

# RAPPORT ANNUEL 2013



# RAPPORT ANNUEL 2013

Direction européenne  
de la qualité  
du médicament  
& soins de santé (EDQM)

#### **Edition anglaise**

*Annual report 2013*

La traduction de cette publication peut être réalisée par des parties externes. Cette traduction est cependant soumise à l'autorisation de l'EDQM, Conseil de l'Europe, avant toute reproduction ou publication sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, tant électronique (CD-Rom, Internet, etc.) que mécanique; ceci comprend la photocopie, l'enregistrement et tout système de stockage ou recherche de l'information.

Toute correspondance relative à cette publication est à adresser à l'EDQM ([www.edqm.eu/hd](http://www.edqm.eu/hd)).

#### **Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM)**

7, allée Kastner  
CS 30026  
F-67081 Strasbourg - France  
Tel.: +33 (0)3 88 41 30 30  
Fax: +33 (0)3 88 41 27 71  
[www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)

Photos  
© Conseil de l'Europe, Shutterstock,  
Fotolia

Mise en page et couverture:  
SPDP, Conseil de l'Europe

Publié par le Conseil de l'Europe  
F-67075 Strasbourg Cedex  
**[www.coe.int](http://www.coe.int)**

© Conseil de l'Europe, septembre 2014  
Imprimé dans les ateliers du Conseil  
de l'Europe

# Table des matières

---

<b>AVANT-PROPOS</b>	<b>5</b>
<b>L'EDQM EN BREF: VALEURS, OBJECTIFS, ACTIVITÉS</b>	<b>7</b>
<b>LES ACTIVITÉS FONDAMENTALES</b>	<b>9</b>
La Pharmacopée Européenne	9
Les étalons de référence	16
La Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur.	19
Le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (Réseau OMCL)	21
Transfusion sanguine	29
Transplantation d'organes, de tissus et de cellules	33
Produits et soins pharmaceutiques	37
Activités anti-contrefaçon	39
Cosmétiques et matériaux pour contact alimentaire	42
<b>LISTE DES COMITÉS COORDONNÉS PAR L'EDQM</b>	<b>44</b>

---

# Avant-propos

par *Susanne Keitel, Directrice*

Comme chaque année, la publication du rapport annuel est l'occasion de nous tourner vers les 12 mois écoulés pour tirer le bilan de nos activités et réfléchir aux événements et réalisations de l'année.

Pour l'EDQM, l'année 2013 a été riche de défis et d'opportunités. La 8<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) a été publiée en juillet 2013, avec plus de 2500 monographies et textes généraux. La Commission européenne de Pharmacopée a élu en juin un nouveau Président, le D<sup>r</sup> Jean-Louis Robert, du Luxembourg, et a adopté ses orientations prioritaires pour les trois prochaines années. L'Ukraine est devenue en mars le 38<sup>e</sup> membre de la Ph. Eur. et la *Taiwan Food and Drug Administration* (TFDA) a accédé en novembre au statut d'observateur, témoignage du rayonnement mondial des activités de l'EDQM. Sur l'ensemble de l'année, la Commission a adopté 30 nouvelles monographies et presque 200 textes révisés, pour certains dans l'objectif de faciliter la mise en œuvre d'approches avancées du contrôle qualité dans le contexte « *quality by design* », pour d'autres dans celui de limiter les essais sur animaux conformément aux objectifs des « 3R » (*reduction, refinement, replacement*). Le développement de normes et recommandations en matière de produits biopharmaceutiques et de thérapies avancées ont également fait partie des priorités de la Commission avec, par exemple, la création de deux nouveaux groupes de travail respectivement dédiés aux matières premières utilisées dans la production de produits cellulaires et de produits de transfert génétique, et aux kits et méthodes d'essai destinés à la détection et la quantification des protéines dérivées de la cellule hôte. La Ph. Eur., représentée par l'EDQM, a continué de jouer un rôle actif dans l'harmonisation inter-pharmacopées au-delà des frontières européennes, tant dans le cadre du GDP (groupe de discussion inter-pharmacopées) que de l'initiative menée sous l'égide de l'OMS pour le développement d'approches harmonisées en matière d'élaboration de monographies (les « bonnes pratiques de pharmacopée »). Notre catalogue d'étalons de référence, nécessaires à l'application des monographies de la Ph. Eur., s'est encore étendu, en rapport avec l'adoption de nouveaux textes ou la révision de textes de la Ph. Eur. En outre, nous avons mis à disposition des utilisateurs, pendant toute l'année, les étalons internationaux qui sont requis pour l'application de la Pharmacopée internationale et dont l'établissement, le monitoring et la distribution ont été confiés à l'EDQM par l'OMS – étalons internationaux d'antibiotiques et substances chimiques de référence internationales.



Pour la procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (CEP), si le nombre de nouveaux dossiers a légèrement baissé par rapport à 2012, le nombre de demandes de révision s'est en revanche accru. L'intérêt que suscite la procédure au niveau international s'est manifesté à travers la visite d'experts évaluateurs de l'ANVISA, l'autorité réglementaire brésilienne, qui souhaitent être formés à l'évaluation et l'utilisation des certificats CEP. Des demandes ont également été reçues d'autres autorités non européennes, et nous accueillerons en 2014/2015 de nouvelles visites d'étude. La valeur ajoutée de la procédure CEP pour les autorités réglementaires a aussi été discutée dans le cadre de l'IGDRP (*International Generic Drug Regulators' Pilot*), une initiative informelle de mutualisation des travaux qui rassemble des autorités réglementaires de pays de tous les continents : l'Australie, le Brésil, le Canada, Taipei chinois, l'UE, Singapour, l'Afrique du Sud ou encore la Suisse, par exemple.

Le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (Réseau OMCL) a pour principal objectif d'assurer le partage des savoir-faire, l'accès à des technologies modernes, la mutualisation des travaux et la reconnaissance mutuelle des résultats de contrôles, sur la base de procédures et lignes directrices adoptées collectivement. Sur cette voie, le Réseau a poursuivi des activités engagées dans de très nombreux domaines au cours des dernières années : nouveaux programmes de dépistage de médicaments falsifiés ou illégaux, contrôle de préparations pharmaceutiques non soumises à enregistrement, contrôle qualité des substances actives présentes sur le marché européen, conduite d'études collaboratives sur le contrôle des produits de thérapie génique, établissement de guides relatifs aux stocks constitués de médicaments. Les activités du Réseau, qui fut

cofondé par l'EDQM et la Commission Européenne, contribuent de façon essentielle à assurer la qualité des médicaments présents sur le marché, tout en favorisant une utilisation rationnelle des ressources dont disposent les Etats membres. Dans le cadre de son programme de management de la qualité, le Réseau a également organisé des visites et audits conjoints, pour certains dans le contexte de demandes d'adhésion au Réseau comme membre (associé), par exemple de la part d'OMCL de l'« Ex-République yougoslave de Macédoine », du Bélarus, d'Israël et de Singapour. Le nombre croissant de pays non européens demandant à se joindre au Réseau OMCL témoigne de l'intérêt et de la valeur de ses activités.

■ Dans le domaine de la transfusion sanguine, la 17<sup>e</sup> édition du « *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins* » a été publiée, et complétée par un guide de bonne pratique « *Good Practices Guidelines for Blood Establishments and Hospital Blood Banks required to comply with EU Directive 2005/62/E* », dont l'élaboration a été cofinancée par la Commission Européenne. Dans le cadre du Programme de management de la qualité mis en place dans le domaine du sang en 2012, 4 visites mutuelles conjointes ont été effectuées. L'objectif est de proposer aux établissements du sang des outils communs leur permettant de développer, mettre en œuvre, évaluer, maintenir et améliorer de façon harmonisée leur Système de Management de la Qualité.

■ En ce qui concerne les activités en rapport avec la transplantation, l'année 2013 a vu la publication de la 5<sup>e</sup> édition du guide relatif à la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation, ainsi que celle de la 1<sup>re</sup> édition du guide relatif à la qualité et la sécurité des cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme. Par ailleurs, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté une Résolution sur l'établissement de procédures pour la collecte et la diffusion de données relatives aux activités de transplantation hors systèmes nationaux officiels de transplantation.

■ Parmi les différentes activités en rapport avec la pratique pharmaceutique, l'une des initiatives les plus intéressantes de l'année 2013 a été le lancement d'un projet pour le développement de nouveaux indicateurs qualité en matière de suivi pharmaceutique. Les résultats de cette étude – qui couvre des indicateurs relatifs à la pratique du suivi pharmaceutique par les professionnels, sous les aspects « résultat » et « patient » – sont attendus en 2014. Les informations apportées par ces indicateurs auront une utilité pratique, dans une perspective de normalisation, pour les décideurs et les associations professionnelles. En 2013 a également été approuvé le projet d'élaboration d'un formulaire européen harmonisé sur les formulations pédiatriques; cette activité sera conduite sous l'égide du Comité européen

sur les produits et les soins pharmaceutiques, en étroite collaboration avec la Commission européenne de Pharmacopée. L'objectif est de faire l'état des formulations existantes pour les médicaments pédiatriques non soumis à autorisation qui sont utilisés dans les Etats membres, à la lumière des exigences actuelles en matière de qualité et de sécurité, afin de définir des normes adéquates pour les médicaments utilisés dans le traitement de la population pédiatrique lorsqu'il n'existe pas d'alternative en termes de médicaments autorisés.

■ Dans le domaine de la lutte anti-contrefaçon, les activités se sont développées notamment autour de la promotion de la Convention MEDICRIME et d'un réseau de « points de contact uniques » s'étendant au-delà des frontières de l'Europe, autour de la poursuite du développement d'eTACT, le système anti-contrefaçon de traçabilité des médicaments de l'EDQM, et le programme d'identification unique des substances actives (dit « *fingerprint* ») développé en étroite collaboration avec le réseau des OMCL.

■ Les travaux sur le contrôle de la qualité des cosmétiques se sont poursuivis par le biais du Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL) établi en 2010, et inspiré par le succès du réseau OMCL. Et pour les matériaux d'emballage et articles pour contact alimentaire, une Résolution a été adoptée par le Comité des Ministres sur les « *Métaux et alliages constitutifs des matériaux ou objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires* ».

■ Comme les années précédentes, l'EDQM a fait l'objet d'un audit approfondi par l'Afnor, l'organisme français de certification, pour le maintien de sa certification ISO 9001:2008. En outre, forte du succès de cet audit, elle a décidé d'en étendre le périmètre pour couvrir la conduite des études de laboratoire et, en mai 2013, le Laboratoire de l'EDQM s'est vu délivrer par BELAC, l'organisme d'accréditation belge, l'accréditation officielle ISO/IEC 17025:2005. Ce certificat d'accréditation atteste que le laboratoire de l'EDQM applique un système adéquat de management de la qualité, est techniquement compétent et est capable de produire des résultats techniquement valides.

■ Dans l'ensemble, l'année 2013 aura été pour l'EDQM une nouvelle année riche d'avancées, et c'est ici l'occasion pour moi de remercier sincèrement de leur contribution les nombreux experts mandatés par les 37 Etats membres de la Ph. Eur. et par les Observateurs. Leur compétence et leur enthousiasme sont essentiels aux travaux de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses Groupes d'Experts et Groupes de Travail, ainsi que des Comités et Groupes d'Experts qui œuvrent dans les domaines de la transfusion sanguine, de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules, des produits et pratiques pharmaceutiques, de la protection de la santé des consommateurs, du Réseau OMCL, et de la Certification.



# L'EDQM en bref:

## Valeurs, objectifs, activités

---

### **La Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) : une Direction du Conseil de l'Europe**

---

L'objectif premier du Conseil de l'Europe est de créer un espace juridique et démocratique commun sur l'ensemble du continent et de garantir ainsi le respect des valeurs fondamentales qu'il défend : droits de l'homme, démocratie et prééminence du droit.

■ Fondements d'une société tolérante et civilisée, ces valeurs sont indispensables à la stabilité, la croissance économique et la cohésion sociale de l'Europe. Elles guident le Conseil de l'Europe dans la recherche de solutions communes à des problèmes majeurs : terrorisme, crime organisé et corruption, cybercriminalité, bioéthique et clonage, racisme et préjugés, violences envers les femmes et les enfants, protection de la santé publique, trafic d'êtres humains. La coopération de tous les États membres est l'unique moyen de répondre aux grandes questions de notre temps.

### **Mission**

---

■ La mission de l'EDQM est d'œuvrer pour le droit humain fondamental que constitue l'accès à des médicaments et soins de santé de qualité, et de contribuer à la promotion et la protection de la santé humaine et animale par différents moyens :

- ▶ elle établit et publie des normes officielles en matière de fabrication et de contrôle qualité des médicaments, normes applicables dans tous les pays signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne*, et au-delà,
- ▶ elle veille à l'application de ces normes officielles aux substances utilisées pour la fabrication des médicaments,
- ▶ elle assure la coordination d'un Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), afin d'établir des coopérations et partages de compétences entre les États membres et d'optimiser l'utilisation des ressources disponibles,
- ▶ elle propose des normes et principes en matière d'éthique, de sécurité et de qualité :
  - pour la collecte, la préparation, la conservation, la distribution et le bon usage des composants sanguins dans le contexte de la transfusion,

- pour la transplantation d'organes, de tissus et de cellules,
- ▶ elle collabore avec d'autres organisations nationales, européennes et internationales pour combattre la contrefaçon/falsification des produits médicaux, et les crimes apparentés,
- ▶ elle définit des politiques et des approches modèles pour le bon usage des médicaments en Europe, via notamment des lignes directrices relatives au suivi pharmaceutique,
- ▶ elle établit des normes et coordonne des contrôles sur les cosmétiques et les emballages alimentaires.

## Historique, évolution

Les origines de l'EDQM remontent à 1964, lorsque 8 États membres du Conseil de l'Europe partageant une vision commune, celle de la création d'une Pharmacopée Européenne, ont signé la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne*. Un « Secrétariat de la Pharmacopée Européenne » a alors été mis en place conformément à l'Article 9 de la Convention et, au fil des années, a grandi jusqu'à devenir une Direction du Conseil de l'Europe, avec des changements successifs de nom reflétant l'évolution de ses missions et activités. En 2013, l'EDQM employait 300 personnes et était structurée en 9 entités administratives.

## Protection de la santé publique

L'EDQM contribue à la protection de la santé publique en élaborant des normes qualité pour les médicaments et des recommandations pour le bon usage de ces médicaments. Soucieuse de la sécurité au travail et de l'environnement, l'EDQM évite autant que possible l'utilisation de substances classées comme « extrêmement préoccupantes » (dans le cadre notamment du programme REACH et des réglementations concernant les substances présentant un risque pour la couche d'ozone).

En 2013, l'EDQM a renforcé ses mesures de réduction du risque, pour les cas où la distribution de substances dangereuses ne peut être évitée, en convertissant l'ensemble de ses Fiches de données de sécurité au format CLP (pictogrammes et mentions de danger) et en les publiant dans 26 langues européennes pour les substances jugées dangereuses.

## Un investissement soutenu dans le maintien du système qualité

L'EDQM est certifiée ISO pour un certain nombre de ses activités. Au terme d'un audit complet de 3 jours, AFNOR Certification (AFAQ), l'organisme français d'accréditation, a décidé en décembre 2013 de renouveler le certificat ISO 9001 délivré à l'EDQM, et d'en étendre le périmètre à la conduite d'études de laboratoire.



L'EDQM dispose désormais de la certification ISO 9001 :2008 pour les activités suivantes :

- ▶ évaluation des dossiers de demande de certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne, délivrance des certificats et gestion du programme d'inspection des sites de fabrication et des distributeurs associés,
- ▶ programmation, mise en œuvre et coordination des études de surveillance du marché portant sur des médicaments, et gestion des bases de données associées,
- ▶ coordination de l'élaboration et de la diffusion des lignes directrices relatives à la procédure OCABR pour la libération de lots de médicaments dérivés du sang et des vaccins à usage humain,
- ▶ gestion de l'élaboration, la révision, la correction et la suppression des textes de la Ph. Eur., de leur publication en format imprimé et électronique ainsi que leur distribution,
- ▶ conduite d'études de laboratoire.

La certification ISO 9001 :2008 constitue la reconnaissance de l'aptitude des politiques, pratiques et procédures de l'EDQM à assurer la qualité, à un niveau constant, des services et produits qu'elle propose à ses partenaires et clients.

Le laboratoire de l'EDQM a par ailleurs reçu en avril 2013 l'accréditation officielle ISO/IEC 17025 :2005 délivrée par BELAC, l'organisme d'accréditation belge. Le certificat d'accréditation atteste que le laboratoire de l'EDQM applique un système adéquat de management de la qualité, est techniquement compétent<sup>1</sup> et est capable de produire des résultats techniquement valides.

Il couvre tous les aspects du management du laboratoire, notamment la préparation des échantillons, la compétence en matière de contrôle analytique, la gestion de la documentation, les installations et les conditions environnementales, l'équipement, la traçabilité et les rapports.

L'extension de la certification ISO 9001, ainsi que la nouvelle accréditation ISO 17025 du Laboratoire, apportent aux clients et partenaires de l'EDQM l'assurance qu'elle consacre tous ses efforts à se maintenir au plus haut niveau d'efficacité et de réactivité pour réaliser l'objectif qu'elle s'est fixée de les satisfaire.

