à la suite d’une consultation:

Référence	Titre de la ligne directrice	Statut
CVMP/IWP/029/97	Definition of a new biological active substance in terms of active, passive immunity and immunomodulators which then constitute a new active ingredient	Adoptée en février 1998
CVMP/IWP/038/97	Batch potency testing of immunological veterinary medicinal products	Adoptée en septembre 1998
CVMP/IWP/042/97	Indications and specific claims for veterinary vaccines	Adoptée en septembre 1998
CVMP/IWP/007/98	DNA vaccines non-amplifiable in eukaryotic cells for veterinary use	Transmise pour consultation en novembre 1998

Groupe de travail “pharmacovigilance”

Présidé par le professeur Agostino Macri, le groupe de travail “pharmacovigilance” s’est réuni deux fois en 1998. Bien que le nombre de produits approuvés au niveau central ait fortement augmenté, très peu de réactions indésirables sont rapportées, de sorte que le groupe de travail s’est principalement concentré sur les mises à jour périodiques de sécurité pour le contrôle de la sécurité des produits approuvés au niveau central.

À la demande du CVMP, des progrès ont été réalisés dans la rédaction de plusieurs lignes directrices, notamment sur la surveillance après la mise sur le marché, à laquelle l’industrie a été invitée à contribuer à un stade précoce. Le dictionnaire VEDDRA (Veterinary Dictionary of Defined Terms - dictionnaire vétérinaire des termes définis) est désormais complet et incorporé dans le système EudraWatch pour communiquer les rapports de réactions indésirables entre les États membres, la Commission et l’EMEA.

Le groupe de travail a continué à contrôler des rapports sérieux liés à quelques produits approuvés au niveau national et a émis des recommandations concernant les précautions d’emploi sur l’étiquetage des produits, mis en œuvre par les différents États membres.

Le travail portant sur les projets de lignes directrices sur le développement pharmaceutique de médicaments vétérinaires et l'annexe à la ligne directrice de stabilité après ouverture concernant la durée maximale de conservation des médicaments vétérinaires stériles a été entamé. Un document de prise de position sur le choix entre les prémélanges pour les aliments médicamenteux à usage vétérinaire et les poudres/granulés par voie orale ou à diluer dans l'eau potable a été rédigé et finalisé à la suite d'une période de consultation. Des informations complémentaires les concernant sont présentées au chapitre 4.

En 1998, le groupe de travail a continué à suivre les développements des initiatives de la VICH et a commenté les projets de lignes directrices, notamment sur la stabilité des nouvelles substances actives, des nouveaux produits et des prémélanges. Le groupe de travail a également nommé un expert sur l'humidité et le formol en réponse à la demande d'aide du comité directeur de la VICH à la suite de l'ajout de nouveaux domaines prioritaires. Un rapporteur a également été nommé pour examiner l'annexe à la ligne directrice de stabilité de la VICH pour les conditions de stockage des médicaments vétérinaires.

Groupe de travail ad hoc sur la résistance aux médicaments antimicrobiens

Pour soutenir le travail de ce groupe, un expert national détaché d'Allemagne a été nommé au secrétariat pour une période de 9 mois.

La compilation et l'interprétation d'une quantité importante de données rassemblées par les experts des différents Etats membres sur la résistance aux médicaments antimicrobiens s'est avéré une tâche considérable. Les données ont été résumées selon les modèles d'utilisation des médicaments antimicrobiens dans la Communauté, les voies d'administration ainsi que l'estimation des quantités de produit utilisées dans les médicaments vétérinaires dans la Communauté.

En raison de la quantité de données disponibles, l'interprétation des modèles de résistance a été initialement confinée à la *Salmonella* et au *E. Coli*, d'autres bactéries devant être examinées dans la prochaine phase.

Une réunion avec l'industrie a été organisée en septembre et a donné lieu à un échange d'informations très fructueux, ainsi qu'à la transmission d'idées sur l'optimisation des progrès dans les mois à venir. Un rapport sur l'évaluation des risques est prévu pour le second semestre 1999.

3.5 Reconnaissance mutuelle des médicaments vétérinaires

Le groupe de facilitation de la reconnaissance mutuelle des médicaments vétérinaires s'est réuni chaque mois à l'EMA, représentant un forum qui permet aux États membres de discuter des demandes dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, ainsi que d'autres aspects organisationnels et procéduraux. Le groupe a été présidé par le Royaume-Uni depuis sa création à la demande des diverses présidences.

En 1998, 22 nouvelles demandes ont été finalisées, 4 d'entre elles étant en cours. Un total de 7 modifications de type I et 5 de type II ont été finalisées et 20 modifications de type I et 12 de type II étaient en cours à la fin 1998.

En 1998, le nombre de demandes de reconnaissance mutuelle a continué d'augmenter constamment. Maintenant que les dispositions transitoires sont arrivées à terme et qu'il n'est plus possible de soumettre indépendamment des autorisations nationales de mise sur le marché dans plusieurs États membres, le nombre de demandes de reconnaissance mutuelle devrait augmenter.

Au cours de l'année, deux réunions ont été organisées entre les représentants du groupe et la FEDESA. Les rapports de décision relatifs aux aspects organisationnels ont donc été transmis à l'industrie. Plusieurs autres documents ont également été approuvés pour diffusion à l'industrie et au public et le travail se poursuit sur un site Web du groupe VMRF afin que les documents soient plus aisément accessibles.

4. UNITÉ DE COORDINATION TECHNIQUE

Sur la base des fondations établies en 1997, la charge de travail de l'unité a progressé de quelque 20 % en 1998 avec 44 membres du personnel, soit un emploi de plus. La structure de l'unité est restée stable sous la supervision de Karel de Neef, chef d'unité, et de ses quatre chefs de secteur, Stephen Fairchild, Beatrice Fayl, Sylvie Bénéfice et Michael Zouridakis. David Drakeford a été nommé adjoint au chef du secteur des technologies de l'information.

L'engagement envers l'amélioration continue s'est fait par le biais d'une gestion orientée vers les objectifs, d'une formation accrue et d'un soutien actif au programme du système de gestion de la qualité. Pendant l'année, un système de repérage du temps a été introduit et a servi de base à l'amélioration de la planification. En analysant les diverses activités de l'unité, les ressources ont été mieux attribuées et comparées chaque mois aux résultats attendus.

L'unité a coordonné l'initiative de gestion de la qualité de l'Agence et un responsable qualité, Marijke Korteweg, a été nommé pour poursuivre et maintenir les progrès de l'initiative. Fin 1998, un programme visant à recruter des auditeurs internes en vue de la mise en œuvre prévue des procédures d'audit interne au début 1999 a été entrepris. L'audit interne contribuera à l'amélioration continue du "manuel qualité" et des systèmes et processus de l'EMEA.

La principale conséquence du plan d'urgence mis en œuvre pendant le second semestre 1998 afin de réduire les dépenses en fonction des revenus, a été un gel du recrutement, de sorte que les huit postes supplémentaires prévus pour l'année sont restés vacants. Les réunions des groupes ad hoc d'inspecteurs prévues pour le dernier trimestre 1998 ont été reportées, ainsi que le démarrage du travail sur les nouvelles procédures. Le secteur des technologies de l'information a reporté les dépenses prévues liées à l'accès à distance et à l'équipement pour le nouveau personnel.

Une version améliorée du système de repérage des demandes (ATS) a été introduite en 1998 avec plusieurs nouvelles fonctions, notamment la prise en charge des modifications, des limites maximales de résidus, des inspections et de la certification des médicaments.

4.1 Coordination des inspections et de la qualité des médicaments à usage humain et vétérinaire

4.2 Gestion et publication de documents

4.3 Service des conférences

4.4 Technologies de l'information

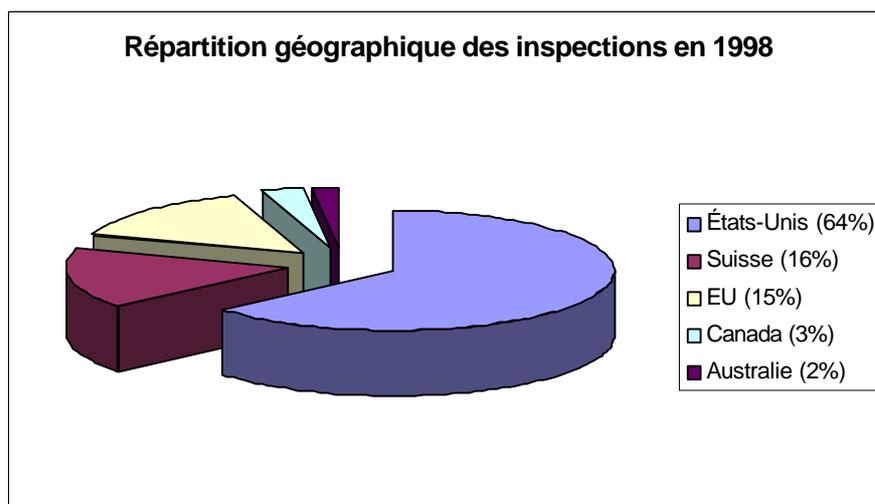
4.1 Coordination des inspections et de la qualité des médicaments à usage humain et vétérinaire

Bonnes pratiques de fabrication (GMP) et bonnes pratiques cliniques (GCP)

Les processus d'organisation et de coordination des inspections de pré-autorisation pour les demandes dans le cadre de la procédure centralisée ont été consolidés et sont désormais routinières. 61 inspections ont été réalisées pour 39 demandes, ce qui représente des inspections pour 64% de l'ensemble des demandes pour 1998. Les équipes d'inspection provenaient de 11 des 15 États membres, 62% des équipes étant originaires de Belgique, d'Allemagne et du Royaume-Uni.



L'harmonisation des inspections de GMP communautaires a progressé grâce au travail du groupe ad hoc des inspecteurs GMP de l'Agence, notamment la mise en œuvre de rapports d'inspection GMP standard ainsi que d'un modèle de rapport d'autorisation de fabrication.