1. L'Annexe du certificat, consultable sur le site de l'EDQM, donne la liste complète des techniques accréditées.





# Les activités fondamentales

## LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

### Ses buts, ses moyens

La Pharmacopée Européenne (la « Ph. Eur. ») établit des normes qualité – les « monographies » – pour la fabrication et le contrôle des médicaments, en Europe et au-delà. Ces normes qualité – fin 2013, elle comportait 2240 monographies et 346 autres textes – portent tant sur les excipients que sur les substances actives, dans leur état initial ou sous la forme de préparations pharmaceutiques. Elles sont d'application obligatoire par toutes les Parties signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne* du Conseil de l'Europe, qui sont au nombre de 38.<sup>2</sup>

■ L'élaboration de la Ph. Eur. s'effectue sous la responsabilité de la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission »).

2. Parties signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne*: Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Slovaque, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovénie, Suède, Suisse, « Ex-République yougoslave de Macédoine », Turquie, Ukraine et Union Européenne.

L'EDQM apporte son appui à la Commission en assurant son secrétariat technique ; elle est aussi responsable de l'établissement, la production, le monitoring et la distribution des étalons de référence requis pour l'application des monographies.

### Un processus continu au service de la protection de la santé publique

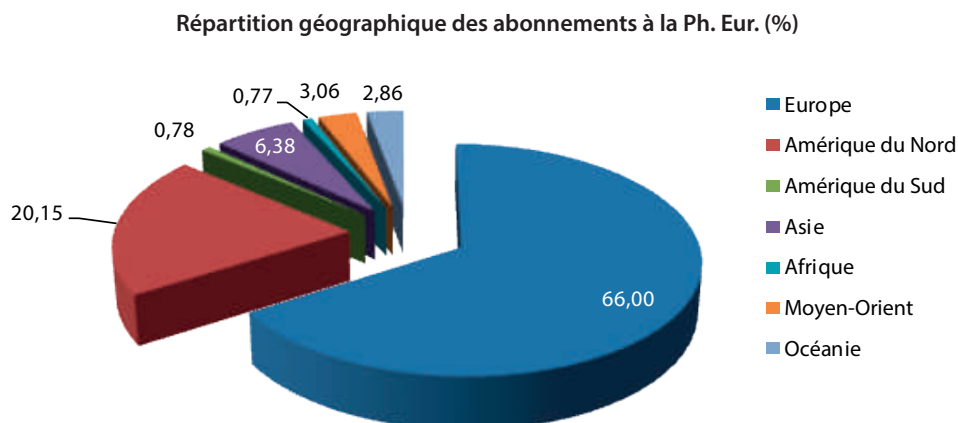
■ Toutes les normes de la Ph. Eur. – élaborées ou révisées par l'un des 20 groupes d'experts ou par des groupes de travail *ad hoc* – sont adoptées par consensus par la Commission. Elles deviennent alors d'application obligatoire, à la même date, dans tous les États membres. Elles garantissent l'accès à des médicaments de même qualité à travers toute l'Europe. Tous les producteurs de médicaments et/ou de substances pour usage pharmaceutique sont donc tenus d'appliquer ces normes qualité pour commercialiser leurs produits dans les États signataires de la Convention.

■ Le programme de travail (élaboration de monographies/textes généraux nouveaux ou révision de textes existants) est décidé par la Commission lors d'une des trois sessions annuelles. En général, si deux États membres expriment le souhait d'élaborer un texte, la Commission ajoute ce point au programme de travail. Les modifications apportées au programme de travail sont publiées sur le site internet de l'EDQM ainsi que dans *Pharmeuropa en ligne*, disponible en libre accès (voir aussi page 14).

## L'importance de la Ph. Eur. au-delà de l'Europe

■ La mondialisation et l'expansion du commerce international créent un besoin croissant en normes qualité de portée mondiale dans le domaine du médicament. Ces normes constituent un instrument vital pour les autorisations de mise sur le marché, la surveillance du marché, la libre circulation et le libre-échange des médicaments entre pays et régions.

■ Il n'est donc pas surprenant que la Pharmacopée, bien qu'européenne, soit aussi utilisée au niveau international. Certains pays non européens, comme l'Australie ou le Canada, font référence à la Ph. Eur. dans leur législation nationale comme une de leurs pharmacopées officielles. Des observateurs de pays non-membres ou d'organisations internationales participent aux sessions de la Commission et aux réunions de ses groupes d'experts. En 2013, la Ph. Eur. comptait 26 observateurs (dont 24 Etats).



## Quelques faits et chiffres

### Un rayonnement de plus en plus large

■ L'Ukraine est devenue le 38<sup>e</sup> membre de la Ph. Eur. le 18 mars 2013, date à laquelle la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne* est entrée en vigueur dans ce pays. Cette ratification témoigne de la volonté des autorités ukrainiennes de participer au développement de normes européennes sur la qualité des médicaments, et de renforcer leur collaboration avec d'autres pays européens dans le domaine du médicament et de la santé. Elle montre également l'importance du travail de la Commission européenne de Pharmacopée au niveau international.

■ Lors de sa session de novembre 2013, la Commission a également accordé le statut d'observateur à la *Taiwan Food and Drug Administration* (TFDA). Ce statut permettra à la TFDA de participer aux travaux scientifiques de la Commission, de bénéficier de l'expérience européenne dans le domaine des médicaments humains et vétérinaires, d'échanger avec des experts des autorités d'enregistrement et corps d'inspection européens, de participer aux travaux de développement de normes qualité globales sur les médicaments, et des méthodes d'analyse associées.

## L'élection d'un nouveau Président et d'un nouveau Présidium

■ Lors de sa 145<sup>e</sup> session (en mars), la Commission européenne de Pharmacopée a élu à sa présidence, pour un mandat de 3 ans (juin 2013 à juin 2016), le D<sup>r</sup> Jean Louis Robert, qui en est ainsi devenu le 17<sup>e</sup> Président depuis sa création en 1964. Ayant désigné son nouveau Président, la Commission a ensuite élu lors de sa 146<sup>e</sup> session ses premier et second Vice-Présidents, respectivement le D<sup>r</sup> Tobias Gossdchan (Suisse) et M. Erik Wolthers (Danemark). Le Présidium, qui comprend le Président et les deux Vice-Présidents, assistés par la Directrice de l'EDQM et la Secrétaire de la Commission, fournit un appui à la Commission pour la définition de critères lui permettant de décider des priorités de son programme de travail et pour l'identification de ses orientations pour les trois années du mandat.

## Les décisions prises lors des trois sessions de 2013

### 30 nouvelles monographies adoptées

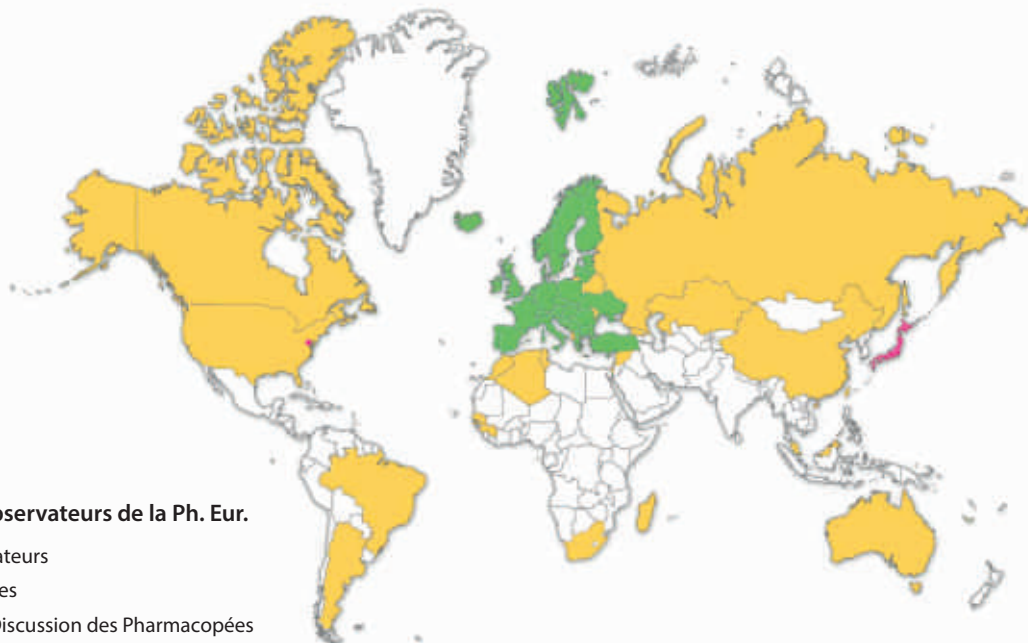
- ▶ 5 monographies de substances actives toujours sous brevet, élaborées en étroite collaboration avec les autorités réglementaires et les innovateurs concernés : *Capécitabine* (2762), *Aripiprazole* (2617), *Ziprasidone (mésilate de) trihydraté* (2649), *Vardénafil (chlorhydrate de) trihydraté* (2782), *Facteur IX de coagulation humain (ADNr)* (2522)

### Membres et observateurs de la Ph. Eur.

■ Pays observateurs

■ Pays membres

■ Groupe de Discussion des Pharmacopées



- ▶ 25 autres nouvelles monographies: *Fruit d'amomum* (2554), *Fruit rond d'amomum* (2555), *Rhizome de dioscorea* (2473), *Macrogols de masse moléculaire élevée* (2444), *Alcool 2,4-dichlorobenzyle* (2410), *Acétate de chlormadinone* (2702), *Fumarate de quétiapine* (2541), *Tartrate de brimonidine* (2760), *Esoméprazole magnésium dihydraté* (2787), *Chlorhydrate de valaciclovir hydraté* (2751), *Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé)*, *adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)* (2764), *Hydrogénophosphate de magnésium trihydraté pour préparations homéopathiques* (2505), *Amanite phalloïde pour préparations homéopathiques* (2290), *Extrait sec de fruit de gattilier* (2309), *Sulfate de glucosamine – chlorure de potassium* (2708), *Granules homéopathiques enrobés* (2786), *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie sous-cutanée* (2788), *Strychnos ignatii pour préparations homéopathiques* (2513), *Meldonium dihydraté* (2624), *Méthane* (2413), *Racine d'ortie* (2538), *Strychnos nux-vomica pour préparations homéopathiques* (2514), *Pullulan* (2603), *Sulfadiméthoxine* (2741), *Sulfadiméthoxine sodique pour usage vétérinaire* (2745).

### 2 nouveaux chapitres généraux

- ▶ Un nouveau chapitre « *Noms des drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise* (5.22) ; ce chapitre informatif indique pour toutes les drogues végétales faisant l'objet d'une monographie la dénomination correspondante en chinois (pinyin et sinogrammes), par souci de transparence ; il sera complété chaque fois que sera adoptée une nouvelle monographie de drogue végétale utilisée en médecine traditionnelle chinoise.

- ▶ Un nouveau chapitre « *Protéines vectrices pour la production de vaccins polysidiques conjugués pour usage humain* » (5.2.11).

### 198 textes révisés

■ Au nombre des textes révisés adoptés en 2013 – 184 monographies et 14 chapitres généraux – figuraient notamment :

- ▶ une révision du chapitre « *Harmonisation des pharmacopées* » (5.8) ; il s'agit d'une mise à jour de ce chapitre, qui fournit aux utilisateurs des informations sur le degré d'harmonisation atteint dans le cadre du processus d'harmonisation inter-pharmacopées auquel sont associées la Ph. Eur., l'*United States Pharmacopeia* (USP) et la Pharmacopée japonaise (JP), pour chaque monographie concernée ;
- ▶ une révision des *Prescriptions générales* qui, prenant acte du *guideline* de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur les contrôles de libération en temps réel, a pour objectif d'encourager le recours aux stratégies avancées du contrôle qualité s'appuyant sur le contrôle analytique des procédés (PAT pour *Process Analytical technology*) et/ou les essais de libération en temps réel (notamment la libération paramétrique). De nouvelles dispositions ont également été introduites en phase avec l'objectif que s'est fixé la Ph. Eur. de réduire (et à terme éliminer) les essais sur animaux, selon l'approche dite des « 3R » (*Reduction, Refinement, Replacement*), via l'utilisation de systèmes de surveillance de la reproductibilité de la production.

## Quelques points marquants du programme de travail

■ Lors de sa 141<sup>e</sup> session, la Commission a pris la décision d'étendre la phase pilote d'élaboration de monographies par la procédure P4Bio – cette procédure s'applique aux substances biologiques encore sous brevet, et la monographie est élaborée en étroite collaboration avec les autorités réglementaires et le fabricant concerné. L'objectif était d'appliquer cette approche à une substance de chacune des 3 catégories suivantes : anticorps monoclonaux, hormones/enzymes et protéines pégylées. Le groupe de travail P4Bio a en conséquence engagé en 2013 des travaux pour l'élaboration des monographies *Tériparatide* (2829), *Pegfilgrastim* (2889) et *Etanercept* (2895).

■ Un autre groupe de travail a engagé des travaux sur les complexes non biologiques, et a pour tâche d'élaborer une monographie sur la *solution concentrée hydroxyde ferrique-saccharose*. Cette monographie sera la première de la Ph. Eur. à établir des normes qualité pour une solution nanoparticulaire pour injection. Les critères relatifs à la qualité peuvent avoir un fort impact en matière de sécurité et d'efficacité pour ce type de préparations.

## Orientations et politiques générales

### Evolutions et priorités de l'année 2013

■ Pour rester utile et d'actualité, une pharmacopée doit constamment être mise à jour. Ce processus de révision prend en compte les avancées scientifiques, techniques, juridiques et réglementaires, la demande croissante de produits génériques et biosimilaires, les nouveaux risques en matière de santé publique, la mondialisation des échanges et du commerce. Ainsi, la Ph. Eur. a notamment porté ses efforts sur les domaines suivants.

- ▶ Poursuite des activités concernant les impuretés. L'EDQM contribue activement, au titre d'observateur, à l'élaboration du *guideline* ICH<sup>3</sup> Q3D sur les impuretés élémentaires ; ce projet est parvenu à l'étape 2b en juillet 2013, puis a été publié pour consultation (étape 3). Il devrait être finalisé et approuvé courant 2014. Parallèlement, les chapitres généraux *Résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques* (5.20) et *Métaux lourds* (2.4.8.) de la Ph. Eur. ont été soumis à une révision de fond.
- ▶ Modernisation des normes qualité : examen et révision des textes existants pour prendre en compte les exigences spécifiques liées au contrôle analytique des procédés (PAT), à la

3. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.*

libération en temps réel ou au concept de « *quality by design* ».

- ▶ Rédaction et révision de chapitres généraux en rapport avec la chimométrie – c'est-à-dire les méthodes de modélisation des données analytiques (analyse multivariée, fouille de données, imagerie chimique, etc.) – et les techniques de mesure concernées en premier lieu par cette modélisation (proche infrarouge, Raman ou autres techniques de spectroscopie vibrationnelle).
- ▶ Examen et révision de la monographie *Eau pour préparations injectables* (0169) pour éventuellement autoriser la production par des techniques autres que la distillation.
- ▶ Évaluation de la phase pilote sur les monographies de produits finis.
- ▶ Extension à de nouveaux types de produits de la phase pilote P4Bio (élaboration de monographies pour des préparations biologiques encore sous brevet).
- ▶ Elaboration de monographies de produits finis pour des substances biopharmaceutiques, si approprié et compte tenu des caractéristiques de qualité et des propriétés cliniques du produit.
- ▶ Élaboration d'un texte général sur les matières premières utilisées pour la production de produits cellulaires et de produits de transfert génétique (notamment anticorps, milieu de base pour cultures cellulaires, sérums et substituts, facteurs de croissance, cytokines).
- ▶ Elaboration de recommandations sur le développement, la validation et l'utilisation de kits ou méthodes (commerciaux ou développés en propre) destinés à la détection et la quantification des protéines issues de la cellule hôte.
- ▶ Poursuite de la révision des textes de pharmacopée pour appliquer le concept des 3R, conformément à la Directive européenne 2010/63/UE du 22 septembre 2010 relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques.

## Le Programme de Standardisation Biologique (PSB)

■ Le PSB, initiative conjointe de l'EDQM et de la Commission Européenne, poursuit différents objectifs en matière de standardisation des produits biologiques : établissement de matériels biologiques de référence, développement et validation de nouvelles méthodes d'analyse, validation de méthodes alternatives fondées sur le concept des 3R.

■ Depuis le début du programme, en 1992, 131 projets PSB ont été engagés. En 2013, 21 projets ont été poursuivis dans différents domaines :

- ▶ vaccins pour usage humain : 6 projets
- ▶ vaccins pour usage vétérinaire : 3 projets
- ▶ produits dérivés du plasma : 9 projets
- ▶ produits biotechnologiques : 3 projets

■ Parmi ceux-ci, 5 projets – tous dans le domaine des vaccins humains et vétérinaires – portaient sur l'établissement de méthodes alternatives pour remplacer des essais sur animaux, 1 sur le développement d'une méthode de dosage, 15 sur l'établissement de matériels de référence destinés à l'analyse de produits biologiques.

■ Ces travaux se sont traduits par l'établissement d'un nouvel étalon de référence (pour l'immunoglobuline de l'hépatite B) et de 4 lots de remplacement d'étalons de référence : vaccin poliomyélitique oral, prékallikréine dans l'albumine humaine, immunoglobuline humaine pour électrophorèse, héparine sodique (voir aussi page 17). Dix projets étaient en cours en 2013 pour l'établissement de lots de remplacement d'étalons existants, tous motivés par des baisses de stocks, dans aucun cas par des problèmes de qualité ayant nécessité d'interrompre l'utilisation d'un étalon de référence.

■ L'EDQM a continué au cours de l'année 2013 à déployer des efforts considérables pour l'application du concept des 3R dans le domaine du contrôle de la qualité des produits biologiques. Dans le cadre du PSB, le travail de l'EDQM pour l'élaboration, la validation et la mise en application des méthodes d'analyse conformes aux 3R est largement reconnue. Un nouveau projet a été initié pour remplacer le test de détermination de la dose létale minimale (MLD) et le test d'antigénicité (*Total Combining Power*, TCP) sur souris prescrits par la Ph. Eur. pour le dosage d'activité du vaccin vétérinaire contre le *Clostridium septicum*. Ce projet est mené conjointement par l'EDQM et par l'EPAA (*European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing*), une initiative commune de la Commission européenne et de l'industrie. Si l'étude est concluante, cette approche pourrait être étendue à d'autres vaccins clostridiens.

■ Pour un autre projet – qui concerne le remplacement de l'essai de sensibilisation à l'histamine utilisé pour détecter la présence de toxine coquelucheuse résiduelle dans les vaccins coquelucheux acellulaires – le PSB collabore avec un groupe de scientifiques international d'Europe et d'Amérique du Nord, représentant des laboratoires officiels ainsi que des fabricants de vaccins. Ce groupe étudie différentes méthodes de substitution potentielles, dans l'objectif de sélectionner la meilleure méthode candidate, pour ensuite la valider et l'introduire dans la Ph. Eur. Les premiers résultats de cette étude sont attendus en 2014.

## Harmonisation internationale et Groupe de discussion des Pharmacopées

■ Le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) – qui comprend la Ph. Eur., la Pharmacopée japonaise (JP) et l'United States Pharmacopeia (USP) comme membres, et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme observateur – s'est réuni à deux reprises en 2013. Ces rencontres ont été accueillies par l'EDQM à Strasbourg (France) en juin, et par la JP à Tokyo (Japon) en novembre.

■ À ce jour, 28 des 35 chapitres généraux et 45 des 62 monographies d'excipients inscrits au programme de travail du GDP ont été harmonisés. Deux nouvelles monographies ont été signées en 2013 – *Isomalt* (1531) et *Hydroxypropylcellulose* (0337) – ainsi que plusieurs révisions de textes harmonisés : le chapitre général *Masse volumique vrac et masse volumique après tassement* (2.9.34) et, pour les excipients, les monographies *Chlorure de sodium* (0193), *Amidon de riz* (0349), *Saccharine* (0947) et *Carboxyméthylamidon sodique (types A et B)* (0983, 0984). Vingt autres sujets actuellement inscrits au programme de travail ont fait l'objet de discussions approfondies dans l'objectif de résoudre les questions en suspens.

■ Le GDP a terminé ses travaux en rapport avec l'Annexe du texte ICH Q4B<sup>4</sup> relative à l'uniformité des préparations unidoses, en adoptant une correction qui permet d'identifier clairement les dispositions locales spécifiques de la Ph. Eur. se rapportant aux préparations semi-solides et la possibilité d'appliquer l'essai de variation de masse sur la base de données de validation. Le Groupe ICH Q4B a ainsi été en mesure de finaliser ses travaux sur l'Annexe Q4B.

## Autres initiatives sur l'harmonisation

■ La Ph. Eur. participe également de manière active à d'autres initiatives internationales en matière d'harmonisation, comme celle de l'OMS sur l'élaboration de « Bonnes pratiques de pharmacopée », qui pourraient servir de base à des collaborations et partages de travaux entre les pharmacopées du monde.

■ C'est dans ce cadre que s'est déroulée à New Delhi (Inde), en avril 2013, la deuxième « Rencontre internationale des pharmacopées du monde », à laquelle étaient conviés l'ensemble des pharmacopées et des secrétariats de pharmacopée connus de l'OMS. L'objectif était de faire se rencontrer les différentes pharmacopées et de discuter des moyens potentiels de renforcer la collaboration et l'harmonisation inter-pharmacopées, notamment à travers l'élaboration de « Bonnes Pratiques de Pharmacopée ».

4. *Evaluation and recommendation of pharmacopoeial texts for use in the ICH regions.*

## Publications, bases de données, internet

■ La 8<sup>e</sup> édition de la Ph. Eur., avec ses mises à jour de 2013 (8.1 et 8.2), contient 2240 monographies – dont des monographies générales s’appliquant à des groupes d’ingrédients ou des formes pharmaceutiques – et 346 textes généraux décrivant notamment des méthodes d’analyse.

■ Pour faciliter l’accès à ces textes, une nouvelle version adaptée pour tablettes a été mise en ligne. Cette version vient en complément de la version en ligne classique et permet un accès optimisé pour les smartphones et tablettes.

■ Pharmeuropa, forum de la Ph. Eur., est désormais entièrement électronique et accessible gratuitement en ligne. Grâce à *Pharmeuropa en ligne*, les projets de textes publiés pour consultation sont désormais plus facilement et plus largement accessibles aux utilisateurs. L’objectif est d’optimiser les interactions entre la Commission et les utilisateurs de la Ph. Eur., de permettre à ces derniers de disposer de davantage de temps pour commenter ces projets, d’élargir et faciliter l’accès à Pharmeuropa aux utilisateurs du monde entier. Les textes sont désormais publiés en continu, mais le principe des dates limites d’envoi des commentaires (4 par an) a été maintenu, comme l’ont été les voies et procédures de transmission de ces commentaires.

■ Un nouveau site d’achat en ligne (*EDQM Store*) a été lancé en mai 2013 pour la vente des publications de l’EDQM. Il permet une meilleure intégration avec le système ERP (*Enterprise Resource Planning*). Plus de 4500 comptes clients ont été créés et environ 6000 commandes reçues via le nouveau site d’achat en 2013.



## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ La Ph. Eur. est une des composantes du système réglementaire assurant le contrôle de la qualité des médicaments. Pour garder son utilité, elle doit constamment s’adapter aux besoins des utilisateurs, qui sont notamment les experts chargés des demandes d’autorisation de mise sur le marché (AMM) – auprès des fabricants pour la préparation des dossiers, ou des autorités compétentes pour leur évaluation. Cependant, à la différence de l’AMM, où chaque dossier est préparé et évalué individuellement pour un produit particulier, la Ph. Eur. prescrit des normes uniformes applicables à plusieurs produits, et constitue de ce fait un outil indispensable de communication et de normalisation. Cet outil ne peut servir au mieux ses utilisateurs que si ceux-ci font connaître leurs opinions et leurs besoins afin que les adaptations nécessaires soient apportées – c’est pourquoi la collaboration avec les autorités compétentes et l’industrie est cruciale.

## Coopération avec les autorités réglementaires nationales et européennes

■ La Commission travaille en étroite collaboration avec les autorités compétentes au niveau national, ainsi qu’avec l’Agence européenne des médicaments (EMA). Cette coopération est essentielle pour maintenir une cohérence des approches entre autorités d’enregistrement et Ph. Eur. Grâce à elle, les *guidelines* scientifiques de l’EMA et les monographies ou textes généraux de la Ph. Eur. constituent des outils complémentaires pour assurer la qualité des médicaments :

- ▶ la Ph. Eur. définit des spécifications normalisées légalement obligatoires pour les préparations pharmaceutiques, leurs constituants et les récipients qui les contiennent,
- ▶ les *guidelines* de l’EMA donnent des recommandations sur la façon la meilleure ou la mieux appropriée de se conformer aux obligations légales.

■ Des membres des groupes de travail de l’EMA (c’est-à-dire dont l’EMA assure le secrétariat) ou du secrétariat de l’EMA lui-même sont observateurs auprès de certains groupes d’experts et groupes de travail de la Ph. Eur.

■ De même, l’EDQM a statut d’observateur auprès d’un certain nombre d’instances de l’EMA, par exemple le comité des thérapies innovantes (CAT), le comité des médicaments à base de plantes (HMPC), le groupe de travail « Qualité » mixte CHMP/CVMP (QWP), le groupe de travail « Biologie » (BWP) et le groupe de travail « Immunologie » (IWP).

■ Par ailleurs, des représentants des autorités nationales sont membres de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses groupes.

### Collaboration spécifique avec l'EMA

■ *Monographie sur l'eau pour préparations injectables (0169)*: un processus de révision a été engagé par la Commission pour éventuellement autoriser la production par des techniques autres que la distillation. Ce processus de révision est conduit en étroite collaboration avec le Groupe de travail des inspecteurs BPF/BPD et le Groupe de travail « Qualité » mixte CHMP/CVMP.

■ *Matières premières utilisées dans la production de produits cellulaires et de produits de transfert génétique*: actuellement, un grand nombre de ces matières premières ne sont disponibles que dans des qualités destinées à la recherche ou à un usage *in vitro*, et les informations sur leur composition exacte ou leur traçabilité sont souvent difficiles à obtenir. Or, si très peu de produits relevant de ces thérapies innovantes sont aujourd'hui autorisés en Europe, beaucoup sont en cours de développement. Des normes qualité harmonisées pour les matières premières utilisées dans leur production en faciliteront le développement et sont indispensables pour en garantir la qualité et l'innocuité.

■ L'EMA, de même que les autorités nationales, participe également aux travaux de la Ph. Eur. en présentant des demandes de révision et en examinant les projets de textes publiés sur *Pharmeuropa en ligne*.

### Communication avec les Autorités nationales de Pharmacopée (ANP)

■ L'élaboration des monographies se déroule essentiellement à l'échelle européenne, selon un processus collaboratif auquel les Etats membres contribuent en apportant des ressources, plutôt que de développer des normes au niveau national. Ce processus assure des économies d'échelle substantielles et évite la nécessité d'harmoniser a posteriori des positions nationales.

■ L'EDQM organise annuellement une réunion des Secrétaires des ANP des Etats membres de la Ph. Eur. pour faciliter et coordonner les activités d'intérêt commun et permettre des échanges informels d'informations. En 2013, cette assemblée annuelle des ANP a été accueillie en avril à Oslo par l'Agence norvégienne du Médicament (Statens legemiddelverk, NoMA). Vingt-trois des 37 Etats membres y ont participé. Les ANP présentes ont procédé à une discussion approfondie sur les mandats de l'ensemble des groupes d'experts et groupes de travail de la Ph. Eur., à des échanges de bonnes pratiques pour l'identification et la nomination d'experts ainsi que pour le suivi du travail des groupes par les ANP de façon générale. Elles ont également débattu de la position de la Ph. Eur. vis-à-vis de l'initiative de l'OMS sur les « Bonnes Pratiques de Pharmacopée ».

### Coopération avec les fabricants et les associations industrielles

■ L'implication des fabricants et des associations industrielles dans l'élaboration et la révision des textes de la Ph. Eur. est essentielle pour assurer la pertinence de ces textes. Des représentants de l'industrie peuvent, sur proposition des ANP, être nommés membres des groupes d'experts et groupes de travail; ils peuvent également être membres des délégations nationales qui font partie de la Commission.

■ Une autre façon, pour l'industrie, de participer aux travaux de la Ph. Eur. peut être de soumettre des projets de textes, présenter des demandes de révision (par exemple en rapport avec des profils d'impuretés) ou fournir des données ou des échantillons, ainsi que de commenter les projets de textes publiés sur *Pharmeuropa en ligne*.

■ L'EDQM organise par ailleurs des rencontres bilatérales annuelles avec les associations industrielles pour favoriser les échanges sur tous les aspects relatifs à ses travaux. En 2013, des consultations/rencontres ont ainsi été organisées avec l'AESGP (Association Européenne des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public), l'APIC/CEFIC (*Active Pharmaceutical Ingredients Committee*) et l'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*).

### Coopération avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

■ L'EDQM collabore par ailleurs avec l'OMS et participe à de nombreuses réunions et consultations organisées par l'OMS, notamment les comités OMS d'experts sur les Dénominations Communes Internationales (DCI), sur la standardisation biologique (ECBS) et sur les spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (ECSP).

### Evénements

■ En 2013, l'accent a été mis sur la publication et la mise en application de la 8<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne.



■ L'EDQM a organisé 2 sessions de formation sur la 8<sup>e</sup> édition, en juillet à Strasbourg (France) et en décembre à Vienne (Autriche). Le programme était conçu pour permettre aux participants de développer leurs connaissances et se familiariser avec les travaux et procédures de la Ph. Eur.

■ En février, l'EDQM a organisé un atelier sur les vaccins de la fièvre catarrhale, dont l'objectif était de réfléchir aux enseignements du passé, aux difficultés qui restent à résoudre, et à l'opportunité d'élaborer une monographie sur les vaccins inactivés de la fièvre catarrhale, ainsi que sa faisabilité. L'atelier a permis aux participants d'avoir une bonne vue d'ensemble de la complexité de la maladie et de se mettre à jour des récentes évolutions scientifiques et réglementaires.

■ En avril s'est déroulé un autre atelier, organisé par l'EDQM avec le soutien de l'EMA, sur les matières premières utilisées pour la production des produits cellulaires et des produits de transfert génétique. Les discussions ont porté sur les normes qualité requises pour ces matières premières, et sur la disponibilité d'informations appropriées sur leur qualité. Elles ont été cruciales pour le groupe de travail chargé de rédiger le chapitre correspondant, en lui permettant de mieux comprendre les besoins et contraintes des utilisateurs.

■ En novembre, l'EDQM et le SATCM (*State administration of Traditional Chinese Medicines*, l'organisme d'état de la République populaire de Chine chargé de la médecine traditionnelle) ont conjointement organisé à Strasbourg un symposium sur les médicaments traditionnels chinois (MTC). Face à l'importance croissante des MTC à travers le monde, l'objectif du symposium était d'intensifier la collaboration et les échanges entre experts européens et chinois et de recueillir le point de vue des acteurs concernés sur l'utilisation des monographies de MTC de la Ph. Eur.

■ Plus tard en novembre, l'EMA a tenu avec l'appui de l'EDQM un atelier sur la caractérisation des nouveaux concentrés de facteurs de coagulation. Les discussions ont porté sur les titrages d'activité utilisés pour établir les mentions d'étiquetage et pour le contrôle d'échantillons *post-perfusion*, pour les nouveaux concentrés des facteurs VIII et IX, qui seront utilisés pour traiter les hémophilies A1 and B2. A l'heure actuelle, un certain nombre de préparations de facteurs de coagulation sont autorisées en Europe. Cependant, une nouvelle génération de produits recombinant arrive en fin de développement, et il apparaît souhaitable de définir une approche plus harmonisée pour assigner une activité à ces produits.

## Visites officielles

■ L'EDQM a rencontré en juin une délégation de la *Taiwan Food and Drug Administration* (TFDA),

dans le cadre d'une visite dont l'objectif était pour la TFDA de se familiariser avec les différentes activités de l'EDQM, d'en mesurer l'impact et les résultats, et d'étudier les possibilités de coopération entre les deux organisations. En décembre, la Commission a accordé à la TFDA le statut d'observateur.

■ Une rencontre a également eu lieu en septembre avec le *National Institutes for Food and Drug Control* chinois (NIFDC). Parmi les sujets discutés figuraient les activités de la Ph. Eur. dans le domaine des MTC et des étalons de référence, ainsi que les moyens de renforcer la collaboration des deux organisations en matière de contrôle qualité et de normalisation des médicaments. La visite incluait le laboratoire de l'EDQM et les installations de production des étalons de référence.

## LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE

### Pourquoi des étalons de référence ?

#### Les étalons de la Ph. Eur.

■ Les étalons de référence officiels (ER) sont une composante indispensable de l'application de la plupart des textes de la Ph. Eur. Ces étalons comprennent les substances chimiques de référence (SCR), les étalons de référence végétaux (ERV), les préparations biologiques de référence (PBR) et les spectres de référence. Ils font l'objet d'une adoption officielle par la Commission et font seuls autorité en cas de litige. Le catalogue des ER de la Ph. Eur. comporte actuellement près de 2600 articles, que distribue l'EDQM.

■ Leur gestion implique la nécessité d'ajouter constamment de nouveaux ER au catalogue en rapport avec l'adoption de nouveaux textes ou la révision de textes de la Ph. Eur. Il faut également remplacer les lots existants lorsque les stocks s'épuisent.

■ Cependant, l'établissement des ER n'est que l'un des aspects de ces activités. La gestion du cycle de vie des ER comprend aussi l'obtention des produits candidats et les activités de classification, caractérisation, fabrication, étiquetage, contrôle qualité, libération, stockage, distribution et monitoring.





## Etalons de l'OMS

Depuis mai 2006, l'EDQM est chargée de l'établissement, du stockage et de la distribution des étalons internationaux d'antibiotiques (ISA) de l'OMS. Ces étalons jouent un rôle essentiel pour la standardisation et le contrôle qualité des substances et médicaments antibiotiques. Ils servent à la réalisation des titrages microbiologiques réalisés dans le cadre du contrôle qualité.