En 1998, des procédures d'inspection harmonisées ont été mises au point lors de trois réunions ad hoc auxquelles ont participé les services d'inspection de GCP des États membres ainsi que des observateurs des pays de l'EEE et CADREAC. Ces procédures harmonisées devraient être mises en œuvre en 1999.

Un essai visant à établir la base des tests de routine des produits autorisés au niveau central a été réalisé en 1998. Pour ce faire, des échantillons de neuf produits centralement autorisés ont été pris à partir de la chaîne d'approvisionnement/du marché et envoyés aux laboratoires officiels de contrôle des médicaments des États membres de l'UE. Ce travail a été effectué en collaboration avec les rapporteurs et co-rapporteurs pour ces produits et le Département européen pour la qualité des médicaments. Les résultats ont indiqué que la qualité des produits testés était satisfaisante et que cet essai constituait une expérience utile. Sur la base de cet essai, des recommandations pour un système de test de routine ont été préparées à des fins de soumission au CPMP/CVMP et à la Commission européenne.

Département européen pour la qualité des médicaments

Le Département européen pour la qualité des médicaments, qui fait partie du Conseil de l'Europe et est basé à Strasbourg, se compose d'environ 100 personnes. Il est divisé en quatre sections: secrétariat scientifique de la Pharmacopée européenne; laboratoires physico-chimique, immunologique, microbiologique et de culture cellulaire; réseau européen de laboratoires officiels de contrôle des médicaments et de normalisation biologique; et impression, publications électroniques et bases de données.

Pharmacopée européenne: échanges réguliers et suivis

La Pharmacopée européenne fait partie intégrante du cadre européen de réglementation. L'EMA participe aux travaux de la Commission de la Pharmacopée européenne en tant que membre de la délégation communautaire. Les experts et le secrétariat de la Pharmacopée participent de la même manière aux réunions du Comité pharmaceutique de la Commission européenne et à plusieurs groupes de travail de l'EMA. Ces échanges ont permis de satisfaire aux besoins de l'enregistrement et d'adapter la Pharmacopée européenne aux demandes de plusieurs groupes de travail de l'EMA. La Pharmacopée européenne maintient également une liste actualisée des termes standard utilisés dans les caractéristiques des produits pour les patients et professionnels de la santé. Cette liste est disponible en 15 langues, dont les 11 langues officielles de l'Union européenne.

Réseau européen de Laboratoires officiels de contrôle des médicaments: mise en œuvre et développement coordonnés

Créé en 1994 comme projet commun entre l'UE et le Conseil de l'Europe, le réseau permet la coordination de plusieurs activités dans les États de l'UE et de l'EEE-AELE. Parmi celles-ci figurent des procédures de libération des lots, l'échantillonnage des produits et la surveillance du marché. L'EMA participe à toutes les réunions du réseau et fait partie du groupe de conseillers internes. Les développements futurs du réseau seront coordonnés avec l'EMA, en particulier pour tenir compte des besoins de contrôle de qualité du système européen d'autorisation.

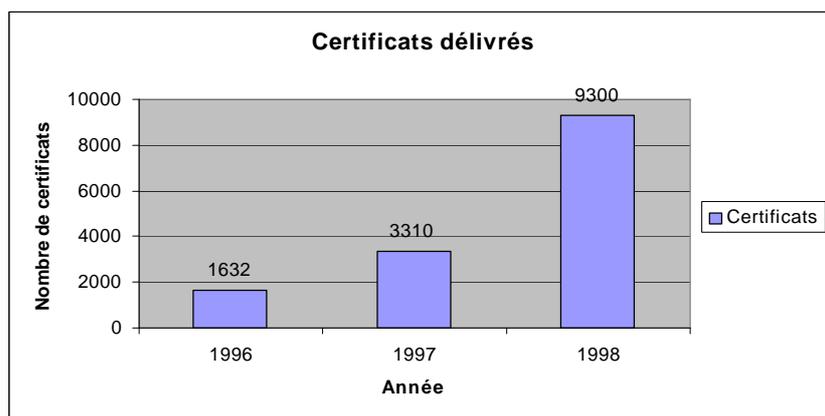
Gestion de crise

Le secteur a pu développer ses capacités et procédures de gestion des problèmes liés à la qualité des produits sur la base de trois incidents spécifiques survenus pendant l'année. Dans ces trois cas, les problèmes ont pu être résolus sans risque pour la santé publique ni incidence fâcheuse sur la disponibilité des produits en question.

Accords de reconnaissance mutuelle ("MRA")

Un volume considérable de travail préparatoire a été réalisé pour l'annexe pharmaceutique du MRA signé avec le Canada en cours d'année. La majeure partie de ce travail a consisté à préparer le processus d'évaluation de l'équivalence et la gestion des phases d'établissement de relations de confiance et opérationnelles de l'accord. Les préparations ont également commencé pour la mise en œuvre de l'accord avec les États-Unis. De plus, des échanges d'informations ont été initiés dans le cadre des accords avec l'Australie et la Nouvelle-Zélande.

Certification des médicaments



La majeure partie de l'augmentation des demandes de certificats était imputable à quelques demandes importantes au milieu de l'année, qui ont entraîné certains retards temporaires dans les livraisons. En octobre, le système a connu deux grandes améliorations: le lancement de la simplification facultative de la certification (qui réduira le nombre de certificats délivrés) et l'introduction d'une procédure de légalisation des certificats de l'EMEA par la représentation de la Commission européenne au Royaume-Uni. L'Agence a également renforcé ses liens avec les entreprises utilisatrices et les pays destinataires par le biais d'une série d'ateliers et de réunions de liaison.

Groupe de travail conjoint CPMP/CVMP sur la qualité

Le groupe de travail, présidé par le D^r Jean-Louis Robert, s'est réuni trois fois, dont deux avec les experts vétérinaires au grand complet. Le groupe de travail a soutenu la position de l'UE sur plusieurs rubriques de qualité de

l'ICH et a également poursuivi le développement de plusieurs lignes directrices communautaires sur la qualité.

Numéros de référence	Titre	Statut
CPMP/QWP/155/96	Note for guidance on development pharmaceuticals	Adoptée en janvier 1998
CPMP/QWP/159/96	Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution	Adoptée en janvier 1998
CPMP/QWP/297/97	Note for guidance on summary of requirements for active substances in part II of the dossier	Adoptée en janvier 1998
CPMP/QWP/609/96	Note for guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars	Adoptée en janvier 1998
CPMP/QWP/556/96	Note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products	Adoptée en avril 1998
CPMP/QWP/576/96	Note for guidance on stability testing for a type II variation to a marketing authorisation	Adoptée en avril 1998
CPMP/QWP/158/96	Note for guidance on dry powder inhalers	Adoptée en juin 1998
CPMP/QWP/054/98	Decision trees for the selection of sterilisation methods	Transmise pour consultation en janvier 1998
CPMP/QWP/604/96	Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (quality)	Transmise pour consultation en avril 1998

4.2 Gestion et publication de documents

Les procédures du groupe de travail sur la révision de la qualité des documents (QRD) ont été modifiées en 1998. En raison de l'introduction d'une procédure électronique par le biais d'EudraNet pour la révision des caractéristiques des produits, les réunions mensuelles du groupe ont été remplacées par des réunions bimestrielles à partir de septembre.

L'intervention du QRD s'est effectuée sur 52 demandes. Les modèles d'information sur le produit pour les médicaments à usage humain et vétérinaire ont été mis à jour et plusieurs documents de référence fournissant des explications détaillées sur la terminologie et le style ont été finalisés. Tous ces documents ont été publiés sur le site Internet de l'EMA, ainsi que des liens à des documents législatifs et autres références pertinentes.

Pour soutenir le QRD, une équipe chargée de la qualité de l'information des produits (PIQ), composée de chefs de projet, a été créée pour réviser les textes d'information sur les produits dans toutes les langues officielles de la

Communauté. Une deuxième équipe, l'équipe de secrétariat PIQ, a été établie pour soumettre les documents à des vérifications formelles préliminaires. L'équipe d'amélioration QMS chargée des problèmes de qualité de l'information et linguistique a produit un calendrier et rédigé une procédure opératoire standard.

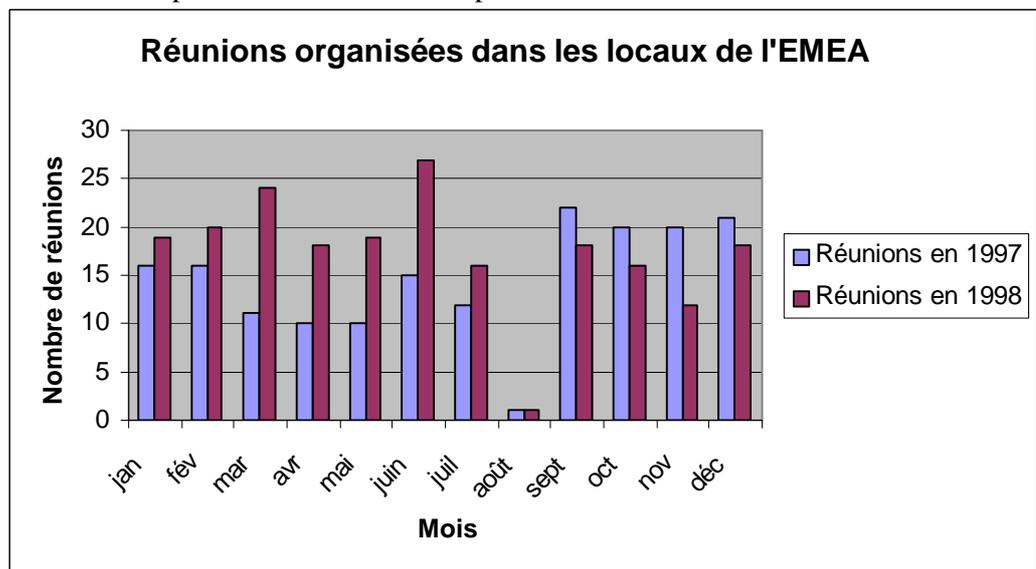
Suite au travail de normalisation, le volume de pages traduites a pu être optimisé, avec quelque 4 200 pages au total en 1998. Le Centre de traduction de Luxembourg dispose désormais de tout le personnel requis et cet élément, associé à une communication claire et ouverte entre l'EMEA et le Centre de traduction, a contribué à une amélioration considérable de la qualité et des capacités de traductions fournies par le Centre.