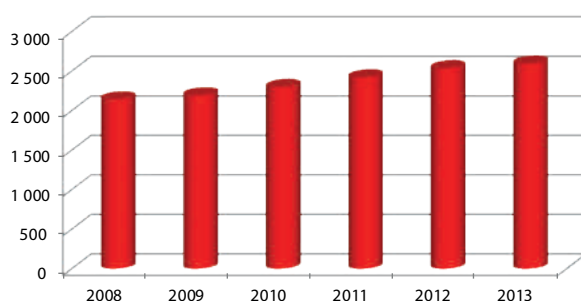
L'EDQM assure également, depuis 2010, l'établissement, le monitoring et la distribution des substances chimiques de référence internationales de l'OMS (les SCRI); ces étalons de référence sont prescrits dans la Pharmacopée Internationale publiée par l'OMS et utilisée à l'échelle mondiale.

## Quelques faits et chiffres

### Etalons de référence de la Ph. Eur.

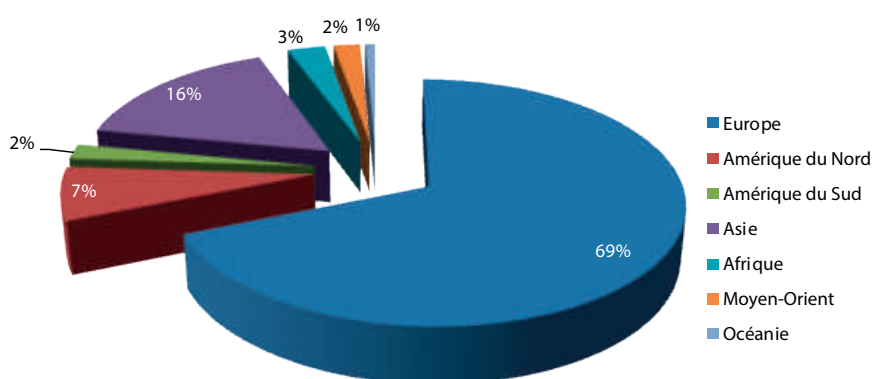
Fin 2013, le catalogue de la Ph. Eur. comportait 2569 étalons de référence.

#### Evolution du nombre de SCR proposées au catalogue



La mondialisation des échanges dans le domaine pharmaceutique fait que les ER de la Ph. Eur. sont utilisés dans le monde entier. En 2013, ils ont été distribués dans 106 pays, – c'est-à-dire bien au-delà du cercle des pays qui ont ratifié la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne*.

#### Répartition géographique des ventes d'ER de la Ph. Eur. en 2013



## Etalons de référence adoptés en 2013

En 2013, la Commission a adopté 80 nouveaux lots d'étalons de référence (dont un matériau de référence pour vérification d'un équipement) et 220 lots de remplacement; 44 étalons de dosage ont été établis, dont 18 ont nécessité une étude collaborative.

Les études collaboratives internationales conduites en 2013 dans le cadre du PSB ont conduit à l'adoption de 5 PBR par la Commission (voir aussi page 13):

- 4 lots de remplacement: vaccin poliomyélique oral PBR (lot 4), activateur de prékallikréine dans l'albumine PBR (lot 4), immunoglobuline humaine pour électrophorèse PBR (lot 3), héparine sodique PBR (lot 4).

Pour l'héparine sodique PBR (lot 4), il a été procédé à un réétalonnage de l'actuel lot 3, qui avait été étalonné pour l'essai de coagulation sur plasma de mouton actuellement décrit dans le chapitre 2.7.5; cet essai devant être remplacé par un titrage plus spécifique de l'activité anti-IIa et anti-Xa, qui prendra effet à partir du Supplément 8.3 de la Ph. Eur., l'héparine sodique PBR a été réétalonnée pour pouvoir être utilisée avec les nouvelles méthodes.

- 1 nouvelle PBR, l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B PBR (lot 1), qui sera utilisée pour le titrage des préparations d'immunoglobuline de l'hépatite B par ELISA.

## Activités conduites par l'EDQM pour le compte de l'OMS

### Substances Chimiques de Référence Internationales (SCRI)

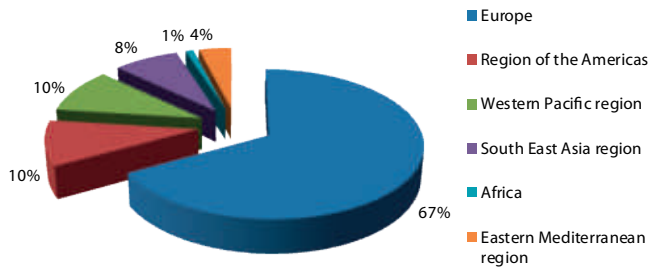
13 rapports d'établissement ont été adoptés en 2013 par le Comité compétent: chlorhydrate de bipéridène SCRI 1, cytarabine SCRI 1, maléate de timolol SCRI 1, acide valproïque SCRI 1, chlorhydrate d'amiloride SCRI 1, bromhydrate de dextrométhorphan SCRI 1, sulfate de quinidine SCRI 1, isétionate de pentamidine SCRI 1, chlorhydrate de métoprolol SCRI 1, noscapine SCRI 1, salbutamol SCRI 1, acide iopanoïque SCRI 1, tiabendazole SCRI 1.

## Publications, bases de données, internet

En 2013, l'EDQM s'est engagée dans le projet de publier des notices pour tous les ER de la Ph. Eur., et d'y apporter des informations supplémentaires telles que référence des monographies, consignes de sécurité, conditions de conservation et, lorsqu'il y a lieu, les pictogrammes et mentions de danger au format CLP du Règlement (CE) n° 1272/2008.



Répartition géographique des commandes/ventes de SCRI en 2013



## Étalons internationaux d'antibiotiques (ISA)

Un projet a été conduit en 2013 dans l'objectif de remplacer l'actuel étalon international de bléomycine. Les résultats de ce projet seront présentés au Comité OMS d'Experts de la Standardisation Biologique (ECBS) lors de sa réunion d'octobre 2014.

Par ailleurs, pour réduire les risques associés à l'exposition à des produits chimiques dangereux, mais nécessaires au contrôle de la qualité des médicaments, l'EDQM a publié sur [www.publicchem.com/edqm](http://www.publicchem.com/edqm) des traductions des fiches de données de sécurité correspondantes, pour les étalons de référence de la Ph. Eur. et de l'OMS.

## Orientations et politiques générales

L'EDQM a ajouté la résonance magnétique nucléaire (RMN) à la liste de ses compétences analytiques. La RMN est une technique puissante d'analyse et de caractérisation des substances pour usage pharmaceutique, qu'il s'agisse de petites molécules ou de molécules plus grandes et complexes. Elle permettra à l'EDQM de mieux caractériser ses étalons de référence et mieux contribuer à l'élaboration des textes de la Ph. Eur.

La *Medical Products Agency* (MPA) suédoise a apporté une contribution inestimable à cette réalisation, nouvel exemple d'interaction constructive entre autorités nationales et l'EDQM.

ACITRETIN CRS Sicherheitsdatenblatt Sicherheitsdatenblatt gemäß Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) Ausgabedatum: 27/06/2013 Überarbeitungsdatum: 27/06/2013 Erstellt: 25/1	
<b>ABSCHNITT 1: Bezeichnung des Stoffs bzw. des Gemischs und des Unternehmens</b>	
Produktion:	Stoff
Handelsname:	ACTRETIN CRS
EG-Nr.:	253-474-4
CAS-Nr.:	55079-83-9
Produktcode:	AG25500
Andere Bezeichnungen:	RECS No. RA846000
<b>1.2. Relevante identifizierte Verwendungen des Stoffs oder Gemischs und Verwendungen, von denen abgeraten wird</b>	
1.2.1. Relevante identifizierte Verwendungen	Das Produkt ist für Forschung, Analyse und wissenschaftliche Auswertung des Stoffes/Gemischs
Hauptverwendungskategorie:	Nur für den gewerblichen Gebrauch
Verwendung des Stoffes/Gemischs:	Laborchemikalien
Funktions- oder Verwendungskategorie:	
1.2.2. Verwendungen, von denen abgeraten wird	Keine weiteren Informationen vorhanden
<b>1.3. Spezialanwendungskategorien, für die ein Sicherheitsdatenblatt benötigt wird</b>	
European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare EDQM Council of Europe F-67081 Strasbourg T +33(0)388412222 F +33(0)388412771	
1.4. Notrufnummer:	+44(0)1235239670
<b>ABSCHNITT 2: Mögliche Gefahren</b>	
<b>2.1. Einstufung des Stoffs oder Gemischs</b>	
Einstufung gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP)	
Skin Irr. 2	H315
Eye Irrit. 2	H319

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

Certains ER (généralement ceux destinés aux dosages / titrages d'activité) sont établis par la voie d'études collaboratives faisant intervenir plusieurs laboratoires. La collaboration continue avec les laboratoires nationaux et les centres d'excellence est fondamentale pour la réalisation de ces études, pour laquelle a été mis en place un réseau de quelque 30 laboratoires nationaux.

Des échanges avec les autorités de pays non européens ont également lieu régulièrement. Un membre du personnel du laboratoire de l'EDQM a été nommé membre du Comité des étalons de référence du NIFDC chinois pour la période 2013-2016.



## Événements

■ Le personnel du laboratoire de l'EDQM a contribué aux 2 sessions de formation respectivement organisées à Strasbourg (France) et à Vienne (Autriche) à l'intention des utilisateurs de la Ph. Eur.

■ Un de ses membres a participé activement en septembre 2013 à la 8<sup>e</sup> réunion du Comité des étalons de référence du NIFDC chinois à Pékin (Chine), en qualité de membre de ce Comité, et cette réunion a été l'occasion d'échanger des informations sur la façon dont sont établies les ER des pharmacopées, et ainsi de préparer le terrain pour de futures collaborations.

■ Un membre du personnel du laboratoire a également assisté en octobre à une conférence sur le thème « *State regulations in the area of drugs and medical devices circulation* » à Moscou (Russie), et y a présenté les étalons de référence enzymatique de la Ph. Eur.

## Visites officielles

■ En juillet 2013, l'EDQM a accueilli le ministre de la santé thaïlandais pour discuter de sujets en rapport avec l'établissement, la production et le monitoring des ER. Cette rencontre n'avait pas pour seul objectif le partage de connaissances et savoir-faire techniques, il s'agissait aussi de renforcer les relations entre les deux organisations. Le laboratoire et les installations de production des étalons de référence faisaient partie de la visite.

## LA CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PH. EUR.

### La Certification plus que jamais d'actualité

■ Dans une économie mondiale en constante évolution – marquée par l'expansion de certains marchés tandis que d'autres sont en contraction, et par l'importance croissante accordée à la libre circulation des biens et services, y compris les médicaments – la production se trouve de plus en plus relocalisée à l'extérieur de l'Europe. Cette situation place les autorités nationales et européennes face à de nouveaux défis en termes de surveillance et de contrôle de la qualité des substances utilisées dans la fabrication des médicaments.

■ La procédure de certification de conformité mise en place par l'EDQM a pour objectif d'évaluer et valider la capacité des monographies de la Ph. Eur. à couvrir la qualité des substances utilisées pour la production des médicaments. Le fabricant soumet un dossier de demande de certificat (CEP) décrivant la fabrication et le contrôle qualité de la substance concernée. La DEQM prend la décision de délivrer le CEP après évaluation des données contenues dans le dossier. La procédure permet de centraliser l'évaluation des données, au bénéfice des autorités réglementaires et de l'industrie, et participe à la révision des monographies de la Ph. Eur.

■ Parallèlement, l'EDQM conduit des inspections de sites de fabrication et/ou de distribution des substances actives couvertes par un CEP, pour s'assurer que les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) y sont respectées et que les informations fournies dans le dossier sont exactes.



## Quelques faits et chiffres

■ Par rapport à l'année précédente, 2013 a connu un recul d'environ 10 pour cent du nombre de nouvelles demandes (338), mais une hausse d'environ 15 pour cent du nombre de demandes de révision (1390).

■ 307 nouveaux certificats et 1142 certificats révisés ont été délivrés au cours de l'année. Le nombre de certificats en cours de validité – qu'ils couvrent la pureté chimique, le risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes ou les préparations végétales – s'élevait en fin d'année à plus de 3700. En gros, 90 pour cent des nouveaux dossiers et 75 pour cent des révisions ont été traités dans les délais établis.

■ L'année 2013 a connu un essor important dans le domaine de l'évaluation des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales.

Six nouveaux certificats ont été délivrés pour ce type de produits, portant le total à 12, et certains politiques ont été revus (voir Section 3 ci-après).

Par ailleurs, des inspections ont été conduites sur 34 sites de fabrication – situés principalement en Asie – avec la participation d’inspecteurs appartenant aux corps d’inspection nationaux, et 31 autres sites ont fait l’objet d’une évaluation de conformité aux BPF sur la base d’informations obtenues dans le cadre d’échanges de données avec les corps d’inspection des Etats membres et de partenaires internationaux. Les résultats d’inspection pour 2013 ont fait apparaître une proportion élevée de sites non conformes (13 sites, soit 38 pour cent), confirmant la pertinence des outils d’évaluation du risque utilisés pour sélectionner les sites à inspecter, mais aussi montrant la non-durabilité de la conformité aux BPF dans certaines entreprises ayant fait l’objet de ré-inspections après un ou deux ans.

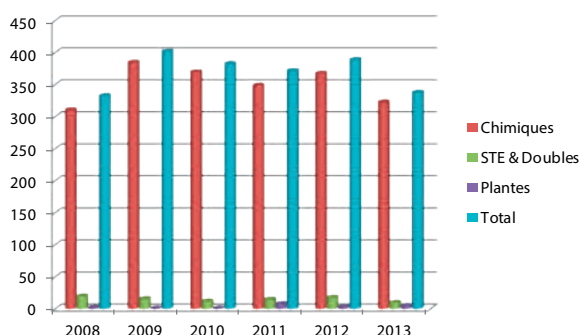
## Orientations et politiques générales

La Division Certification (DCEP) a révisé en 2013 plusieurs importants documents de politique générale, par exemple :

- ▶ le contenu du dossier pour les drogues végétales et préparations à base de drogues végétales,
- ▶ le guide sur les exigences relatives aux demandes de révision/renouvellement de CEP et les documents associés,
- ▶ le guide pour les soumissions électroniques et papier.

Par ailleurs, à la demande des autorités réglementaires de l’UE, les informations portées sur les CEP concernant les sites de fabrication ont été étendues en juillet 2013 aux fabricants d’intermédiaires.

### Evolution du nombre de nouvelles demandes de CEP



Le D<sup>r</sup> Marianne Ek (Suède), Présidente sortante de la Commission, a été élue en fin d’année à la présidence du Comité Directeur de la Certification, pour un mandat de 3 ans, en remplacement du D<sup>r</sup> Mike Morris.

Sur décision du Comité Directeur de la Certification, un Comité Technique Consultatif (CTC) de 3 personnes a été créé en 2013 pour les drogues

végétales et préparations à base de drogues végétales ; il s’est réuni pour la première fois en novembre. Le CTC pour l’évaluation de la pureté chimique s’est quant à lui réuni 3 fois en 2013.

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

La DCEP a participé en 2013 à diverses plateformes de collaboration internationale, par exemple l’*International Generic Drugs Regulatory Pilot* (IGDRP), le programme international d’inspection des sites de production de substances actives, le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) et le groupe de travail sur la mise en œuvre de l’ICH Q7<sup>5</sup>.

Dans le cadre de sa collaboration avec l’OMS et l’USFDA, l’EDQM a conduit 4 inspections conjointes avec ces organisations.

La Certification est également à l’ordre du jour des rencontres annuelles organisées par l’EDQM avec les associations industrielles pour permettre des échanges sur tous les aspects des travaux de l’EDQM. En 2013, la DCEP a ainsi participé à des consultations/réunions avec l’APIC/CEFIC et l’EFPIA.

## Evénements

La DCEP a pris part à plusieurs événements internationaux au cours de l’année.

Elle a apporté sa contribution aux 2 sessions de formation organisées en 2013 sur la 8<sup>e</sup> édition de la Ph. Eur. La seconde journée de chacune de ces sessions était consacrée à la procédure de Certification – conseils sur la préparation des dossiers, révision des certificats, programme d’inspection.

Le 7 novembre, l’EDQM a organisé un webinaire en direct sur le thème « Comment se préparer à une inspection ». Les présentations portaient sur les attentes de l’EDQM, la façon de préparer et gérer l’inspection, les éléments à réunir pour démontrer la conformité, ce que recherchent les inspecteurs. Elles traitaient également des suites et conséquences possibles d’une inspection. Les participants étaient majoritairement originaires d’Asie, et le webinaire s’est conclu par une séance animée de questions / réponses.