Le nombre de participants au service d'abonnement de l'EMEA a augmenté, passant à 221 à la fin 1998. Une version mise à jour et améliorée du CD-ROM a été fournie à tous les abonnés pendant le premier semestre de l'année. Le nombre de demandes de documentation reçues par le secteur de gestion et de publication des documents a doublé en 1998 (plus de 2 200 demandes reçues).

4.3 Services des conférences

Réunions et délégués

Pendant le premier semestre 1998, le nombre de réunions organisées dans les locaux de l'EMEA a augmenté de 55 % (121 réunions) par rapport à 1997. La mise en œuvre du plan d'urgence pendant le deuxième semestre 1998 a entraîné l'organisation de 208 réunions au total pour l'année. Le nombre de membres du personnel est resté stable pendant l'année.



Outre l'équipe expérimentée de personnel externe de soutien aux conférences, le secteur a fourni tous les services nécessaires aux délégués participant aux réunions à l'EMEA. Pratiquement 90 % des délégués ont choisi d'utiliser les services de déplacement et d'hébergement de l'EMEA pour leurs réservations pendant toute l'année. Un questionnaire concernant les services offerts par le secteur a été distribué en avril 1998 à tous les délégués et leurs commentaires ont été pris en considération.

2 170 visites de délégués ont été remboursées en 1998. L'introduction du nouveau système financier SI2 en juillet a permis le remboursement séparé

des transactions individuelles pour les délégués, hôtels, agences de voyage et autorités nationales. Pour la plupart des transactions, cela a considérablement réduit le temps nécessaire au processus de remboursement, passant de 4 à 2 semaines.

Les besoins en interprétation ont été réexaminés et les langues disponibles adaptées aux besoins et attentes réels des délégués. Un total de 347 jours d'interprétation ont été fournis en 1998. Plusieurs réunions ont eu lieu avec le service commun "interprétation-conférences" de la Commission européenne pour améliorer les services assurés lors des réunions à l'EMEA et normaliser la terminologie spécialisée.

Reprographie

La charge de travail du service de reprographie a reflété tant le modèle d'activité cyclique de l'EMEA (environ 23 000 copies par jour en temps normal et 115 000 lors des réunions du CPMP) que son niveau croissant d'activité. Dans l'ensemble, le nombre de photocopies, principalement pour le soutien des réunions, a atteint le nombre de 7 405 000 pages, soit environ trois-quarts de l'ensemble des photocopies effectuées à l'Agence, dont les deux tiers étaient destinées au CPMP.

Diverses améliorations ont été apportées en 1998, notamment des modifications du flux de documents et l'installation de machines de capacités supérieures.

Système de vidéoconférence

Le système de vidéoconférence a été utilisé de plus en plus fréquemment pour les consultations de routine avec la Commission européenne et de petites réunions avec l'industrie et d'autres partenaires de l'EMEA. Cet outil s'est également avéré précieux pour garantir la participation externe à de grandes réunions organisées dans les principales salles de conférence de l'EMEA.

Une étude des installations des autorités nationales compétentes a été réalisée fin 1998 afin d'améliorer l'utilisation de la vidéoconférence tant pour les réunions principales de l'EMEA qu'en soutien des procédures de reconnaissance mutuelle.

4.4 Technologies de l'information

Le secteur des technologies de l'information fournit des services informatiques aux délégués et au personnel de l'EMEA. Les activités sont réparties de la façon suivante: soutien des activités quotidiennes de l'Agence et conception, test et mise en œuvre de nouvelles installations.

Soutien aux utilisateurs et plate-forme informatique

Une compatibilité accrue avec la Commission et les partenaires EudraNet de l'Agence est assurée à mesure que se poursuit le travail sur la consolidation de la plate-forme Windows NT. En 1998, le moteur de base de données Oracle a été installé, un environnement de test et de développement distinct mis en place et plusieurs outils spécialisés mis à disposition pour aider les utilisateurs du système. Des améliorations à l'infrastructure de câblage sont en cours.

Une formation appropriée aux outils informatiques a été pleinement mise en place en 1998, avec une réduction correspondante des demandes d'assistance relatives à l'utilisation des logiciels.

Projets

SI2, le système de gestion budgétaire conçu spécialement pour la Commission, a été mis en œuvre avec succès pendant l'année et a automatisé une grande partie du système de traitement financier. De nouvelles fonctions sont en cours de développement et ajoutées en réponse aux exigences de l'Agence. ActiTrak, système de repérage du temps et des activités, a été mis en œuvre dans toute l'Agence et est utilisé pour contrôler les principales activités (liées aux redevances ou non) de l'EMEA. Les problèmes liés à la gestion de plusieurs langues sont actuellement examinés et le travail sur les programmes traitant de ces problèmes, notamment la normalisation de la terminologie, est en cours. Le travail à l'amélioration d'EudraWatch, la base de données de pharmacovigilance, s'est poursuivi en 1998. Le problème du bogue de l'an 2000 est en cours d'étude pour assurer une conformité totale.

Bureau technique européen des médicaments (ETOMEP)



L'ETOMEP fait partie de l'institut de santé et de protection des consommateurs (Institute for Health and Consumer Protection) du Centre commun de recherche de la Commission européenne. Basé à l'EMEA à Londres, le groupe soutient le réseau informatique connectant toutes les autorités nationales compétentes, la Commission européenne et l'EMEA proprement dite.

Toutes les connexions à EudraNet (réseau des autorités de réglementation des médicaments de l'Union européenne) ont été mises en œuvre en 1998. Le programme IDA, géré par la DG III, finance le travail de l'ETOMEP. Des progrès ont été accomplis en 1998 dans le domaine de l'échange électronique sûr de documents et plusieurs comités et groupes de travail en ont tiré parti.

Le site Web de l'EMEA, administré par l'ETOMEP, a été relancé en 1998. La nouvelle conception reflète la croissance rapide de la quantité et du type de documents disponibles sur le site. Elle vise également à répondre à la politique de l'Agence sur la transparence et l'accessibilité des documents pour le public. L'ETOMEP a également travaillé au lancement du site de réglementation *EudraLex* de la DG III (voir annexe 8 pour plus d'informations).

Outre le travail concernant le système de suivi des demandes (ATS), des résultats importants ont été obtenus en 1998 en ce qui concerne le développement d'EudraTrack, un système de repérage de la procédure de reconnaissance mutuelle. La version 3.0 a été introduite en octobre 1998 et offre un système entièrement informatisé pouvant remplacer la procédure précédente basée sur les télécopies et améliorant la transparence opérationnelle. EudraTrack est géré par les autorités nationales compétentes et administré par l'ETOMEP.

5. ADMINISTRATION

La structure de l'unité est restée inchangée sous la supervision du chef d'unité M. Marino Riva et des chefs de secteur, Mme Frances Nuttall et M. Gerard O'Malley.

5.1 Personnel et services de soutien

L'EMEA ne compte pas de fonctionnaires permanents, mais emploie actuellement des agents temporaires recrutés selon une procédure ouverte. Le recrutement obéit aux règles et pratiques des institutions communautaires et les candidats sélectionnés se voient offrir des contrats de cinq ans renouvelables.

En raison des contraintes budgétaires, l'augmentation des effectifs de l'EMEA a été modeste en 1998.

Effectifs de l'EMEA	31.12.1996	31.12.1997	31.12.1998
A			
- agents temporaires	45	70	73
- personnel auxiliaire	1	2	0
B	17	21	22
C et D	37	50	59
Effectif total de l'EMEA	100	143	154
Experts nationaux en détachement	3	2	3
Personnel intérimaire externe	10	9	9

Bien qu'il n'existe aucun quota national officiel, l'Agence s'est efforcé de respecter l'équilibre des nationalités de l'Union européenne. Les effectifs proviennent donc de l'ensemble de l'Union.

5.1 Personnel et services de soutien

5.2 Comptabilité

Nationalités	B	DK	D	EL	E	F	IRL
A	6	2	8	3	4	11	6
B	5	1	2	2	1	1	0
C	4	3	5	3	3	7	2
D	0	0	0	0	1	0	0
Total des agents temporaires et auxiliaires	15	6	15	8	9	19	8
Experts nationaux	0	1	1	0	0	0	0
Intérimaires	0	1	0	1	1	1	0
TOTAL	15	8	16	9	10	20	8
Nationalités	I	NL	A	P	FIN	S	UK
A	6	3	2	2	2	2	16
B	3	1	0	0	0	0	6
C	3	2	0	1	4	1	17
D	0	0	0	1	0	0	2
Total des agents temporaires et auxiliaires	12	6	2	4	6	3	41
Experts nationaux	1	0	0	0	0	0	0
Intérimaires	1	2	0	1	0	1	0
TOTAL	14	8	2	5	6	4	41

Le tableau des effectifs adopté par le Conseil d'administration dans le cadre du budget 1998 envisageait le recrutement de 184 personnes. Le retard de la réforme des redevances a entraîné le recrutement de 6 nouveaux administrateurs scientifiques seulement en 1998 qui, pour des raisons budgétaires, n'ont pu entrer en fonction qu'en novembre 1998. Le retard de recrutement d'effectifs supplémentaires a accru la pression à laquelle est soumis le personnel, le volume de travail étant resté important.

Une étude réalisée dans le cadre du système de gestion de la qualité a clairement démontré que le personnel de l'Agence travaillait de longues journées. Du personnel supplémentaire est nécessaire et le retard dans le recrutement ne peut perdurer que pour une période limitée. Les pratiques en matière de personnel, en particulier dans le domaine de l'évaluation des performances et de la formation, ont été examinées et validées dans le cadre de l'initiative de gestion de la qualité en 1998. Plusieurs nouvelles recommandations, notamment celles concernant l'intégration de nouveaux membres du personnel, ont été mises en œuvre pendant l'année.

L'engagement de l'Agence en faveur de la formation de son personnel s'est poursuivi en 1998, les membres du personnel recevant en moyenne 4 jours de formation. Outre les programmes pré-établis, des cours spécifiques de formation ont été organisés sur la nature du rôle et des responsabilités de gestion, la gestion des différences culturelles et des médias. Le Secrétariat général de la Commission européenne et le bureau de représentation britannique sont également venus faire des présentations au personnel sur l'Union européenne.

5.2 Comptabilité

Comptabilité analytique

L'EMEA a poursuivi son exercice de comptabilité analytique en 1998 et coopéré avec les responsables des autorités nationales pour tenter de mieux déterminer les coûts du système européen d'autorisation.

Dans le cadre des efforts soutenus de l'Agence visant à mieux comprendre les coûts relatifs à la procédure centralisée, un système de mesure du temps (ActiTrak) a été introduit en 1998. Ses informations permettront de déterminer le temps consacré par le personnel aux différentes activités et ainsi de mieux comprendre l'attribution des ressources aux activités de l'EMEA (liées aux redevances ou non). Les premiers résultats devraient être disponibles vers la fin 1999.

Système de comptabilité budgétaire

Un système informatisé intégré pour la gestion budgétaire et financière, SI2, a été introduit en mai 1998. Il a été initialement développé et fourni par la Commission européenne, bien qu'il ait été adapté aux exigences particulières de l'EMEA.

Les données budgétaires et comptables ont été transférées à la mi-1998 et le système fonctionne désormais de façon satisfaisante et comprend la production de rapports pour le suivi budgétaire et d'autres objectifs. Du côté des recettes, les plans visant à lier la base actuelle de données des redevances au système SI2 ont progressé en 1998.

Annexes

1. Membres du Conseil d'administration
2. Membres du Comité des spécialités pharmaceutiques
3. Membres du Comité des médicaments vétérinaires
4. Représentants des autorités compétentes nationales
5. Budgets de l'EMA de 1996 à 1998
6. Avis du CPMP en 1998 sur les médicaments à usage humain
7. Avis du CVMP sur les médicaments à usage vétérinaire
8. Documents de référence

Annexe 1

MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Président

Strachan HEPPELL

Parlement européen

Gianmartino BENZI
Dietrich HENSCHLER

Suppléants

Dame Rosalinde HURLEY
Jean-Pierre REYNIER

Commission européenne

Stefano MICOSSI
Joaquim HEINE

Suppléant

Jörn KECK ⁽¹⁾

...

Belgique/België

André PAUWELS ⁽²⁾
Michel CHOJNOWSKI

Danmark

Ib VALSBORG
Ib Bo LUMHOLTZ

Deutschland

Hermann Josef PABEL
Gerhard Josef KOTHMANN

Ελλάδα/Grece

Gerosimo KAVVADIAS
Nikolaos KOKOLIS

España

Federico PLAZA PIÑOL
Quintiliano PÉREZ BONILLA ⁽³⁾

France

Jean-René BRUNETIÈRE
Jacques BOISSEAU

Ireland

Tom MOONEY
John Albert COSTELLOE

Italia

Nello MARTINI ⁽⁴⁾
Romano MARABELLI (Vice-président)

Grand-Duché de Luxembourg

Mariette BACKES-LIES

Nederlands

André BROEKMANS
Christian VAN DER MEIJS

Österreich

Alexander JENTZSCH
Ernst LUSZCZAK

Portugal

José António ARANDA da SILVA
Maria Armanda MIRANDA

Suomi/Finland

Kimmo LEPPÖ
Hannes WAHLROOS

Sverige

Birgitta BRATTHALL
Anders BROSTRÖM

United Kingdom

Keith JONES
Michael RUTTER

⁽¹⁾ Jörn Keck a été nommé en lieu et place de Guy CRAUSER lors de la réunion du 30 septembre 1998.

⁽²⁾ André Pauwels a été nommé en lieu et place de Jean-Pierre DEROUBAIX lors de la réunion du 3 juin 1998.

⁽³⁾ Quintiliano Pérez Bonilla a été nommé en lieu et place de Valentin ALMANSA SAHAGÚN lors de la réunion du 19 février 1998.

⁽⁴⁾ Nello Martini a été nommé en lieu et place de Vittorio SILANO lors de la réunion du 2 décembre 1998.

Annexe 2

MEMBRES DU COMITÉ DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES

Président

Pr. Jean-Michel ALEXANDRE

Belgique/België

M^r Geert DE GREEF
D^r Daniel BRASSEUR

Danmark

D^r Ib Bo LUMHOLTZ ⁽¹⁾
D^r Gorm B. JENSEN

Deutschland

Pr. Alfred HILDEBRANDT
D^r Manfred HAASE ⁽²⁾

El l aca/Greece

Mr Michalis AVGERINOS ⁽³⁾
Mrs Julia YOTAKI

España

M. José Félix OLLALA MARAÑÓN
Pr. Fernando de ANDRES-TRELLES

France

D^r Eric ABADIE
Pr. Jean-Hughes TROUVIN

Ireland

D^r Mary TEELING (Vice-président)
D^r David LYONS

Italia

Pr. Giuseppe VICARI
Pr. Silvio GARATTINI

Grand-Duché de Luxembourg

D^r Jean-Louis ROBERT
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES

Nederland

D^r Hans van BRONSWIJK
M. Willem van der GIESEN

Österreich

Pr. Hans WINKLER
D^r Christa WIRTHUMER-HOCHE

Portugal

Pr. Rogério GASPAR ⁽⁴⁾
Pr. Cristina SAMPAIO ⁽⁵⁾

Suomi/Finland

D^r Markku TOIVONEN
D^r Eeva ALHAVA

Sverige

Pr. Bo ODLIND ⁽⁶⁾
D^r Per SJÖBERG

United Kingdom

D^r David JEFFERYS
D^r Patrick WALLER ⁽⁷⁾

- ⁽¹⁾ Ib Bo Lumholtz a été nommé en lieu et place de Henning HOVGGAARD lors de la réunion du 27 janvier 1998.
⁽²⁾ Manfred Haase a été nommé en lieu et place de Reinhard KURTH lors de la réunion du 27 janvier 1998.
⁽³⁾ Michalis Avgerinos a été nommé en lieu et place de Mario MARSELOS lors de la réunion du 27 janvier 1998.
⁽⁴⁾ Rogério Gaspar a été nommé en lieu et place de José GUIMARAES MORAIS lors de la réunion du 27 janvier 1998.
⁽⁵⁾ Cristina Sampaio a été nommée en lieu et place de Miguel FORTE lors de la réunion du 20 octobre 1998.
⁽⁶⁾ Bo Odlind a été nommé en lieu et place de Kjell STRANDBERG lors de la réunion du 27 janvier 1998.
⁽⁷⁾ Patrick Waller a été nommé en lieu et place de Susan WOOD (†) lors de la réunion du 15 décembre 1998.

Annexe 3

MEMBRES DU COMITÉ DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Belgique/België

Pr. Paul-Pierre PASTORET
Mme Françoise FALIZE

Danmark

D^r Helle HARTMANN FRIES ⁽¹⁾
Pr. Christian FRIIS

Deutschland

D^r Sabine EGLIT
Pr. Manfred MOOS

Ελλάδα/Greece

Pr. Christos HIMONAS ⁽²⁾
M. Ioannis MALEMIS ⁽³⁾

España

D^r Luis Fernando CORBLAN
D^r Odon SOBRINO

France

D^r Jacques BOISSEAU
M. Gérard MOULIN

Ireland

D^r Cyril O'SULLIVAN
(Vice-président)
M. Gabriel BEECHINOR

Italia

Pr. Agostino MACRI
D^r Gabriella CONTI

Grand-Duché de Luxembourg

M. Marc WIRTOR
D^r Albert HUBERTY

Nederland

D^r Herman H. LENSING
D^r Johannes HOOGLAND ⁽⁴⁾

Österreich

Mgr Eugen OBERMAYR
D^r Johannes DICHTL

Portugal

D^r Margarida PRATAS
Pr. Carlos SINOGAS ⁽⁵⁾

Suomi/Finland

D^r Liisa KAARTINEN
Docent Satu PYÖRÄLÄ

Sverige

D^r Annika WENNBERG
Pr. Jan LUTHMAN

United Kingdom

D^r Michael RUTTER
M. John O'BRIEN

⁽¹⁾ Helle Hartmann a été nommée en lieu et place d'Anne PII lors de la réunion du 13 janvier 1998.

⁽²⁾ Christos Himonas a été nommé en lieu et place de Vassilios ELEZOLGLOU lors de la réunion du 13 janvier 1998.

⁽³⁾ Ioannis Malemis a été nommé en lieu et place de Dimistrios MIGOS lors de la réunion du 13 janvier 1998.

⁽⁴⁾ Johannes Hoogland a été nommé en lieu et place de Peter HEKMAN lors de la réunion du 13 octobre 1998.

⁽⁵⁾ Carlos Sinogas a été nommé en lieu et place de José BELO lors de la réunion du 13 janvier 1998.