Cette année encore, la DCEP a participé à 3 salons pharmaceutiques organisés par le CPHI (à Shanghai, Frankfurt et Bombay) et tenu plusieurs réunions en face-à-face avec des détenteurs de CEP. L’objectif de telles réunions est d’informer les demandeurs sur les aspects pratiques de la procédure, de clarifier éventuellement des malentendus et de les aider à

5. Bonnes Pratiques de Fabrication – principes actifs – principes généraux.

résoudre les difficultés qu'ils pourraient rencontrer. Ces réunions personnalisées ont suscité une forte demande et un vif intérêt, et de la documentation spécifique a été distribuée aux visiteurs pour faire connaître la procédure.

■ La DCEP et la CCCMHPIE (*Chamber of Commerce for Import and Export of Medicines and Health Products*) ont conjointement organisé un symposium à Shanghai (Chine) en juin 2013. Le public provenait principalement de l'industrie et l'objectif était de fournir aux demandeurs de CEP chinois des informations à jour sur les exigences de la procédure. L'OMS a également fait une présentation sur son programme de pré-qualification des substances actives.

### Visites officielles

■ L'EDQM a accueilli en 2013 des représentants de l'ANVISA (*Agência Nacional de Vigilância Sanitária*) du Brésil. Parmi les points discutés figurait le renforcement des échanges d'informations concernant l'évaluation de la qualité des substances pharmaceutiques et les résultats d'inspection des sites de fabrication.



## LE RÉSEAU EUROPÉEN DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS (RÉSEAU OMCL)

### Pourquoi un Réseau européen ?

■ En 1994, la Commission de l'Union européenne et le Conseil de l'Europe ont pris l'initiative de créer un Réseau de Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments afin d'éviter que les patients n'aient accès à des médicaments de qualité médiocre qui puissent compromettre l'efficacité de leur traitement.

■ Coordonné par l'EDQM depuis 1995, le réseau des OMCL aide les autorités réglementaires à contrôler la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire présents sur le marché. Exerçant en totale indépendance des fabricants et sans conflit d'intérêt, les 67 OMCL faisant actuellement partie du Réseau<sup>6</sup> contrôlent ces médicaments et facilitent l'échange de connaissances entre les différentes autorités réglementaires en Europe.

■ Cette collaboration à échelle européenne offre plusieurs avantages : la mise en commun de savoir-faire au sein d'une communauté d'experts, un accès à des technologies et des procédures analytiques sélectives de pointe, le partage du travail et la reconnaissance mutuelle des résultats expérimentaux obtenus sur la base de procédures et de *guidelines* approuvés collectivement. Ce processus permet aussi aux autorités nationales compétentes d'éviter la duplication des efforts, permettant ainsi d'optimiser les ressources et les dépenses associées au contrôle des médicaments.

■ Au cours de ces dernières années, outre les activités fondamentales du Réseau, un certain nombre d'initiatives ont été prises : nouveaux programmes de contrôle de médicaments falsifiés ou autres médicaments illégaux, contrôle des préparations pharmaceutiques non enregistrées et contrôle de la qualité des substances actives pharmaceutiques (API) sur le marché européen. Des études collaboratives ont aussi été menées dans le domaine du contrôle des produits de thérapie génique. Enfin, des documents d'orientation destinés aux OMCL pour la surveillance des stocks de médicaments ont été élaborés par des groupes de travail dédiés.

6. Le Réseau européen général (GEON) des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) est ouvert aux 37 pays signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, ainsi qu'aux 26 observateurs auprès de la Commission européenne de Pharmacopée, sous réserve qu'ils répondent à un certain nombre de critères (indépendance, financement public, application de la Ph. Eur. comme référence commune, conformité des laboratoires à la norme ISO/CEI 17025, etc.

## Programme de Management de la Qualité

---

■ Le Programme de Management de la Qualité (MQ) du Réseau des OMCL vise à élaborer une approche commune harmonisée de la mise en œuvre, du maintien, de l'évaluation et de l'amélioration des systèmes de management de la qualité des OMCL. Il fournit aussi une assistance aux OMCL souhaitant améliorer leurs compétences techniques par le biais de visites de formation dans d'autres OMCL et aussi de formations organisées par l'EDQM. Grâce au ferme engagement pris par les OMCL pour la mise en œuvre d'exigences de haut niveau et à la précieuse contribution des experts du Réseau, le programme MQ ne cesse de se développer.

### Audits Mutuels Conjointes/Visites Mutuelles Conjointes (AMC/VMC)

■ En 2013, 13 AMC ont été effectués sur des sites d'OMCL, 2 de ces audits ont été réalisés en collaboration avec les organismes nationaux d'accréditation concernés. Pour les OMCL de l'ex-République yougoslave de Macédoine, de la République de Bélarus, de Singapour et d'Israël, il s'agissait des premiers AMC, prérequis pour obtenir un statut de membre à part entière ou associé du Réseau des OMCL. Il est encourageant de constater une augmentation du nombre de pays hors-UE qui souhaitent rejoindre le Réseau des OMCL et font eux-mêmes une demande d'audit pour leurs OMCL. Depuis le lancement du Programme MQ en décembre 1997, 107 AMC, 50 VMC, 2 tutoriaux et 18 visites de formation ont été entrepris au sein du Réseau OMCL.

### Les Guidelines MQ du Réseau des OMCL

■ Un nouveau *guideline* sur la « *Qualification des Balances* » a été adopté par le Réseau des OMCL en 2013. De plus, un document de recommandations sur la « *Qualification des Colonnes Analytiques* » a été élaboré par un groupe de travail du Réseau des OMCL. Depuis 2013, les documents de recommandations sont consultables sur le site internet de l'EDQM sous l'onglet « *Contrôle du médicament* » puis « *Programme de Management de la Qualité* ».

### Coopération avec l'EA (European Cooperation for Accreditation)

■ L'EDQM a pris certaines mesures afin d'établir une relation avec l'EA; le but étant d'évaluer la possibilité d'une future coopération sur des points tels que l'échange de savoir-faire, les audits conjoints entre organes nationaux d'accréditation et auditeurs EDQM/VMC ainsi qu'une participation mutuelle aux assemblées en tant qu'observateur. En 2013, l'EDQM a été reconnue comme intervenant à part entière (*Recognised Stakeholder*) de l'EA.

## Formations/ateliers

■ En mars 2013, l'EDQM a organisé le dernier d'une longue série d'ateliers destinés aux auditeurs MQ. Ces ateliers contribuent à l'échange d'expérience et à l'harmonisation des exigences lors des audits conduits dans le Réseau des OMCL.

## Activités du Réseau général des OMCL

---

### Groupe de travail sur les substances actives

■ La mondialisation de la production et du commerce des substances actives a rendu nécessaire une surveillance accrue des Substances Actives Pharmaceutiques (API). L'entrée en vigueur en 2013 de la Directive 2011/62/UE sur les médicaments falsifiés a constitué une étape importante, nécessitant l'implication des OMCL dans la surveillance du marché européen des substances actives pharmaceutiques.

■ La priorité du groupe de travail sur les substances actives est de favoriser la collaboration entre les OMCL dans le contrôle de la qualité des substances actives sur le marché européen et de mettre en lumière la contribution des OMCL dans ce domaine. Des objectifs précis ont été fixés : améliorer l'échange d'informations entre les OMCL concernant le contrôle des substances actives ; élaborer de meilleurs critères de sélection pour le contrôle des API critiques ; randomiser l'échantillonnage des API autant que possible et favoriser les études de surveillance du marché des API via des discussions scientifiques et, si nécessaire, des formations.

■ Le groupe de travail s'est réuni deux fois en 2013. L'élaboration d'une base de données sur le contrôle des API a largement été discutée. Cette base de données, devenue opérationnelle dès février 2013, permet désormais un meilleur échange des informations relatives au contrôle des API dans le réseau.

■ Après la réorientation du projet « *Fingerprint* », pour conférer un plus grand rôle aux OMCL dans le programme, une étude pilote de surveillance du marché (MSS) portant sur des groupes sélectionnés d'API a été menée en 2013 (*pour plus d'informations sur le projet « Fingerprint », voir aussi page 40*).

■ Une page internet dédiée au Groupe de travail « API » a été créée début 2013 sur le site de l'EDQM. Son contenu est régulièrement révisé et mis à jour. Une nouvelle version de la page sera mise en ligne début 2014.

■ Enfin, des discussions sur les facteurs de risques des API ont repris en 2013 au sein du Réseau des OMCL. Elles permettront d'obtenir un retour d'informations au nouveau groupe de travail du HMA (*Heads of Medicines Agencies*) dirigé par le Conseil

irlandais des médicaments (IMB), qui poursuivra le travail de développement d'une approche globale fondée sur les risques pour la sélection des médicaments destinés à être contrôlés.

### Groupe de travail sur les médicaments contrefaits/illégaux

■ La contribution du Réseau des OMCL aux efforts de l'EDQM dans la lutte contre la contrefaçon des médicaments et autres infractions similaires est aussi un élément important à prendre en compte. Le Groupe de travail a été créé à la suite du premier « Symposium des OMCL sur la contrefaçon » en 2011.

■ Ce groupe d'experts s'est réuni deux fois en 2013. Ces réunions ont permis avant tout, d'une part, de tirer les leçons de la première MSS sur produits présumés illégaux, qui visait des compléments alimentaires amincissants, et, d'autre part, de surveiller le déroulement d'une seconde étude (2013) portant sur les compléments alimentaires annoncés comme augmentant la puissance sexuelle (voir aussi « Études générales de surveillance du marché » page 25).

■ Deux nouvelles sessions de formation technique pour les membres des OMCL ont été organisées conjointement par l'EDQM et les OMCL autrichiens et néerlandais à Bilthoven (Pays-Bas) en juin 2013 et à Vienne (Autriche) en décembre 2013. Alors que la session de Bilthoven s'est concentrée sur la spectrométrie vibrationnelle (proche infrarouge et RAMAN), les participants de la session de Vienne ont passé en revue les différentes méthodes de détection ayant recours aux technologies CPG-SM et UPLC-SM développées au sein de l'OMCL autrichien. Des formations complémentaires sont prévues à Vienne et à Montpellier (France) en 2014.

■ En 2013, le Groupe de travail sur les médicaments contrefaits/illégaux a travaillé intensément sur une approche harmonisée de la présentation des rapports des essais menés sur des médicaments illégaux dans le réseau. Depuis 2012, un rapport global d'activité sur le contrôle des médicaments illégaux dans le GEON est transmis chaque année à la Commission européenne.

■ Le Groupe de Travail a aussi assisté le Secrétariat dans l'élaboration de la base de données KnowX qui recueillera des informations concernant les médicaments illégaux qui, après confiscation par les douanes ou la police, ont été gérés par les autorités de santé ou soumis à contrôle dans des OMCL (voir page 40 pour plus de détails sur ce point ainsi que sur les autres activités anti-contrefaçon coordonnées par l'EDQM). Cette base de données a été développée en 2013 et testée fin 2013 par des OMCL utilisateurs sélectionnés. Elle devrait être accessible au cours du premier semestre de 2014. Ce nouvel outil informatique devrait aider à promouvoir la communication entre les différents partenaires impliqués dans la lutte contre



les médicaments falsifiés (douanes, police, autorités de santé et OMCL).

■ Depuis 2006, des rapports d'essais normalisés sur les médicaments illégaux ont été rassemblés par l'EDQM sur une plateforme de données commune dont l'accès est restreint aux membres du réseau. Les rapports individuels existants (plus de 1 300) migreront vers la nouvelle base de données KnowX.

■ Une étude « SUP006 » (*Suspicious Unknown Product*) a été conduite en 2013. Chacun des 19 laboratoires participants ont reçu 4 comprimés identiques non identifiés dont un comprimé de thiocolchicoside issu du marché légal. Les participants devaient identifier et quantifier la substance active pharmaceutique dans les comprimés en utilisant la méthode de leur choix. Ce programme organisé par l'EDQM vise à évaluer la capacité des OMCL du Réseau à identifier (et si possible quantifier) des substances actives inconnues dans un échantillon sélectionné.

■ Les travaux préparatoires de l'organisation d'un second « Symposium sur la contrefaçon pour les OMCL » ont été entamés en 2013, avec le soutien du Groupe de Travail. Le symposium aura lieu les 10 et 11 septembre 2014.

### Groupe de contrôle des OMCL sur les préparations pharmaceutiques non soumises à AMM

■ Les principaux objectifs du groupe sont de fournir des lignes directrices sur les stratégies d'échantillonnage, la sélection de méthodes d'essai et, le cas échéant, la fixation de spécifications, mais aussi de valoriser l'importante contribution des OMCL au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques non soumises à AMM. Lors de la seconde réunion du groupe en novembre 2013, les résultats des MSS sur les préparations pédiatriques non soumises à AMM (capsules et suppositoires) ont

été présentés et examinés. Le groupe a convenu de mener une deuxième MSS sur les préparations pour application cutanée non soumises à AMM (solutions et pommades contenant des API). Les résultats devraient être publiés d'ici l'automne 2015.

### Groupe de travail sur les produits de thérapie génique (GTP)

■ Le Groupe de travail GTP des OMCL a été mis en place en 2008 afin de préparer les OMCL au rôle qu'ils sont appelés à jouer dans la surveillance de la qualité des produits de thérapie génique. Il a pour objectif de favoriser la collaboration entre les OMCL travaillant dans le domaine des thérapies géniques, afin de gagner du temps et d'économiser des ressources par un partage des connaissances et des technologies. Actuellement, 11 OMCL sont membres actifs de ce Groupe de travail.

■ Les travaux sur les études en cours se sont poursuivis en 2013, en particulier ceux concernant la complète validation de la méthode ELISA pour déterminer les titres en particules physiques. Une étude collaborative supplémentaire sur la détermination des titres infectieux de préparations de virus adéno-associés (VAA) a aussi été initiée. Les travaux supplémentaires sur la méthode d'électrophorèse capillaire (EC) pour la détermination de la topologie et des concentrations d'ADN ont progressé ; un manuscrit résumant ces résultats sera publié en 2014.

■ La 5<sup>e</sup> réunion du groupe s'est déroulée à Berne, en novembre 2013, au sein de l'OMCL suisse. Elle comprenait une session ouverte aux fabricants, qui ont montré un vif intérêt pour le travail effectué par le Groupe de travail et ont confirmé leur volonté de soutenir ses activités.

### 18<sup>e</sup> Assemblée annuelle du GEON

■ L'EDQM a tenu sa 18<sup>e</sup> Assemblée annuelle du Réseau des OMCL à Helsinki en juin 2013. Organisée avec l'aide de l'agence finlandaise du médicament (FIMEA), cette conférence était cofinancée par l'Autorité finlandaise de sécurité alimentaire (EVIRA) et la FIMEA. L'Assemblée a réuni plus de 220 experts des questions de santé de 35 pays différents, représentant 55 OMCL. Tous ont mis en commun leur expérience et discuter de sujets d'intérêt commun pour la coordination et l'harmonisation de leurs efforts de protection de la santé humaine et animale en Europe. Pour la première fois, des participants de l'Ukraine et de l'ex-République yougoslave de Macédoine étaient présents à la réunion en tant que membres à part entière du Réseau. L'assemblée a été dédiée à M. Jean-Marc Spieser, l'un des pères fondateurs du Réseau des OMCL, qui nous a quittés le 1<sup>er</sup> avril 2013.

■ Les sept sessions individuelles ont permis de présenter des résultats et débattre du contrôle

en laboratoire des principes actifs, des produits pharmaceutiques, des médicaments falsifiés et illégaux mais aussi du contrôle des préparations pharmaceutiques non soumises à AMM, des produits biologiques et de la procédure OCABR (libération officielle des lots par les autorités de contrôle) pour les vaccins humains, les produits dérivés du sang et du plasma humains et les médicaments immunologiques vétérinaires.

### Assemblée annuelle des OMCL – Session Générale

■ Divers sujets ont été abordés lors de la session générale de l'assemblée annuelle, qui était ouverte à tous les membres à part entière, membres associés et membres à participation limitée :

- ▶ Le plénum a approuvé les propositions visant à apporter de nouvelles modifications au document de base ainsi qu'à l'Annexe 1 du mandat. Les nouveaux aspects suivants seront introduits dans le document : les activités de relation publique du Réseau ; le cas échéant, une collaboration plus étroite entre sous-groupes/réseaux du GEON ; la clarification du terme « échange de données » ; et enfin, l'ajout d'un nouveau chapitre sur le rôle des OMCL et du GEON. De plus, l'ancien document interne « *formulaire d'adhésion au GEON* » a été adopté par le plénum et constituera l'Annexe 6 du mandat du GEON.
- ▶ Il a été décidé de poursuivre les travaux sur le document « *Mutual Joint Audits in OMCLs accredited against ISO/IEC 17025* » élaboré par le groupe consultatif du GEON, pour en faire un document du Réseau et qu'il entre dans le domaine public. Ce document promeut le concept des audits conjoints entre Organismes Nationaux d'Accréditation et réseau OMCL/EDQM et met aussi en évidence la meilleure coopération entre le programme des AMC du Réseau et l'EA pour la reconnaissance mutuelle et la conduite conjointe des audits de laboratoires.
- ▶ Conformément aux règles du Réseau, une élection s'est tenue afin de remplacer quatre des huit membres du groupe consultatif du GEON.
- ▶ Les activités de relations publiques du Réseau étaient le sujet principal d'une session spéciale qui a donné lieu à l'adoption d'un document d'orientation intitulé « *Faire connaître les travaux des OMCL et du GEON* ». Plusieurs représentants des OMCL ont aussi fait part de leur expérience des relations publiques au niveau national. L'importance des relations publiques en interne a été reconnue par les OMCL et il a été demandé au groupe consultatif du GEON d'approfondir ce sujet.