REPRÉSENTANTS DES AUTORITÉS COMPÉTENTES NATIONALES

Les adresses, points de contact et autres informations relatives aux autorités nationales compétentes sont disponibles sur le site Web lancé en 1998 par les autorités nationales <http://heads.medagencies.org>

BELGIQUE/BELGIË

André PAUWELS
Inspecteur en Chef / Generaal Wnd
Ministère des affaires sociales, de la santé
publique et de l'environnement
Inspection Générale de la Pharmacie
Ministerie van Sociale Zaken,
Volksgezondheid en Leefmilieu
Algemeine Farmaceutische Inspektie
Boulevard Bisschoffsheim /
Bisschoffsheimlaan, 33
B-1000 Bruxelles / Brussel
Tel: (32-2) 227 55 67
Fax: (32-2) 227 55 55

DANMARK

Ib Bo LUMHOLZ
Direktør
Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj
Tel: (45) 44 88 93 41
Fax: (45) 44 91 73 73

DEUTSCHLAND

Alfred HILDEBRANDT
Arzt. Prof. für Pharmakologie und
Toxicologie
BfArM
Seestraße, 10-11
D-13353 Berlin
Tel: (49-30) 45 48 32 03
Fax: (49-30) 45 48 33 32

Reinhard KROKER
Direktor
BgVV
Diedersdorfer Weg, 1
D-12277 Berlin
Tel: (49-30) 84 12 23 64
Fax: (49-30) 84 12 29 65

Reinhard KURTH
President
Paul-Ehrlich Institut
Paul-Erlich Straße 51-59
D-63225 Langen
Tel: (49-6103) 770
Fax : (49-6103) 77 01 23

ELLADA/GREECE	Gerasimos KAVVADIAS President National Drug Organisation Mesogion 284 GR-15562 Holargos Tel: (30-1) 652 55 62 Fax: (30-1) 654 55 35	
ESPAÑA	Federico PLAZA PIÑOL Directore General de Farmacia y Productos Sanitarios Ministerio de Sanidad y Consumo Paseo del Prado 18-20 E-28014 Madrid Tel: (34-91) 227 67 00 Fax: (34-91) 596 15 47	Quintiliano PÉREZ BONILLA Director General de Producciones y Mercados Ganaderos Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación José Abascal, 4 - 7ª planta E-28003 Madrid Tel: (34-91) 347 66 06 Fax: (34-91) 594 35 36
FRANCE	Jean-René BRUNETIÈRE Directeur-Général Agence du Médicament 143-147, blvd Anatole France F-93200 Saint-Denis CEDEX Tel: (33-1) 55 87 30 14 Fax: (33-1) 55 87 30 12	Jacques BOISSEAU Directeur Agence Nationale du Médicament Vétérinaire La Haute Marche Javené F-35133 Fougères Tel: (33-2) 99 94 78 72 Fax: (33-2) 99 94 78 99
IRELAND	Frank HALLINAN Chief Executive Officer Irish Medicines Board The Earlsfort Centre Earlsfort Terrace Dublin 2 Ireland Tel: (353-1) 676 49 71 Fax: (353-1) 676 78 36	Seamus HEALY Assistant Secretary Department of Agriculture/Food/ Forestry Agriculture House Kildare Street Dublin 2 Ireland Tel: (353-1) 607 24 34 Fax: (353-1) 676 29 89
ITALIA	Nello MARTINI Direttore-Generale del Servizio Farmaceutico Ministero della Sanità Viale Civiltà Romana 7 I-00144 Rome Tel: (39-65) 994 36 66 Fax: (39-65) 994 33 65	Romano MARABELLI Direttore Generale Servizi Veterinari Ministero della Sanità Viale Civiltà Romana 7 I-00144 Rome Tel: (39-65) 994 39 45 Fax: (39-65) 994 31 90

LUXEMBOURG

Mariette BACKES-LIES
Pharmacien-Inspecteur Chef de Division
Directeur de la Santé
Division Pharmacie et Médicaments
10, rue C.M. Spoo
L-2546 Luxembourg
Tel: (352) 478 55 90
Fax: (352) 22 44 58

NEDERLAND

André BROEKMANS
Directeur
College ter Beoordeling van
Geneesmiddelen
Ministerie van V.W.S.
Kalvermarkt 53
Postbus 16229
2500 BE Den Haag
Nederland
Tel: (31-70) 356 74 48

Kees KUIPER
Hoofd van het Agentschap voor de
registratie van diergeneesmiddelen
Bureau Registratie
Diergeneesmiddelen (BRD)
Postbus 289
6700 AG Wageningen
Nederland
Tel: (31-31) 747 54 91
Fax: (31-31) 742 31 93

ÖSTERREICH

Gunter LIEBESWAR
Sektionschef Gesundheitswesen
Bundesministerium für Arbeit,
Gesundheit und Soziales
Stubenring 1
A-1010 Wien
Tel: (43-1) 711 72 47 17
Fax: (43-1) 713 86 14

Alexander JENTZSCH
Ministerialrat
Leiter der Gruppe fuer
Pharmazeutische Angelegenheiten
Bundesministerium für Arbeit,
Gesundheit und Soziales
Stubenring 1
A-1010 Wien
Tel: (43-1) 711 72 46 73
Fax: (43-1) 714 92 22

PORTUGAL

José António ARANDA DA SILVA
Presidente
Conselho de Administração
INFARMED
Parque Saúde de Lisboa
Av. do Brasil, 53
P-1700 Lisboa
Tel: (351-1) 798 71 16
Fax: (351-1) 798 71 20/24

Rui MARQUES LEITÃO
Director Geral
Direcção Geral de Veterinária
Lg Academia Nacional de Belas
Artes 2
P-1294 Lisboa
Tel: (351-1) 323 95 00
Fax: (351-1) 346 35 18

SUOMI/FINLAND

Hannes WAHLROOS
Pääjohtaja
Lääkelaitos Läkemedelsverket
Mannerheimintie 166
P.O. Box 55
FIN-00301 Helsinki
Tel: (358-9) 47 33 42
Fax: (358-9) 47 33 43 45

Saara REINIUS
Pääjohtaja
Maa- ja metsätalousministeriö,
eläin- ja elintarvikeosasto
Kluuvikatu 4A, 6 krs.
FIN-00170 Helsinki
Tel: (358-9) 160 33 85
Fax: (358-9) 160 33 38

SVERIGE

Kjell STRANDBERG
Generaldirektör
Läkemedelsverket
Husargatan 8, Box 26
S-751 03 Uppsala
Tel: (46-18) 17 46 00
Fax: (46-18) 54 85 66

UNITED KINGDOM

Keith JONES
Director and Chief Executive Officer
Medicines Control Agency
Market Towers, Room 1629
1, Nine Elms Lane
London SW8 5NQ
United Kingdom
Tel: (44-171) 273 01 00
Fax: (44-171) 273 05 48

Michael RUTTER
Director and Chief Executive
Veterinary Medicines Directorate
Woodham Lane, New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB
United Kingdom
Tel: (44-1932) 33 69 11
Fax: (44-1932) 33 66 18

Annexe 5

BUDGETS DE L'EMEA DE 1996 À 1998

Résumé comparatif des données budgétaires de 1996 à 1997 (en écus):

	1996 ¹	1997 ¹	1998 ²
Recettes			
- Redevances	7 004 333	12 944 666	17 030 000
- Contribution de la Communauté européenne	10 497 149	13 546 501	14 000 000
- Autres	372 209	552 087	870 000
Total recettes	17 873 692	27 043 254	31 900 000

Dépenses			
1. Personnel			
- Salaires et allocations	5 029 510	9 051 341	12 743 000
- Intérimaires et renforts	900 432	977 998	620 000
- Autres coûts salariaux	925 816	1 140 312	1 010 000
2. Immeubles et matériel			
- Loyer/charges	1 641 426	1 859 982	2 080 000
- Frais liés au traitement de l'information	1 665 993	1 769 987	954 000
- Autres dépenses d'investissements	117 599	439 811	165 000
- Courrier et télécommunications	326 177	463 346	410 000
- Autres frais de fonctionnement administratifs	805 561	968 037	922 000
3. Dépenses opérationnelles			
- Réunions	1 401 308	1 986 442	2 487 000
- Évaluation des médicaments	4 067 500	6 700 000	9 800 000
- Traductions	741 000	1 200 000	584 000
- Études et consultants	224 984	243 782	105 000
- Publications	26 379	242 216	20 000
Total dépenses	17 873 692	27 043 254	31 900 000

Notes

1. budgets 1996 et 1997: production
2. budget 1998: dotations finales

Annexe 6

AVIS DU CPMP EN 1998 SUR LES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

Produit Nom de marque DCI Partie A/B	Compagnie Nom Origine	Domaine thérapeutique ATC Indication	Présentation Forme Dosage Nombre de Présentations	EMEA/CPMP Validation Avis "Temps actif" "Temps suspendu"	Commission Avis reçu le Date de décision Date de notification JO n°
Mirapexin pramipexole Partie B	Pharmacia & Upjohn S	N04BC Maladie de Parkinson idiopathique	Comprimés 0.125 mg, 0.25 mg, 1 mg, 1.25 mg, 1.5 mg 10 Présentations	18.06.96 18.06.97 208 Jours 141 Jours	05.08.97 23.02.98 24.02.98 JO No.C 92/2 du 23.03.98
Viracept nelfinavir Partie B	Agouron Pharmaceuticals US	J05 AX0 Agent antiviral	Comprimé, Poudre orale 250 mg, 50 mg/g 3 Présentations	18.02.98 24.09.97 180 Jours 34 Jours	31.10.97 22.01.98 22.01.98 JO No.C 63/4 du 27.02.98
Quadramet Samarium [¹⁵³ Sm] Partie B	Cis Bio International F	V10BX02 Produit radiopharma- ceutique pour le traitement palliatif de la douleur	Solution injectable 1.5 ml, 2.3 ml, 3.1 ml 3 Présentations	18.12.96 22.10.97 198 Jours 95 Jours	26.11.97 05.02.98 10.02.98 JO No.C 63/4 du 27.02.98
Primavax Vaccins combinés Partie A	Pasteur Merieux MSD F	J07CA Vaccin combiné antibactérien et antiviral	Suspension injectable Diphtherie ≥ 30 UI Tétanos ≥ 40 UI r-HbsAG 5µg 1 Présentation	21.01.97 22.10.97 201 Jours 68 Jours	21.11.97 05.02.98 10.02.98 JO No.C 63/4 du 27.02.98
Turvel trovafloxacin Partie B	Roerig Farmaceutical I	J01M A Antibiotique	Comprimés 100 mg, 200 mg 14 Présentations	18.02.97 22.10.97 208 Jours 34 Jours	05.12.97 08.07.98 09.07.98 JO No.C 240/2 du 31.07.98
Turvel i.v. alatrofloxacin Partie B	Roerig Farmaceutical I	J01M A Antibiotique	Solution à diluer 100 mg, 200 mg, 300 mg 3 Présentations	18.02.97 22.10.97 208 Jours 34 Jours	05.12.97 03.07.98 20.07.98 JO No.C 240/2 du 31.07.98
Trovan trovafloxacin Partie B	Pfizer Ltd UK	J01M A Antibiotique	Comprimés 100 mg, 200 mg 14 Présentations	18.02.97 22.10.97 208 Jours 34 Jours	05.12.97 03.07.98 06.07.98 JO No.C 240/2 du 31.07.98
Trovan i.v. alatrofloxacin Partie B	Pfizer Ltd UK	J01M A Antibiotique	Solution à diluer 100 mg, 200 mg, 300 mg 3 Présentations	18.02.97 22.10.97 208 Jours 34 Jours	05.12.97 03.07.98 06.07.98 JO No.C 240/2 du 31.07.98
Viramune nevirapine Partie B	Boehringer Ingelheim D	JO5AX04 Traitement des adultes infectés par le VIH-1	Comprimés 200 mg 2 Présentations	20.06.97 22.10.97 125 Jours 0 Jour	21.11.97 05.02.98 10.02.98 JO No.C 63/4 du 27.02.98
Pylobactell ¹³ C-urea Partie B	B.S.I.A.	V04CX Test diagnostique de l'Helicobacter pylori	Comprimé 100 mg 1 Présentations	18.12.96 19.11.97 163 Jours 158 Jours	13.02.98 07.05.98 08.05.98 JO No.C 164/2 du 29.05.98
Combivir lamivudine/ zidovudine Partie B	Glaxo-Wellcome UK	J05AB20 Adultes et enfants infectés par le VIH	Comprimés pelliculés 150 mg/300 mg 2 Présentations	25.07.97 19.11.97 119 Jours 0 Jour	05.01.98 18.03.98 19.03.98 JO No.C 126 du 24.04.98
Rebif Interferon beta-1a Partie A	Serono CH	L03AA11 Sclérose en plaques	Solution à diluer 6M IU 3 Présentations	22.07.96 17.12.97 181 Jours 285 Jours	13.02.98 04.05.98 05.05.98 JO No.C 164/2 du 29.05.98

Produit Nom de marque DCI Partie A/B	Compagnie Nom Origine	Domaine thérapeutique ATC Indication	Présentation Forme Dosage Nombre de Présentations	EMEA/CPMP Validation Avis "Temps actif" "Temps suspendu"	Commission Avis reçu le Date de décision Date de notification JO n°
MabThera rituximab Partie A	Hoffmann La Roche CH	L01 XX Lymphome folliculaire de Stade III-IV	Solution à diluer pour perfusion 100 mg, 500 mg 2 Présentations	21.03.97 28.01.98 179 Jours 132 Jours	09.03.98 02.06.98 03.06.98 JO No.C 200/17 du 26.06.98
Optison octafluoropropane Partie B	Mallinckrodt Medical D	V08D Produit de contraste pour échocardiographie	Suspension injectable 0.22 mg/ml 2 Présentations	21.03.97 28.01.98 192 Jours 122 Jours	04.03.98 18.05.98 19.05.98 JO No.C 200/17 du 26.06.98
Exelon rivastigmine Partie B	Novartis Europharm CH	NO7 AA Maladie d' Alzheimer	Gélule 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg 16 Présentations	18.04.97 28.01.98 186 Jours 97 Jours	03.03.98 12.05.98 12.05.98 JO No. C 164/2 du 29.05.98
Pylori-chek ¹³ C Urea Partie B	Alimenterics BV NL	V04CX Test diagnostique de l;Helicobacter pylori	Poudre pour solution buvable 100 mg 1 Présentations	20.06.97 25.02.98 194 Jours 56 Jours	01.04.98 15.06.98 16.06.98 JO No.C 200/17 du 26.06.98
Echogen dodecafluoro- pentane Partie B	Sonus Pharmaceuticals UK	V08DA Produit de contraste pour échocardiographie	Emulsion pour injection 20 mg/ml 1 Présentation	18.12.96 25.03.98 176 Jours 270 Jours	05.05.98 17.07.98 20.07.98 JO No.C 269/2 du 28.08.98
Xenical orlistat Partie B	Hoffmann La Roche CH	A08 A Anti-obésité	Gélule 120 mg 6 Présentations	02.01.97 25.03.98 183 Jours 255 Jours	05.05.98 29.07.98 30.07.98 JO No.C 269/2 du 28.08.98
Plavix clopidogrel Partie B	Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC F	BO1 AC04 Prévention des événements vasculaires ischémiques	Comprimés pelliculés 75 mg 3 Présentations	16.05.97 25.03.98 200 Jours 112 Jours	28.04.98 15.07.98 16.07.98 OJNo.C 240/2 du 31.07.98
Iscover clopidogrel Partie B	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG F	BO1 AC04 Prévention des événements vasculaires ischémiques	Comprimés pelliculés 75 mg 3 Présentations	16.05.97 25.03.98 200 Jours 112 Jours	28.04.98 15.07.98 16.07.98 JO No.C 240/2 du 31.07.98
Fortovase saquinavir Partie B	Hoffmann La Roche CH	JO5 AX En traitement associé dans l'infection à VIH au stade avancé	Gélule 200 mg 1 Présentation	20.06.97 22.04.98 209 Jours 97 Jours	25.05.98 20.08.98
Evista raloxifene Partie B	Eli Lilly Nederlands B.V. NL	ATC non encore disponible Prévention de l'ostéoporose postmenopausique	Comprimés pelliculés 60 mg 4 Présentations	25.07.97 22.04.98 188 Jours 84 Jours	25.05.98 05.08.98 07.08.98 JO No.C 269/2 du 28.08.98
Celvista raloxifene Partie B	Eli Lilly Nederlands B.V. NL	ATC non encore disponible Prévention de l'ostéoporose postmenopausique	Comprimés pelliculés 60 mg 4 Présentations	25.07.97 22.04.98 188 Jours 84 Jours	25.05.98 05.08.98 06.08.98 JO No.C 269/2 du 28.08.98

Produit Nom de marque DCI Partie A/B	Compagnie Nom Origine	Domaine thérapeutique ATC Indication	Présentation Forme Dosage Nombre de Présentations	EMEA/CPMP Validation Avis "Temps actif" "Temps suspendu"	Commission Avis reçu le Date de décision Date de notification JO n°
NovoNorm repaglinide Partie B	Novo Nordisk DK	A10BX02 Diabète de type 2	Comprimés 0.5 mg, 1 mg, 2 mg 7 Présentations	25.07.98 22.04.98 199 Jours 97 Jours	05.06.98 17.08.98 18.08.98 JO No.C 297/2 du 25.09.98
HumaSPECT CR Kit votumumab Partie A	Organon Teknika NL	V09IX Imagerie des carcinomes du colon et du rectum	Poudre et solvant pour solution injectable 10 mg 1 Présentation	22.11.96 27.05.98 145 Jours 407 Jours	10.07.98 25.09.98 29.09.98 JO No.C 331/1 du 29.10.98
Comtess entacapone Partie B	Orion FIN	N04BX02 Traitement de la Maladie de Parkinson	Comprimé pelliculé 200 mg 4 Présentations	18.04.97 27.05.98 214 Jours 188 Jours	03.07.98 16.09.98 18.09.98 JO No.C 331/1 du 29.10.98
Comtan entacapone Partie B	Novartis Europharm CH	N04BX02 Traitement de la Maladie de Parkinson	Comprimé pelliculé 200 mg 4 Présentations	18.04.97 27.05.98 214 Jours 188 Jours	03.07.98 22.09.98 23.09.98 JO No.C 331/1 du 29.10.98
Aldara imiquinod Partie B	Laboratories 3M Sante F	LO3A A Verrues génitales/périanales externes	Crème 5% 12.5 mg 1 Présentation	20.06.97 27.05.98 209 Jours 132 Jours	30.06.98 18.09.98 22.09.98 JO No.C 331/1 du 29.10.98
Zartra imiquinod Partie B	Laboratories 3M Sante F	LO3A A Verrues génitales/périanales externes	Crème 5% 12.5 mg 1 Présentation	20.06.97 27.05.98 209 Jours 132 Jours	30.06.98 18.09.98 22.09.98 JO No.C 331/1 du 29.10.98
Viagra sildenafil Partie B	Pfizer Limited UK	G04B E Trouble de l'érection	Comprimé pelliculé 25 mg, 50 mg, 100 mg 12 Présentations	24.10.97 27.05.98 188 Jours 28 Jours	26.06.98 14.09.98 15.09.98 JO No.C 269/2 du 28.08.98
Patrex sildenafil Partie B	Roerig Pharmaceutici Italiana S.p.A. I	G04B E Trouble de l'érection	Comprimé pelliculé 25 mg, 50 mg, 100 mg 12 Présentations	24.10.97 27.05.98 188 Jours 28 Jours	26.06.98 15.09.98 16.09.98 JO No.C 269/2 du 28.08.98
Simulect basiliximab Partie A	Novartis Europharm Ltd. UK	L04 AA02 Prophylaxie du rejet aigu d'organe dans la transplantation rénale	Poudre and solvant pour solution pour perfusion 20 mg 1 Présentation	24.10.97 24.06.98 153 Jours 91 Jours	03.08.98 09.10.98 14.10.98 JO No.C 331/1 du 29.10.98
Triacellucax Vaccin bactérien Partie A	Chiron S.P.A. I	JO7AJ Vaccin pédiatrique contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche	Suspension injectable diphtheria ≥ 30 IU Tétanus ≥ 40 IU Pertactin 2.5µ 1 Présentation	20.06.97 23.07.98 188 Jours 209 Jours	08.10.98
Infergen interferon alphacon-1 Partie A	Yamanouchi Europe B.V. JP	JO5AX Hépatite C chronique	Solution injectable 9 µg 3 Présentations	25.07.97 23.07.98 182 Jours 181 Jours	03.12.98