- Les points suivants ont aussi été abordés : les difficultés rencontrées par les OMCL à remplir les nouvelles exigences de la Directive 2010/63/CE révisée sur la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques et celles rencontrées lors de nouveaux types d'études de surveillance des marchés actuellement en cours dans le réseau (dispositifs médicaux, médicaments illégaux, préparations pharmaceutiques non soumises à AMM, etc.). Ces points feront l'objet d'un suivi au sein des sous-groupes compétents du GEON et des groupes de travail/consultatifs des OMCL.

## Programme d'essais d'aptitude

■ Les essais dits d'aptitude (*Proficiency Testing Studies* ou PTS) constituent désormais un programme régulier du réseau des OMCL. En 2013, 5 études ont été organisées dans le domaine physico-chimique, avec la participation moyenne de 46 laboratoires de contrôle nationaux et 40 autres laboratoires de contrôle pharmaceutique relevant du secteur privé – industrie ou secteur hospitalier. Dans le domaine biologique, 4 études ont été organisées, avec la participation moyenne de 22 laboratoires (10 OMCL et 12 laboratoires du secteur privé).

■ En 2013, les deux dernières études relevant du 5<sup>e</sup> programme PTS établi avec l'OMS ont été finalisées : l'une portant sur l'essai de dissolution et l'autre sur la détermination de la teneur par titrage. Ces études sont conduites, en moyenne, par une cinquantaine de laboratoires de contrôle gouvernementaux exerçant dans les six régions de l'OMS (Afrique, Amériques, Méditerranée orientale, Europe, Asie du Sud-Est, Pacifique occidental).

## Études générales de surveillance du marché

■ Les études de surveillance du marché (MSS) apportent une vision d'ensemble de la qualité des produits présents sur le marché européen, pour une catégorie de produit donnée. Elles peuvent, le cas échéant, conduire à la révision des monographies et/ou chapitres généraux/méthodes concernés de la Ph. Eur., ainsi qu'à des actions spécifiques des autorités d'enregistrement ou de surveillance. Aucune MSS classique n'a été organisée en 2013.

■ Cependant, plusieurs MSS « atypiques » ont été lancées : d'une part sur les collyres et préparations nasales enregistrés comme dispositifs médicaux et d'autre part sur l'héparine et l'héparine à faible masse moléculaire (substances actives et produits finis). Une nouvelle MSS sur des produits présumés illégaux, et plus particulièrement sur les compléments alimentaires visant à l'augmentation de la puissance sexuelle, a démarré. Les résultats de toutes ces études devraient être disponibles début 2014.

■ La première MSS sur des produits présumés illégaux, qui portait sur les compléments alimentaires amincissants, s'est achevée en 2013. Vingt-et-un OMCL ont envoyé les résultats obtenus sur environ 370 échantillons de lots sélectionnés sur les chaînes d'approvisionnement légales et illégales. Quasiment la moitié des échantillons analysés (47 pour cent) ont été signalés comme contenant des substances actives non déclarées.

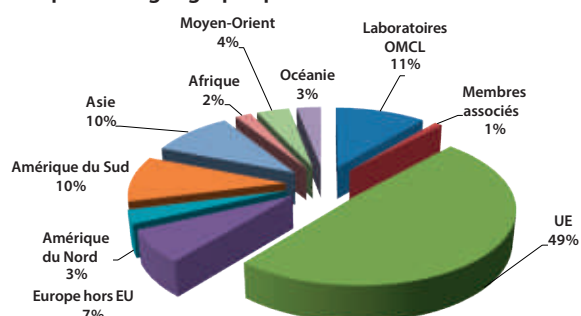
## CombiStats™

■ Une nouvelle version du logiciel CombiStats™ est sortie en mars 2013. Ce programme informatique destiné à l'évaluation statistique des titrages biologiques par dilution, tels que définis dans le chapitre 5.3 de la Ph. Eur., a été rendu disponible en 1999 à tous les laboratoires du réseau OMCL. Depuis novembre 2005, les laboratoires en dehors du réseau OMCL peuvent également obtenir une licence utilisateur. La dernière version (5.0) offre de nouvelles possibilités comme, entre autres, les essais d'équivalence, les régressions robustes, la protection par mot de passe des fiches de données et les sigmoïdes asymétriques à 5 paramètres. Le guide d'utilisation électronique est aussi disponible en version imprimée qui peut être commandée sur la boutique en ligne de l'EDQM.

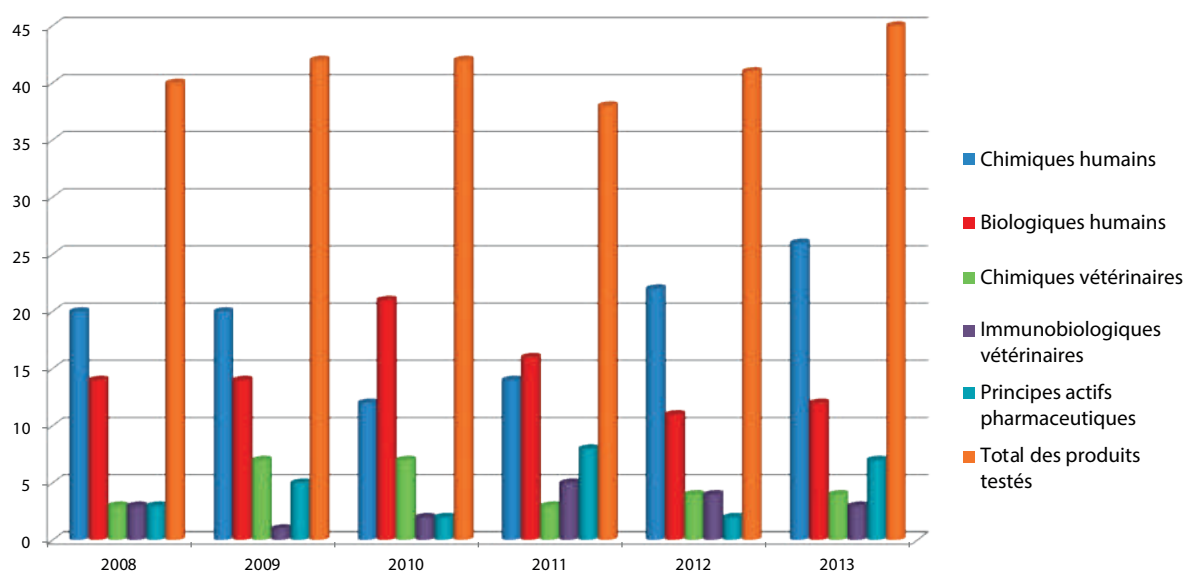
■ Deux sessions de formation, ouvertes à des participants de l'industrie et du secteur privé, ont été organisées en mars et octobre 2013.

■ Le nombre d'utilisateurs ne cesse d'augmenter depuis que le logiciel est en accès public. En décembre 2013, sur l'ensemble des licences délivrées, 11 pour cent l'ont été à des laboratoires OMCL (de 25 pays) et 89 pour cent à des utilisateurs non-OMCL (de 43 pays). Le diagramme montre que la moitié environ des licences non-OMCL ont été délivrées au sein de l'UE, l'autre moitié se répartissant sur le reste du monde, notamment des pays non européens tels que l'Algérie, l'Argentine, l'Australie, le Bangladesh, le Brésil, le Canada, la Chine, l'Égypte, l'Inde, l'Indonésie, l'Israël, le Japon, le Pérou, l'Afrique du Sud, la Corée du Sud, la Thaïlande, la Tunisie, l'Uruguay et les États-Unis. CombiStats™ est devenu une référence internationale dans son domaine, et contribue à la reconnaissance mutuelle des données et des résultats d'analyses.

Répartition géographique des licences CombiStats™



## Nombre de produits testés dans le cadre des programmes CAP 2008-2013



### Activités concernant spécifiquement les pays de l'UE/EEE

#### Surveillance du marché des produits autorisés par la voie centralisée (CAP)

Depuis 1995, la Commission européenne accorde des autorisations de mise sur le marché de l'UE pour les nouveaux médicaments à usage humain ou vétérinaire ; il s'agit des produits autorisés par voie centralisée (*Centrally Authorised Products, CAP*). Ces produits pouvant être commercialisés dans tous les pays membres de l'UE et de l'Espace économique européen (EEE), une approche coordonnée du contrôle de la qualité de ces produits est nécessaire. En juin 1999, un contrat régissant un programme annuel d'échantillonnage et d'analyse des CAP a été signé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'EDQM. Si l'EMA est le promoteur du programme, dont elle a la responsabilité globale, l'EDQM, quant à elle, coordonne l'échantillonnage et les essais. Elle rend compte des résultats et propose des actions de suivi, si nécessaire, à l'EMA. Les services d'inspection nationaux recueillent des échantillons des produits commercialisés et les membres du Réseau des OMCL de l'UE/EEE effectuent les essais. La liste des produits à inclure dans le programme annuel est préparée par le Secrétariat de l'EMA, selon une approche fondée sur le risque, en collaboration avec ses Comités scientifiques.

Le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés par voie centralisée (CAP) s'est poursuivi avec succès en 2013 et entre dans sa 15<sup>e</sup> année consécutive.

Le programme 2013 a porté sur 38 médicaments à usage humain (12 produits biologiques, 26 produits chimiques) et 7 médicaments à usage vétérinaire

(3 produits immunobiologiques et 4 produits chimiques). Deux analyses ad hoc ont été menées selon les recommandations du Rapporteur. Le contrôle des substances actives, en plus de celui de la forme pharmaceutique finie, a été réalisé sur 7 produits. Le nombre total de produits contrôlés (45) se situe dans l'ordre de grandeur optimal compte tenu des capacités opérationnelles du réseau OMCL.

Trente-quatre OMCL étaient impliqués dans les 74 opérations d'analyses du programme 2013. Les contrôles ont révélé qu'une majorité des produits analysés étaient de qualité satisfaisante et les résultats issus de l'analyse des produits étaient quasiment tous conformes aux spécifications autorisées. L'unique résultat non conforme avéré a été rapporté à l'EMA qui s'occupera de son suivi.

Une procédure CAP normalisée pour les futurs programmes d'essai portant sur des génériques a été élaborée en 2012 sur la base de l'expérience acquise lors du programme expérimental conduit en 2011 sur le clopidogrel. La procédure *générale d'échantillonnage et d'analyse des produits autorisés par voie centralisée (PA/PH/CAP (12) 32 9R)* a été affinée et publiée après son adoption par le Réseau des OMCL en décembre 2013. La procédure est disponible sur le site internet de l'EDQM. Des informations complémentaires sur le programme CAP sont aussi disponibles sur les sites de l'EDQM et de l'EMA.

En décembre 2013, les activités de coordination de l'EDQM en relation avec le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés par voie centralisée ont à nouveau reçu l'accréditation ISO 9001 suite à un nouvel audit mené par AFNOR Certification.

## **Surveillance après mise sur le marché des produits ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché selon la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (PRM) ou la Procédure Décentralisée (PDC)**

■ Mis en place fin 2000, sur la base du volontariat, à l'initiative de membres du réseau général européen des OMCL des États membres de l'EEE et l'EDQM, ce programme s'est largement développé depuis. En évitant la répétition d'essais sur un même produit dans différents États membres, le dispositif assure une approche coordonnée et économique de la surveillance post-commercialisation.

■ En 2013 a été conduit le 9<sup>e</sup> programme régulier de surveillance du marché des médicaments autorisés par les procédures PRM/PDC au sein de l'EEE. Le nombre de projets inscrits au programme de 2013 – plus de 800 – était plus élevé que pendant les années précédentes. Les rapports d'analyses de 2013 émanaient de 19 OMCL différentes.

■ Environ 15 pour cent des échantillons contrôlés dans le programme proviennent d'un État membre ou d'un OMCL non impliqué dans le contrôle (contre environ 10 pour cent en 2012). Ceci témoigne de la valeur ajoutée du programme de surveillance en termes de partage des travaux et des efforts toujours plus intenses des OMCL pour inclure des échantillons provenant d'autres États membres dans leurs programmes nationaux d'analyses. Deux pour cent environ des matières contrôlées ont présenté des défauts de nature réglementaire (méthode d'essai insuffisamment détaillée, formule de calcul erronée dans la SOP, ) et, dans 2 pour cent des cas, au moins un résultat hors spécification a été signalé. Environ 12 pour cent des produits contrôlés étaient des produits à usage vétérinaire; ce pourcentage est plus élevé que les années précédentes. Environ 2 % des produits contrôlés étaient des produits biologiques, ce qui correspond à la répartition générale des types de produits enregistrés via les procédures PRM/PDC. Depuis 2012, les produits PDC inclus dans le programme annuel sont plus nombreux que les produits PRM.

■ Le développement d'une base de données interne au réseau servant à organiser le contrôle des produits PRM/PDC (planification, échantillonnage, rapport) s'est poursuivi et une nouvelle version de la base de données a vu le jour en février 2013. Depuis, les rapports d'analyses des API sont enregistrés dans un module distinct de la base de données, permettant ainsi de rendre compte des activités de contrôle des API indépendamment des produits PRM/PDC. La base de données a été mise à jour une deuxième fois en octobre 2013. Au total, 22 modifications de la base de données

ont été appliquées en 2013, avec des répercussions sur les modules PRM/PDC et les modules API. Ces modifications ont été apportées à l'initiative tant des OMCL utilisateurs que du Secrétariat de l'EDQM.

■ Fin 2013, l'accès à la base de données était accordé à plusieurs OMCL hors-UE, notamment les laboratoires de Bosnie-Herzégovine, de Serbie, de Suisse, de l'Ex-république yougoslave de Macédoine et de l'Ukraine. Cet accès est cependant restreint au module API. Trois formations ont été organisées en 2013 pour les nouveaux utilisateurs des pays hors-UE et pour les utilisateurs principaux de la base de données des OMCL.

■ La procédure générale «*Co-operation in post-marketing surveillance of Mutual Recognition/Decentralised Procedure Products*» (PA/PH/OMCL (06) 116) a été modifiée dans le cadre du concept de «répétition» et parce que les rapports relatifs aux produits PRM/PDC et aux analyses API sont désormais gérés par des modules distincts de la base de données. La version la plus récente de la procédure a été publiée sur le site internet de l'EDQM en août 2013. Un nouveau document sur l'historique, les résultats et les avantages du programme de surveillance après mise sur le marché des produits autorisés via les procédures de reconnaissance mutuelle/décentralisée a été publié sur le site de l'EDQM en juillet 2013. Ce document met l'accent sur la valeur ajoutée des dispositifs d'analyse des produits PRM/PDC et fournit des données chiffrées globales.

■ Les activités de coordination assurées par l'EDQM en matière de surveillance du marché des produits PRM/PDC conformes à la norme ISO 9001, ont à nouveau été certifiées par AFNOR Certification en décembre 2013.

## **Produits biologiques à usage humain : libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR)**

■ Le réseau OCABR pour les produits biologiques humains est un groupe spécialisé d'OMCL au sein du GEON. L'objectif premier de ce réseau est d'harmoniser l'application de l'Article 114 de la Directive européenne 2001/83/CE, avec ses modifications, pour favoriser la reconnaissance mutuelle mandatée de la libération des lots de vaccins à usage humain et de médicaments dérivés du sang et du plasma humains. Une étroite collaboration, des échanges réguliers d'informations, par correspondance ou dans le cadre de réunions, et l'élaboration et le maintien à jour de lignes directrices communes forment les bases d'un environnement dynamique de coopération et de partage du travail. Au service de la santé publique, les membres du réseau assurent la surveillance de la qualité des vaccins et des médicaments dérivés du sang sur le marché européen en utilisant un système largement reconnu par les pays hors-UE. Une nouvelle mise à jour de la



base de données confidentielle OCABR a été effectuée en 2013. La base de données facilite l'élaboration de rapports en temps réel du statut de la libération des lots. En 2013, environ 9 000 lots finaux de vaccins et de produits dérivés du sang humain et plus de 8 600 mélanges de plasma ont été soumis aux procédures OCABR au sein du Réseau.

■ Dans le cadre de la 18<sup>e</sup> assemblée annuelle du Réseau des OMCL, des sessions parallèles se sont déroulées pour les produits du sang et les vaccins, et une session conjointe a permis d'examiner les points d'intérêt commun. Quelque 90 participants, issus de 28 États membres, y assistaient. Ils ont dressé le bilan des activités de l'année précédente et défini des stratégies pour la période à venir. L'année 2013 a vu la participation de 3 nouveaux partenaires : la Croatie qui a participé pour la première fois en tant que membre de plein droit grâce à son intégration à l'UE en 2013 ; Israël, qui a aussi participé à la session commune et parallèle pour les vaccins, suite à la finalisation de l'accord sur l'évaluation de la conformité et l'acceptation des produits industriels (ACAA, *Agreement on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products*) ; et enfin le Canada qui a participé en tant qu'observateur aux sessions sur le sang et les vaccins ainsi qu'aux sessions communes, en application du protocole d'accord concernant l'échange d'informations sur des activités similaires à celles de l'OCABR signé en 2012 entre la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada et le réseau OCABR de l'UE.