Produit Nom de marque DCI Partie A/B	Compagnie Nom Origine	Domaine thérapeutique ATC Indication	Présentation Forme Dosage Nombre de Présentations	EMEA/CPMP Validation Avis "Temps actif" "Temps suspendu"	Commission Avis reçu le Date de décision Date de notification JO n°
Micardis telmisartan Partie B	Boehringer Ingelheim International GmbH D	C09CA0 Hypertension	Comprimés 40 mg, 80 mg 8 Présentations	24.10.97 23.07.98 188 Jours 84 Jours	05.10.98 16.12.98
Pritor telmisartan Partie B	Glaxo Group Ltd UK	C09CA0 Hypertension	Comprimés 40 mg, 80 mg 10 Présentations	24.10.97 23.07.98 188 Jours 84 Jours	20.09.98 11.12.98
Telmisartan Boehringer Ingelheim telmisartan Partie B	Boehringer Ingelheim International GmbH D	C09CA0 Hypertension	Comprimés 40 mg, 80 mg 8 Présentations	24.10.97 23.07.98 188 Jours 84 Jours	05.10.98 16.12.98
Karvezide irbesartan/ hydrochlorotiazide Partie B	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG F	C09DA Hypertension essentielle	Comprimé 150/12.5 mg, 300/12.5 mg 6 Présentations	19.12.97 23.07.98 153 Jours 63 Jours	21.08.98 17.10.98
CoAprovel irbesartan/ hydrochlorotiazide Partie B	Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC F	C09DA Hypertension essentielle	Comprimé 150/12.5 mg, 300/12.5 mg 6 Présentations	19.12.97 23.07.98 153 Jours 63 Jours	21.08.98 15.10.98
Forcaltonin calcitonine (sallmon) Partie A	Unigene UK	H05B A01 Hypercalcémie maligne et maladie de Paget	Solution 50 UI/0.5 ml 2 Présentations	26.09.97 17.09.98 210 Jours 147 Jours	20.10.98
Prometax rivastigmine Partie B	Novartis Europharm CH	NO7 AA Maladie d' Alzheimer	Gélule 1 mg, 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg 20 Présentations	24.07.98 17.09.98 53 Jours	01.10.98 04.12.98
Partie B	D	NO7 Démence légère à modérée de type Alzheimer	Comprimé pelliculé 300 mg 5 Présentations	19.11.96 22.10.98 182 Jours 519 Jours	
Partie B	D	NO7 Démence légère à modérée de type Alzheimer	Comprimé pelliculé 300 mg 5 Présentations	19.11.96 22.10.98 182 Jours 519 Jours	
Rescupase saruplase Partie A	Gruenthal GmbH D	B01AD Traitement thrombolytique de l'infarctus aigu du myocarde	Poudre et solvant pour solution injectable 20 mg 1 Présentation	25.07.97 22.10.98 212 Jours 243 Jours	

Produit Nom de marque DCI Partie A/B	Compagnie Nom Origine	Domaine thérapeutique ATC Indication	Présentation Forme Dosage Nombre de Présentations	EMEA/CPMP Validation Avis "Temps actif" "Temps suspendu"	Commission Avis reçu le Date de décision Date de notification JO n°
Emadine emedastine Partie B	Alcon Laboratories (UK) Ltd UK	S01GX Conjonctivite allergique	Solution 0.05 % 2 Présentations	19.12.97 22.10.98 182 Jours 127 Jours	02.12.98
Temodal temozolomide Partie B	SP Europe US	L01AX03 Gliome malin récidivant	Gélules 5 mg, 20 mg, 100 mg, 250 mg 8 Présentations	30.01.98 22.10.98 203 Jours 60 Jours	25.11.98
Zaleplon Wyeth Medica Ireland zaleplon Partie B	Wyeth US	N05CH01 Traitement à court terme de l'insomnie	Gélules 5 mg, 10 mg 6 Présentations	30.01.98 19.11.98 182 Jours 113 Jours	
Sonata zaleplon Partie B	Wyeth US	N05CH01 Traitement à court terme de l'insomnie	Gélules 5 mg, 10 mg 6 Présentations	30.01.98 19.11.98 182 Jours 113 Jours	
Beromun tasonermin Partie A	Boehringer Ingelheim International GmbH D	L03AA Traitement associé à la chirurgie des Sarcomes des membres	Poudre et solvant 0.2 mg/ml 1 Présentation	24.10.97 19.11.98 188 Jours 204 Jours	
Zenapax dacliximab Partie A	Roche Registration Ltd CH	L04A Prophylaxie du rejet aigu d'organe dans la transplantation rénale	Solution à diluer pour perfusion 5mg/ml 2 Présentations	26.09.97 16.11.98 205 Jours 214 Jours	
Cetrotide cetorelix Partie B	Asta Medica D	G03X Prévention de l'ovulation prématurée au cours de la reproduction assistée	Poudre et solvant pour solution injectable 0.25 mg, 3 mg 4 Présentation	27.02.98 17.12.98 173 Jours 121 Jours	
Refacto recombin.factor VIII Partie A	Genetics Institute US	B02BD02 Contrôle et prévention des épisodes hémorragiques	Poudre et solvant pour solution injectable 250 UI, 500 UI, 1000 UI 3 Présentations	27.02.98 17.12.98 146 Jours 148 Jours	
Regranex becaplermin Partie A	Janssen-Cilag International B.V. BE	D03... Cicatrisation des ulcères diabétiques profond	Gel 100 µg/g 1 Présentation	21.11.97 17.12.98 188 Jours 203 Jours	

Annexe 7

AVIS DU CVMP SUR LES MÉDICAMENTS À USAGE VÉTÉRINAIRE

Demandes centralisées

Produit a) Nom de marque b) DCI c) Partie A/B	Compagnie a) Nom b) Origine	Domaine thérapeutique a) Espèces visées b) Indication	Présentation a) Forme b) Dosage c) Nombre de présentations	EMEA/CPMP a) Validation b) Avis c) "Temps actif" d) "Temps suspendu"	Commission a) Avis reçu le b) Décision c) Notification d) JO n°
a) Nobi-vac-Porcoli b) Vaccin inactivé c) Partie A	a) Intervet International b) NL	a) Porcelets b) Colibacillose néonatale	a) Solution injectable b) Multidoses c) 2	a) 01.01.95 b) 27.07.95 c) 107 Jours d) 94 Jours	a) 24.08.95 b) 29.02.96 c) 04.03.96 d) JO C96, 29.3.1996
a) Pentofel b) Vaccine c) Partie A	a) Fort Dodge Laboratoires b) IRL	a) Chats b) Rhinotracheïtes	a) Solution injectable b) Monodose c) 3	a) 16.06.95 b) 18.09.96 c) 208 Jours d) 235 Jours	a) 17.10.96 b) 05.02.97 c) 06.02.97 d) JO C63, 28.2.1997
a) Quadrisol b) Védaprofen c) Partie B	a) Intervet International b) NL	a) Chevaux b) Contrôle de l'inflammation	a) Gel oral b) 100mg/ml c) 1	a) 07.05.96 b) 16.07.97 c) 209 Jours d) 235 Jours	a) 14.08.97 b) 04.12.97 c) 05.12.97 d) JO C392, 24.12.1997
a) Metacam b) Meloxicam c) Partie B	a) Boehringer Ingelheim b) DE	a) Bovins b) Traitement associé des infections respiratoires aiguës	a) Solution injectable b) 5mg/ml c) 1	a) 24.06.96 b) 16.07.97 c) 208 Jours d) 180 Jours	a) 14.08.97 b) 07.01.98 c) 08.01.98 d) JO C32, 30.1.1998
a) Dicural b) Difloxacin c) Partie B	a) Fort Dodge Animal Health b) NL	a) Volailles b) Antibactérien par voie générale	a) Solution orale b) 100mg/ml c) 2	a) 06.12.95 b) 11.06.97 c) 218 Jours d) 337 Jours	a) 11.07.97 b) 16.01.98 c) 20.01.98 d) JO C63, 27.2.1998
a) Clomicalm b) Clomipramine c) Partie B	a) Ciba-Geigy b) FR	a) Chiens b) Traitement de l'anxiété	a) Comprimés b) 5, 20 and 80mg c) 3	a) 13.11.96 b) 12.11.97 c) 210 Jours d) 156 Jours	a) 12.12.97 b) 01.04.98 c) 02.04.98 d) OJ C126, 24.4.1998
a) Neocolipor b) Vaccin inactivés c) Partie A	a) Rhône Mérieux b) FR	a) Porcelets b) Immunisation passive contre la colibacillose néonatale	a) Suspension b) 2ml c) 5	a) 02.10.96 b) 10.12.97 c) 191 Jours d) 245 Jours	a) 09.01.98 b) 14.04.98 c) 15.04.98 d) JO C126, 24.4.1998
a) Nobilis IB4-91 b) Vaccin vivant c) Partie B	a) Intervet International b) NL	a) Volailles, poulets b) Vaccin vivant contre les bronchites infectieuses	a) Solution b) 30ml/1000 doses c) 5	a) 16.10.96 b) 12.11.97 c) 210 Jours d) 184 Jours	a) 12.12.97 b) 09.06.98 (corrigendum 05.08.98) c) 10.06.98 d) JO C200, 26.6.1998
a) Suvaxyn Aujeszky 783+O/W b) Vaccin vivant c) Partie A	a) Solvay Duphar b) NL	a) Porcins b) Vaccin contre la maladie d'Aujeszky	a) Solution injectable b) 2ml c) 3	a) 19.10.96 b) 08.04.98 c) 208 Jours d) 328 Jours	a) 08.05.98 b) 07.08.98 c) 10.08.98 d) JO C269, 28.8.1998

Établissement des limites maximales de résidus pour les nouvelles substance

Substance a) DCI	Domaine thérapeutique a) Espèces cibles	EMEA/CVMP a) Validation b) Opinion c) "Temps actif" d) "Temps suspendu"	Commission a) Envoyé à Commission b) Date du règlement c) No. du JO
a) Difloxacin	a) Poulets, Dindes	a) 16.05.95 b) 15.12.95 c) 134 Jours d) 49 Jours	a) 13.02.96 b) 08.07.96 c) JO L 170, 9.7.1996
a) Ketoprofen (extension)	a) Porcins	a) 15.05.95 b) 22.03.96 c) 85 Jours d) 217 Jours	a) 25.04.96 b) 06.09.96 c) JO L 226, 7.9.1996
a) Diclazuril	a) Ovins	a) 12.12.95 b) 24.04.96 c) 104 Jours d) 0	a) 24.05.96 b) 21.10.96 c) JO L 269, 22.10.1996
a) Eprinomectin	a) Bovins	a) 22.02.96 b) 25.06.96 c) 108 Jours d) 0	a) 26.07.96 b) 08.01.97 c) JO L 5, 09.1.1997
a) Doramectin (modification)	a) Bovins	a) 14.05.96 b) 24.07.96 c) 70 Jours d) 0	a) 23.08.96 b) 14.02.97 c) JO L 45, 15.2.1997
a) Praziquantel	a) Ovins	a) 03.08.95 b) 18.09.96 c) 187 Jours d) 152 Jours	a) 16.10.96 b) 25.04.97 c) JO L 110, 26.4.1997
a) Moxidectin (modification)	a) Bovins, Ovins	a) 12.06.96 b) 18.09.96 c) 97 Jours d) 0	a) 16.10.96 b) 25.04.97 c) JO L 110, 26.4.1997
a) Difloxacin (modification)	a) Poulets, Dindes	a) 10.07.96 b) 23.10.96 c) 104 Jours d) 0	a) 19.11.96 b) 25.04.97 c) JO L 110, 26.4.1997
a) Ivermectin (extension)	a) Cervidés	a) 20.08.96 b) 11.12.96 c) 86 Jours d) 0	a) 09.01.97 b) 23.04.97 c) JO L 106, 24.4.1997
a) Amitraz (extension)	a) Abeilles	a) 18.10.96 b) 12.02.97 c) 115 Jours d) 0	a) 12.03.97 b) 24.09.97 c) JO L 263, 25.9.1997
a) Doramectin (extension)	a) Porcins, Ovins	a) 10.06.96 b) 12.02.97 c) 118 Jours d) 127 Jours	a) 12.03.97 b) 24.09.97 c) JO L 263, 25.9.1997
a) Cefazolin (extension)	a) Ovins, Caprins	a) 05.06.97 b) 10.09.97 c) 97 Jours d) 0	a) 10.10.97 b) 16.01.98 c) JO L 11, 17.1.1998
a) Isoflurane	b) Equins	a) 13.05.96 b) 07.05.97 c) 200 Jours d) 158 Jours	a) 05.06.97 b) 23.02.98 c) JO L 53, 24.2.1998
a) Teflubenzuron	a) Poissons	a) 20.01.97 b) 07.05.97 c) 105 Jours d) 0	a) 05.06.97 b) 23.02.98 c) JO L 53, 24.2.1998

Substance a) DCI	Domaine thérapeutique a) Espèces cibles	EMEA/CVMP a) Validation b) Opinion c) "Temps actif" d) "Temps suspendu"	Commission a) envoi à Commission le b) date du règlement c) JO n°
a) Florfénicol (extension)	a) Poissons	a) 29.01.96 b) 16.07.97 c) 129 Jours d) 404 Jours	a) 12.08.97 b) 18.03.98 c) JO L 82, 19.3.1998
a) Moxidectin (extension)	a) Equidés	a) 09.04.97 b) 16.07.97 c) 96 Jours d) 0	a) 12.08.97 b) 18.03.98 c) JO L 82, 19.3.1998
a) Praziquantel (extension)	a) Equidés	a) 15.09.97 b) 14.01.98 c) 120 Jours d) 0	a) 09.02.98 b) 27.05.98 c) JO L 154, 28.5.1998 d) 0
a) Meloxicam	a) Bovins	a) 28.03.96 b) 11.06.97 c) 212 Jours d) 229 Jours	a) 09.07.97 b) 17.07.98 c) JO L 205, 22.7.1998
a) Tilmicosin (extension)	a) Poulets	a) 14.07.97 b) 12.11.97 c) 111 Jours d) 0	a) 12.12.97 b) 09.09.98 c) JO L 250, 10.9.1998
a) Valnemulin	a) Porcins	a) 02.08.96 b) 06.05.98 c) 207 Jours d) 641 Jours	a) 05.06.98 b) 27.11.98 c) JO L 320, 18.11.1998
a) Alfaprostol (extension)	a) Lapins	a) 15.05.97 b) 06.05.98 c) 200 Jours d) 362 Jours	a) 05.06.98 b) 27.11.98 c) JO L 320, 28.11.1998
a) Rifaximin	a) Tous les mammifères producteurs d'aliments	a) 09.01.97 b) 06.05.98 c) 180 Jours d) 508 Jours	a) 05.06.98 b) 27.11.98 c) JO L 320, 28.11.1998
a) Bronopol	a) Salmonidés	a) 07.05.97 b) 10.06.98 c) 198 Jours d) 202 Jours	a) 10.07.98 b) 11.12.98 c) JO L 337, 12.12.98
a) Flumethrin	a) Bovins,Ovins, Caprins, Abeilles	a) 11.11.96 b) 10.06.98 c) 197 Jours d) 380 Jours	a) 10.07.98 b) 11.12.98 c) JO L 337, 12.12.98
a) Enrofloxacin (modification)	a) Bovins, Porcins, Volailles	a) 03.02.97 b) 08.07.98 c) 183 Jours d) 336 Jours	a) 30.07.98 b) 17.12.98 c) JO L 343, 18.12.98
a) Enrofloxacin (extension)	a) Bovins, Ovins, Lapins	a) 03.02.97 b) 08.07.98 c) 183 Jours d) 336 Jours	a) 30.07.98 b) 17.12.98 c) JO L 343, 18.12.98
a) Sodium 2-methyl- 2-phenoxy- propionate	a) Bovins, Porcins, Caprins, Equins	a) 26.11.96 b) 08.07.98 c) 201 Jours d) 388 Jours	a) 30.07.98 b) 17.12.98 c) JO L 343, 18.12.98
a) Ivermectin	a) Cervidés	a) 20.08.96 b) 08.07.96 c) 170 Jours d) 518 Jours	a) 30.07.98 b) 17.12.98 c) JO L 343, 18.12.98
a) Diethylene glycol monoethyl ether	a) Bovins, Porcins	a) 14.02.97 b) 08.07.98 c) 170 Jours d) 337 Jours	a) 30.07.98 b) 17.12.98 c) JO L 343, 18.12.98

Annexe 8

DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

a) Publications officielles de l'Union européenne

- Règlement (CEE) n° 2309/93 du conseil, tel que modifié (JO n° L.214 du 24/8/1993, p.1)
- Règlement (CEE) n° 2377/90 du conseil, tel que modifié (JO n° L.224 du 18/8/1990, p.1)
- Directive 75/319/CEE du Conseil, telle que modifiée, (JO n° L.147 du 9/6/1975, p.13)
- Directive 81/851/CEE du Conseil, telle que modifiée, (JO n° L.317 du 6/11/1981, p.1)
- Règlement (CE) n° 2743/98 (JO n° L.345 du 19/12/1998, p.3)
- État des recettes et des dépenses de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments pour l'exercice 1998 (JO n° L.57 du 26/2/1998, p.1)

Ces textes ainsi que d'autres dispositions figurent également dans la série « la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne ». Ces publications, ainsi que les copies du Journal officiel, peuvent être obtenues à l'adresse suivante:

Office des publications des Communautés européennes
2, rue de Mercier
L-2985 Luxembourg

Ces textes sont également disponibles sur le site EudraLex Internet
<http://dg3.eudra.org/eudralex/index.htm>

b) Documents EMEA

- Premier rapport général sur les activités de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments - 1995 (ISBN 92-827-8763-0, Office des publications officielles des Communautés européennes)
- Second rapport général sur les activités de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments - 1996 (ISBN 92-9155-003-7, Office des publications officielles des Communautés européennes)
- Troisième rapport général sur les activités de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments - 1997 (ISBN 92-9155-010-8, Office des publications officielles des Communautés européennes)
- Déclaration des principes régissant le Partenariat entre les autorités compétentes nationales et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA/MB/076/96)
- Règlement financier applicable au budget de l'EMEA (EMEA/MB/011/97)
- Décision du directeur exécutif du 3 décembre 1997 concernant les règles d'accès aux documents de l'EMEA

Vous trouverez ces documents, ainsi que d'autres, sur le site Internet suivant:

<http://www.eudra.org/emea.html>

ou pourrez les obtenir en écrivant à l'adresse suivante:

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
7 Westferry Circus
Canary Wharf
London E14 4HB
UK