■ La session plénière s'est concentrée sur le concept des 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*) appliqué aux essais sur animaux lors du contrôle de la qualité des produits biologiques et des essais OCABR. Les résultats d'une enquête sur l'avancement de la mise en application de la Directive 201/63/UE au sein des OMCL OCABR et des fabricants impliqués (en particulier les éléments liés aux Articles 13 et 38) ont été présentés. Le Réseau a aussi adopté une modification de la procédure administrative de l'UE relative à l'OCABR, afin d'y inclure, dans les principes de la procédure, l'obligation d'appliquer le concept des 3R à la procédure OCABR pour mettre en avant l'engagement de longue date du Réseau envers ce concept.

■ D'autres réunions entre le groupe consultatif de l'OCABR et les associations de fabricants de produits dérivés du sang et de vaccins se sont tenues tout au long de l'année afin d'échanger les opinions sur la pratique de l'OCABR, discuter de problèmes communs et favoriser de bonnes relations professionnelles. Les représentants des OMCL, les fabricants concernés et l'OMS ont participé à l'atelier annuel sur les essais des vaccins poliomyélitiques oraux en vrac qui s'est révélé fructueux et intéressant et a permis de vérifier l'harmonisation de cette technique difficile.

■ En 2013, un nouveau *guideline* ainsi que 15 *guidelines* révisés concernant les vaccins ont été finalisés, ainsi qu'un *guideline* révisé pour les produits dérivés du sang. Un certain nombre de *guidelines* internes ont aussi été finalisés. Tous les textes adoptés (*guidelines*-produits et procédures administratives) sont désormais publiés en ligne, exclusivement, et consultables à partir du site internet de l'EDQM.

### **Médicaments immunologiques vétérinaires (MIV) : libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR)**

■ Le réseau de libération des lots vétérinaires (VBRN) est composé d'un sous-ensemble d'OMCL spécialisés et d'autorités compétentes qui se concentrent sur le contrôle indépendant des médicaments immunologiques vétérinaires (selon les Articles 81 et 82 de la Directive 2001/82/CE, telle que modifiée).

■ Lors de la 18<sup>e</sup> Assemblée annuelle du Réseau des OMCL, 25 participants de 16 États membres ont assisté à la session VBRN au cours de laquelle ont été présentés les rapports annuels d'activités des différents États membres. L'harmonisation de l'application des dispositions de la Directive européenne pour les médicaments à usage vétérinaire poursuit sa progression. L'augmentation de la participation de tous les États membres à l'élaboration des rapports et aux discussions – grâce à l'utilisation d'un nouvel outil de compte rendu – a été au centre du débat. La question du concept des 3R a été mise en avant dans la validation des méthodes et du maintien des compétences ; le VBRN a pris les devants dans ce domaine en rédigeant deux documents d'orientation pour le Réseau des OMCL. Des résultats positifs ont été constatés en ce qui concerne les efforts produits pour que les parties concernées, comme les HMA (*Heads of Medicines Agencies*) et la Commission européenne, reconnaissent l'importance des analyses et la nécessité de ressources pour contrôler les MIV. Dans le cadre de son programme de travail, comme mandaté par la Commission européenne dans son document de Recommandations sur la libération des lots de MVI et approuvé par le Comité vétérinaire pharmaceutique le 20 mars 2007, le VBRN a commencé à réfléchir à une

façon de garantir l'actualisation de la liste restreinte des produits éligibles à l'OCABR, de manière à refléter l'état des connaissances actuelles en matière de production de MIV.

■ Le comité consultatif VBRN a rencontré des membres des fabricants de MIV en mars 2013 pour discuter de sujets d'intérêt commun. La session plénière de l'assemblée annuelle a été l'occasion de diffuser auprès du Réseau général les informations qui se sont échangées en mars.

■ L'ensemble des *guidelines*-produits et des procédures administratives adoptés, ainsi que les modèles de protocoles, sont téléchargeables sur le site internet de l'EDQM.

## TRANSFUSION SANGUINE

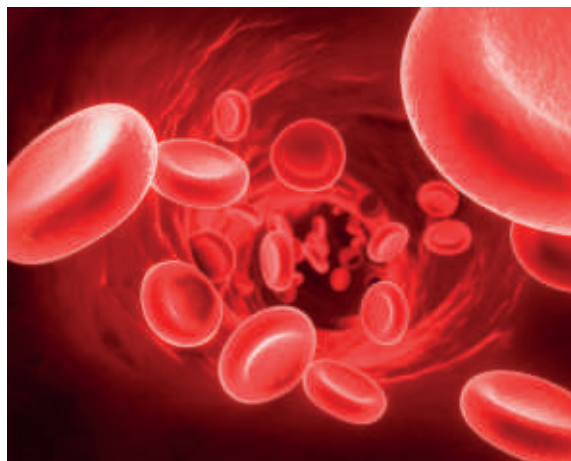
### Pionnier de la sécurité des produits du sang depuis 60 ans

■ Le Conseil de l'Europe contribue activement, depuis soixante ans, à la sécurité et à la qualité du sang et des produits sanguins en Europe et au-delà. Ses principes directeurs ont toujours été la promotion du don volontaire et non rémunéré, pour parvenir à l'autosuffisance et protéger les donneurs comme les receveurs de composants sanguins labiles par la mise en œuvre active de normes élevées d'éthique et de qualité.

■ La responsabilité du secrétariat scientifique des activités du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transfusion sanguine a été transférée à l'EDQM en 2007. Le Comité européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS), chargé de diriger et de coordonner les activités du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transfusion sanguine et de superviser les travaux de ses groupes d'experts, a été créé à cette même époque.

■ Le CD-P-TS est à ce jour constitué de 61 représentants (48 membres et 13 observateurs) : des États membres du Conseil de l'Europe, les signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, ainsi que des observateurs comme la Commission européenne, l'OMS et les Comités de Bioéthique et de Santé publique du Conseil de l'Europe. Tant les membres que les observateurs sont représentés au sein des groupes d'experts du CD-P-TS.

■ Le CD-P-TS a tenu en juin une réunion de bureau avec le Président et le Vice-président du comité et les présidents des différents groupes d'experts, ainsi qu'une session plénière dans les locaux de l'EDQM en novembre 2013.



### Quelques faits et chiffres

La collaboration entre 33 États membres a permis de poser les fondations de plusieurs activités dans le domaine de la transfusion sanguine en 2013.

- ▶ Au niveau politique, une résolution sur les comportements à risque ayant un impact sur la gestion des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle a été adoptée par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe.
- ▶ La coopération interinstitutionnelle avec la Commission européenne (selon la Convention de Subvention 2011 51 01) s'est poursuivie à travers le programme européen d'évaluation externe de la qualité, avec la participation volontaire des établissements de transfusion sanguine à des essais d'aptitude (B-PTS).

Le B-PTS est une forme d'évaluation externe des systèmes de management de la qualité utilisant des comparaisons entre laboratoires pour déterminer la performance de laboratoires de dépistage chargés de contrôler les dons de sang individuels. Ce programme complète les procédures internes de contrôle de la qualité de chaque laboratoire en fournissant une mesure externe de leurs capacités de contrôle. Depuis 2010, 13 essais B-PTS ont été organisés dans les domaines suivants :

- techniques d'amplification des acides nucléiques (virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite B et de l'immunodéficience humaine (VIH)),
  - sérologie (antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), anticorps contre le VIH, anticorps contre le VHC), et
  - immunohématologie (ABO, Rhésus, Kell, phénotypage étendu et anticorps irréguliers).
- ▶ Le bon accueil reçu par l'activité B-PTS auprès des établissements de transfusion sanguine a entraîné un regain d'intérêt envers la participation au programme. Quatre essais B-PTS

ont été réalisés en 2013, et le nombre moyen de laboratoires participants par étude a augmenté de 30 pour cent.

- ▶ Quatre Visites mutuelles conjointes pour le Sang (*Blood Mutual Joint Visits*, B-MJV) ont également été effectuées en 2013.

## **Orientations et politiques générales**

### **Comportements à risque ayant un impact sur la gestion des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle (TS057)**

■ Le projet « *Comportements à risque ayant un impact sur la gestion des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle* » est parvenu à son terme. Il avait débuté en février 2010, avec notamment la participation de l'UE, de l'EMA, du CEPCM (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies), de l'EBA (*European Blood Alliance*), de la FDA, de Santé Canada, de la TGA australienne et de l'OMS. Les résultats obtenus par le groupe de travail ont servi de base à plusieurs propositions relatives aux règles d'ajournement du don, adoptées en mars 2013 par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe à travers la Résolution CM/Res(2013)3 relative aux « *comportements sexuels chez les donneurs de sang ayant un impact sur la sécurité transfusionnelle* » et le memorandum technique qui l'accompagne (ces deux documents sont publiés sur le site web de l'EDQM).

### **Programme de Management de la Qualité du Sang**

■ Le programme de Management de la Qualité du Sang (MQ-S) a été lancé par l'EDQM en 2012, en vue de proposer aux établissements de transfusion (ET) européens des outils communs leur permettant de développer, mettre en place, évaluer, maintenir et améliorer, de manière harmonisée, leurs Systèmes de Management de la Qualité (SMQ). Le programme a débuté par une phase pilote de deux ans, durant laquelle 6 Visites mutuelles conjointes pour le Sang ont été réalisées, dont 4 en 2013.

■ De plus en plus de pays et d'ET européens sont prêts à participer au programme MQ-S, car aucun programme de la sorte n'existait jusqu'à présent. Avec le solide soutien du CD-P-TS, le programme MQ-S sera élargi en 2014 en proposant les options suivantes :

- ▶ Visite de formation (VF) : visite et formation sur site destinée au personnel de l'ET et portant sur des sujets techniques et les questions liées au SMQ. Formation sur mesure basée sur chaque situation particulière observée.
- ▶ Visites mutuelles conjointes pour le sang (B-MJV) : examen du SMQ en cours de développement dans l'ET et proposition de recommandations

d'améliorations et/ou de conseils quant à la mise en application du SMQ ; observation du niveau de mise en application des normes minimales du Guide (*voir Section suivante*) et des autres normes en usage dans l'ET.

- ▶ Audit mutuel conjoint pour le sang (B-MJA) : vérification de la conformité du SMQ en place par rapport au Guide, aux lignes directrices applicables et aux normes utilisées au sein de l'ET. À l'issue de ce B-MJA, l'ET reçoit une attestation indiquant sa conformité ou sa non-conformité aux normes en place dans l'établissement.
- ▶ Ces programmes sont menés par des auditeurs qui proviennent d'établissements de transfusion européens et partagent leur expérience lors de ces VF/B-MJV/B-MJA.

■ Outre de nouveaux outils sur site, il est prévu d'élaborer en 2014 un livre consacré au Management de la Qualité.

## **Publications, bases de données, internet**



### **Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins – 17<sup>e</sup> édition**

■ La 17<sup>e</sup> édition du « *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins* » a été publiée dans les deux langues officielles du Conseil de l'Europe, l'anglais et le français. Une version électronique du guide est gratuitement mise à la disposition des acheteurs de l'édition papier.

■ Un groupe d'experts dédié du CD-P-TS, constitué de membres européens, australiens, néo-zélandais et américains, a pour tâche de mettre à jour le Guide pour qu'il soit le reflet des progrès scientifiques les plus récents, avec une édition révisée programmée tous les deux ans. Le Guide définit des normes communes harmonisées de qualité et de sécurité pour la collecte, la préparation et la distribution des composants sanguins, sur la base de dons volontaires

non rémunérés. Il décrit également des normes communes pour les systèmes de qualité à mettre en œuvre dans les établissements de transfusion et les dépôts de sang hospitaliers.

### **Lignes directrices de bonnes pratiques/ Critères applicables aux Systèmes Qualité (TS066)**

■ Les «Lignes directrices de bonnes pratiques pour les établissements de transfusion sanguine et dépôts de sang hospitaliers devant répondre aux exigences de la Directive européenne 2005/62/CE» ont été publiées sur le site web de l'EDQM pour en faciliter la diffusion auprès des parties concernées.

■ Ce document, préparé par le Groupe de travail TS066 et fruit d'une coopération ad hoc entre le Conseil de l'Europe/EDQM et la Commission européenne dans le cadre de la Convention de Subvention n° 2010 53 05, a été adopté par le CD-P-TS en novembre 2013. Ces lignes directrices servent de norme de référence harmonisée lors de l'évaluation de la conformité des systèmes Qualité des établissements de transfusion, effectuée par les inspecteurs nationaux dans les États membres de l'UE et/ou par des auditeurs lors des Visites/Audits mutuels conjoints (B-MJV/B-MJA) qui sont aussi ouverts aux états non membres de l'UE.

■ Les lignes directrices de bonnes pratiques feront partie intégrante (Annexe 1) de la 18<sup>e</sup> édition du «Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins» dont la publication est prévue pour 2015. Elles pourraient aussi, au final, être inscrites dans le droit de l'Union européenne.

### **Communication avec les partenaires et acteurs concernés**

#### **Commission européenne/DG-SANCO**

■ En avril et octobre 2013, à Bruxelles, l'EDQM a participé aux réunions des autorités compétentes de la Commission européenne sur les composants sanguins, en qualité d'observateur. Outre les accords de coopération ad hoc (Conventions de Subvention n° 2010 53 05 et n° 2011 51 01), la collaboration avec la Commission européenne permet des échanges de données comme celles collectées dans les États membres du Conseil de l'Europe dans le cadre de l'enquête annuelle intitulée «Rapport sur la collecte, le contrôle et l'utilisation du sang et des composants sanguins en Europe» (2010). Ces données seront utilisées par la Direction générale de la santé et des consommateurs (DG SANCO) de la Commission européenne pour élaborer un rapport («Landscape of blood and blood components and plasma derivatives in Europe») faisant l'état des lieux de la situation en Europe dans le domaine du sang, des composants sanguins et des dérivés du plasma et qui servira de

base pour évaluer la nécessité d'une révision des Directives de l'UE relatives au sang et aux composants sanguins.

### **Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)**

■ L'EDQM est partenaire du Système de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S) et a participé à la 20<sup>e</sup> réunion du Cercle d'Experts PIC/S sur le sang, les tissus et les cellules humains, organisée à Taipei, en septembre 2013, par le TFDA (*Taiwan Food and Drug Administration*). La réunion a rassemblé des experts, des inspecteurs et des autorités réglementaires du monde entier, dans le cadre de la révision programmée du Guide PIC/S des BPF pour les établissements de transfusion. L'EDQM a fait une présentation sur les activités du Conseil de l'Europe/EDQM dans ce domaine, et plus particulièrement sur les «Éléments provisoires de lignes directrices de bonnes pratiques pour les établissements de transfusion sanguine et les dépôts de sang hospitaliers» (remplacés depuis lors par les Lignes directrices de Bonnes Pratiques).

### **Organisation mondiale de la santé (OMS)**

■ A l'invitation de l'OMS, l'EDQM a tenu une présentation à l'occasion du forum des décideurs de haut niveau organisé à Rome (Italie), en octobre 2013, en collaboration avec le Ministère italien de la Santé et le Ministère japonais de la Santé et du Bien-Être. La réunion avait été convoquée pour discuter de la question de l'autosuffisance en matière de composants et de produits sanguins, sur la base de dons volontaires et non rémunérés. L'occasion était bonne de promouvoir la visibilité du CD-P-TS et les activités de l'EDQM dans le domaine des composants sanguins et des produits sanguins, face à un auditoire composé de décideurs qui étaient, pour la plupart, non européens.

### **Société internationale de transfusion sanguine (SITS)**

■ L'EDQM participe régulièrement aux conférences annuelles de la SITS, une société internationale composée d'environ 1400 professionnels de la transfusion sanguine opérant dans le monde entier. En 2013, la SITS a tenu des conférences à Amsterdam (Pays-Bas) en juin et à Kuala Lumpur (Malaisie) en novembre (voir la section «Événements» du présent chapitre). L'EDQM a obtenu le statut d'observateur auprès du Conseil d'administration de la SITS et pourra ainsi promouvoir les valeurs fondamentales du Conseil de l'Europe à l'échelle mondiale.

## 20<sup>e</sup> Séminaire International IPFA & PEI sur la surveillance et le dépistage des pathogènes transmissibles par le sang et 24<sup>e</sup> Réunion sur la normalisation des techniques d'amplification du génome (SOGAT, Standardisation of Genome Amplification Techniques)

■ L'EDQM participe aux ateliers annuels IPFA & PEI et SOGAT, qui se sont respectivement tenus en 2013 à Helsinki (Finlande) et à Ljubljana (Slovénie). La participation à ces conférences, est un moyen privilégié pour le CD-P-TS et l'EDQM de promouvoir et de partager leurs activités dans le domaine de la sécurité des dons de sang.

### Competent Authority Training of Inspections in Europe (CATIE)

■ L'objectif global du projet « CATIE » est de mettre en place un programme de formation au sein de l'UE pour les inspecteurs des autorités réglementaires, selon l'Article 8 de la Directive 2002/98/CE établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins. L'EDQM a été invitée à participer, au titre d'observateur, à l'un de ces cours CATIE annuels, organisé à Malte, en avril 2013.

### Événements

■ En 2013, l'EDQM a été invitée à être partenaire de la célébration annuelle de la Journée mondiale du donneur de sang (JMDS). Organisée à Paris, en collaboration avec l'établissement français du sang (EFS), l'édition 2013 de la JMDS, qui en marquait le 10<sup>e</sup> anniversaire, était axée sur le thème « le don de sang : un cadeau qui sauve des vies » et avait pour slogan « Faites le don de la vie : donnez votre sang ».



■ En tant que partenaire officiel de l'événement, l'EDQM a développé plusieurs articles promotionnels et de la documentation électronique à l'intention des États membres du Conseil de l'Europe, afin que chaque État membre dispose de matériaux promotionnels dans sa propre langue nationale. Dans le cadre de la campagne de promotion, les médias sociaux ont été utilisés pour encourager la discussion et le débat sur le don de sang. Grâce à la plate-forme Thunderclap, les messages ont pu massivement être diffusés via Twitter et Facebook, aidant ainsi à atteindre un large public.

■ L'EDQM a également organisé deux séances de don de sang ouvertes au personnel du Conseil de l'Europe et à leurs familles.

### Symposia

■ En partenariat avec le Paul-Ehrlich-Institut (PEI) et l'Université Ludwig-Maximilian (LMU), un symposium technique sur « l'utilisation optimale des facteurs de coagulation et des immunoglobulines » s'est déroulé à Kreuth (Allemagne) en avril 2013. Des experts de premier plan ont partagé leurs connaissances et leurs points de vue professionnels sur les dernières informations et données scientifiques disponibles sur l'utilisation de ces produits en Europe. Le programme comprenait deux ateliers spécifiques qui ont permis aux participants de débattre plus en détail sur des questions liées aux meilleures pratiques et aux recommandations, aux nouvelles thérapies et aux indications ou encore à l'approvisionnement et à la sécurité.

### Expositions et salons internationaux

■ Une fois encore, l'EDQM a participé au Congrès de la Société internationale de transfusion sanguine (SITS) qui se tenait en 2013 à Amsterdam (Pays-Bas), au mois de juin. L'événement a attiré des professionnels de santé de toute l'Europe, travaillant dans les domaines de la transfusion sanguine, de l'immunologie et de la virologie. Les visiteurs du stand de l'EDQM ont pu s'informer sur les activités de l'EDQM dans ce domaine. L'occasion était en outre idéale pour l'EDQM de présenter la dernière édition (17<sup>e</sup>) du Guide, de promouvoir son programme d'essais d'aptitude pour les établissements de transfusion et d'organiser des réunions en face-à-face avec un large éventail de spécialistes et d'organisations.

### Conférence de presse de la Commission européenne sur la transplantation et la transfusion sanguine

■ En juin, l'EDQM a été invitée à une conférence de presse de deux jours organisée à Madrid (Espagne) par la Commission européenne. L'objectif était de présenter à un groupe de journalistes européens des projets européens qui contribuent à l'amélioration des pratiques de transplantation et de transfusion sanguine en Europe. L'EDQM a fait une présentation et exposé une affiche sur les normes européennes en matière de qualité et de sécurité de la transfusion sanguine développées par le Conseil de l'Europe.<sup>7</sup>

7. L'ordre du jour complet de l'événement est disponible sur la page <http://ec.europa.eu/eahc/news/news244.html>.





### Des avancées médicales fondées sur des normes strictes de qualité et de sécurité

■ Contribuant activement à la mise en œuvre d'exigences de haut niveau pour la protection de la santé publique et la promotion des droits de l'homme et de la dignité des personnes, les travaux du Conseil de l'Europe s'étendent aussi au domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.

■ Le Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) est le comité directeur en charge des activités liées à la transplantation à l'EDQM. Il promeut activement le principe de non commercialisation du don d'organes, de tissus et de cellules, la lutte contre le trafic et la mise en œuvre de normes d'éthique, de qualité et de sécurité dans le domaine de la transplantation. Ses membres, experts reconnus à l'échelle internationale, sont issus des États membres du Conseil de l'Europe, des pays observateurs, de la Commission Européenne, de l'OMS, du Comité de Bioéthique (DH-BIO) du Conseil de l'Europe et de plusieurs autres organisations non gouvernementales.

### Quelques faits et chiffres

■ Les travaux prioritaires du programme de travail du CD-P-TO ont donné les résultats suivants en 2013 :

- ▶ publication, en septembre, de la 5<sup>e</sup> édition du « *Guide sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation* » (voir ci-après la section 4 du présent chapitre);

- ▶ publication, en septembre, de la 1<sup>re</sup> édition du « *Guide sur la qualité et la sécurité des cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme* » (voir ci-après la section 4 du présent chapitre);
- ▶ la Résolution CM/Res(2013)55 sur « *l'établissement de procédures pour la collecte et la diffusion de données sur les activités de transplantation en dehors d'un système national de transplantation* » a été adoptée en décembre par le Comité des Ministres (voir ci-après, la section 3 du chapitre).

### Orientations et politiques générales

#### Qualité et sécurité des organes, tissus et cellules destinés à la transplantation

■ Suite à la publication en septembre de la 5<sup>e</sup> édition du « *Guide sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation* », le Groupe de Travail TO057 a été constitué pour l'élaboration de la 6<sup>e</sup> édition; il comprend 17 experts. L'Organisation européenne de coordination des dons et des transplantations (EDTCO, *European Donation & Transplant Coordination Organisation*) et la Commission européenne participent activement au processus de rédaction. Le Groupe de Travail s'est réuni une première fois en novembre 2013, à Strasbourg (France). La 6<sup>e</sup> édition du Guide sera publiée en 2016, puis tous les 2 ans.

■ Suite à la publication en octobre de la 1<sup>re</sup> édition du « *Guide sur la qualité et la sécurité des cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme* », deux Groupes de Travail ont été constitués pour l'élaboration de la 2<sup>e</sup> édition : le Groupe TO055, chargé de mettre à jour les parties existantes du Guide (contenu général et contenu spécifique aux tissus), et le Groupe TO056, qui élaborera le(s) nouveau(x) chapitre(s) sur la procréation médicalement assistée (PMA). Au total, ce sont respectivement 21 et 15 experts qui ont été désignés pour participer aux travaux des groupes TO055 et TO056. L'Association européenne des banques de tissus (EATB), l'Association américaine des banques de tissus (AATB), la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) et la Commission européenne participent activement au processus de rédaction. Ces deux groupes se sont réunis pour la première fois du 24 au 26 septembre 2013, à Strasbourg. La 2<sup>e</sup> édition du Guide sera publiée en 2015, puis tous les 2 ans.

■ La convention de subvention ad hoc 2012 51 01 signée en octobre 2013 entre la Commission européenne et l'EDQM, intitulée « *Diffusion des meilleures pratiques en matière de don/transplantation d'organes* », vise à élaborer et à diffuser des normes européennes communes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. Ces normes seront publiées dans la 2<sup>e</sup> édition du « *Guide sur la qualité et la sécurité des cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme* ».

■ Ces dernières années, de nombreux pays disposant de programmes de transplantation établis ont réussi à augmenter le taux de dons d'organes issus de personnes décédées. Toutefois, même en exploitant au maximum le potentiel thérapeutique du don provenant de donneurs décédés, aucun pays n'est à ce jour en mesure de couvrir les besoins réels de reins à partir de cette seule source. Considérant que le don de rein de son vivant - s'il est effectué conformément aux normes internationales reconnues - est une procédure sûre en termes de sélection et d'évaluation du donneur et de soins qui lui sont apportés, la Résolution CM/Res(2013)56 sur « *le développement et l'optimisation des programmes de don de rein de donneur vivant* » a été adoptée en 2013 par le Comité des Ministres. Elle recommande aux États membres de développer et d'optimiser des programmes de don de rein de donneur vivant basés sur des normes éthiques et professionnelles reconnues, pour mieux poursuivre l'objectif de l'autosuffisance en matière de transplantation. Le développement et l'optimisation de ces programmes permettront d'augmenter l'offre de reins pour la transplantation en optimisant l'utilisation des organes et, finalement, d'améliorer la qualité de vie et l'espérance de vie des patients souffrant d'une défaillance rénale terminale.

■ De plus, un projet de résolution sur l'« *Établissement de bases de données/registres nationaux/supranationaux des donneurs vivants* » est en cours d'élaboration.

■ Le Conseil de l'Europe, qui étudie la question du don de sang de cordon depuis des années, a toujours été préoccupé par la prolifération des banques de sang de cordon privées qui recueillent et conservent du sang de cordon en vue d'un usage autologue. Une enquête visant à étudier la conformité des États membres à la Recommandation Rec(2004)8 du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe sur les « *Banques de sang de cordon autologue* » a été effectuée et ses résultats, publiés dans *Newsletter Transplant 2013*, se sont avérés très inquiétants. En conséquence, le CD-P-TO a commencé à élaborer une brochure destinée à fournir aux familles des informations objectives sur les banques de sang de cordon ombilical et à expliquer ce que sont les cellules souches, décrire leurs utilisations, les options en matière de don de sang de cordon, les différences entre les utilisations allogéniques et autologues, les indications médicales, etc.

## Les efforts de collaboration internationale

■ En juillet 2011, le Conseil de l'Europe a lancé un projet de collaboration de trois ans, le Projet BSA (*Black Sea Area*), pour lutter contre les pénuries d'organes et améliorer l'accès aux services de transplantation dans les états de la région de la Mer Noire membres du Conseil de l'Europe (Arménie, Azerbaïdjan, Bulgarie, Fédération de Russie, Géorgie, Moldavie, Roumanie, Turquie et Ukraine) en développant des programmes de dons et de transplantation répondant à des normes d'éthique et de sécurité. Les efforts se sont principalement orientés vers le développement d'un cadre législatif efficace et l'établissement d'autorités, de structures et de programmes nationaux de transplantation, et vers l'analyse des pratiques cliniques en matière de don/transplantation au sein des hôpitaux des pays disposant de programmes de transplantation.

■ Courant 2013, plusieurs activités ont été entreprises pour veiller à la bonne progression de ce projet, notamment des réunions avec d'autres initiatives internationales en vue d'explorer les possibilités de collaboration et de visites de sites pour les pays désireux de recevoir une aide internationale pour améliorer leurs systèmes de don/transplantation.

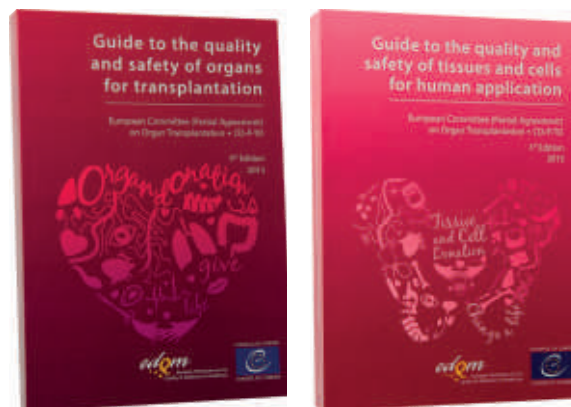
## Lutte contre la traite d'êtres humains aux fins de prélèvement d'organes et le trafic d'organes humains

■ La traite d'êtres humains aux fins de prélèvement d'organes (THPO) et le trafic d'organes humains (TOH) aux fins de transplantation sont des faits aujourd'hui bien établis à l'échelle planétaire. On estime que 5 à 10 pour cent des greffes de rein pratiquées chaque année dans le monde sont le résultat de ces trafics (soit 3 400 à 6 800 reins par an, ce qui pourrait même être une sous-estimation). Plusieurs instruments juridiques abordent actuellement le problème de la THPO mais d'importantes lacunes demeurent en ce qui concerne le TOH pratiqué sans qu'il n'y ait de traite d'êtres humains, en dépit des graves problèmes de sécurité et préoccupations éthiques liés à cette pratique.

■ Le nouveau projet de convention contre le trafic d'organes humains, élaboré par le Comité d'Experts sur le trafic d'organes humains (PC-TO), auquel a participé le CD-P-TO, sera le premier texte juridique au monde à fournir une définition du TOH, à l'incriminer, à protéger les droits des victimes, à faciliter la coopération nationale et internationale et à fournir un mécanisme de suivi permettant de veiller à l'application effective des dispositions de la convention. En 2013, la rédaction de cette nouvelle convention a été achevée et le projet de texte final a été transmis pour avis à l'Assemblée parlementaire. L'adoption du projet de convention par le Comité des Ministres est prévue pour le début de l'année 2014.

■ Afin de renforcer la lutte contre le THPO et le TOH, des liens plus étroits se sont noués en 2013 avec d'autres comités, organismes et organisations, comme le Groupe des dépositaires de la déclaration d'Istanbul, le Groupe d'experts du Conseil de l'Europe sur la lutte contre la traite des êtres humains (GRETA) et l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC).

■ Enfin, la Résolution CM/Res(2013)55 sur « l'établissement de procédures pour la collecte et la diffusion de données sur les activités de transplantation en dehors d'un système national de transplantation » a été adoptée par le Comité des Ministres. Elle recommande aux États membres de désigner un contact chargé de la collecte régulière de données sur les patients se rendant à l'étranger pour la transplantation d'un organe récupéré suite à des procédures illicites pratiquées en dehors des systèmes nationaux de transplantation, et de développer et mettre en œuvre un outil approprié pour la collecte de ces données.



## Publications, bases de données, internet

■ La 5<sup>e</sup> édition du « *Guide pour la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation* » a été publiée en septembre 2013. Ce guide est devenu la référence principale en Europe pour les professionnels chargés d'identifier les donneurs d'organes, pour les coordinateurs de transplantation qui gèrent le processus de don et pour les médecins responsables de l'attribution et de l'utilisation des organes. Régulièrement révisé, le guide reflète les progrès récents dans le domaine.

■ La 1<sup>re</sup> édition du « *Guide sur la qualité et la sécurité des cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme* », qui fournit les informations les plus récentes dans le domaine aux professionnels concernés par le don, les banques, la transplantation et d'autres applications cliniques des tissus et des cellules, a été publiée en octobre 2013. Cet ouvrage est le premier du genre à définir des orientations éthiques et techniques détaillées dans le domaine des tissus et des cellules en Europe.

■ Ces deux guides ont également été publiés aux formats PDF et eBook, fournis gratuitement aux acheteurs de la version imprimée.

■ Enfin, la publication *Newsletter Transplant 2013*, le recueil des données internationales sur le don et la transplantation d'organes pour l'année 2012, a été publiée.

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ L'EDQM a participé, en qualité d'observateur, à la Réunion des Autorités compétentes de l'Union européenne en matière d'organes (mars et septembre 2013) et à la Réunion des Autorités compétentes de l'Union européenne en matière de tissus et de cellules (juin et décembre 2013), à Bruxelles (Belgique). L'EDQM a été invitée à participer à une conférence de presse organisée par la Commission européenne sur la transplantation et le don de sang, en juin 2013, à Madrid (*voir aussi page 32*).



■ En février 2013, l'EDQM a assisté à la Conférence finale du projet SoHO V&S, financé par l'UE, à Selsdon Park, Surrey (Royaume-Uni) et, en octobre, à la réunion intermédiaire d'un autre projet financé par l'UE, le projet ACCORD, à Madrid (Espagne).

■ En avril 2013, l'EDQM a assisté à la réunion anniversaire de la Déclaration d'Istanbul, à Doha (Qatar).

■ En juillet 2013, les représentants du Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est (SEEHN, *South Eastern European Health Network*), du Réseau méditerranéen (RM), de la Commission européenne et de l'EDQM/ Conseil de l'Europe se sont réunis à Zagreb (Croatie) pour examiner les moyens possibles de collaboration et les possibles chevauchements entre les différentes initiatives, en vue de développer et optimiser les systèmes de transplantation dans les pays où la fréquence des dons est faible ou nulle.

■ Au cours d'une visite de site en Ukraine, en octobre 2013, des réunions ont été organisées avec des représentants du Ministère de la Santé, avec le personnel responsable de l'Agence nationale de transplantation et avec les directeurs et médecins de plusieurs hôpitaux dans lesquels pourraient potentiellement être établis des programmes de don et de transplantation.

■ En décembre 2013, l'EDQM a assisté à la réunion du Groupe d'experts sur la traite des personnes à des fins de prélèvement d'organes organisée par l'ONU DC à Vienne (Autriche).

■ Courant 2013, l'EDQM a été invitée à participer et à donner des présentations lors des congrès annuels respectifs du Groupe européen pour la transfusion sanguine et la greffe de moelle osseuse (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) à Londres (Royaume-Uni), de la Société européenne de transplantation d'organes (ESOT, *European Society for Organ Transplantation*) à Vienne (Autriche) et de l'Association européenne des banques de tissus (EATB, *European Association of Tissue Banks*) à Bruxelles (Belgique).

## Événements

■ Lancée en 1998, la Journée Européenne du Don d'Organes et de la Greffe (EODD) est une initiative du Conseil de l'Europe destinée à promouvoir le don d'organes et les transplantations dans ses États membres. C'est aussi l'occasion de rendre hommage à tous les donateurs d'organes et à leurs familles, et de remercier les professionnels de la transplantation dans toute l'Europe pour leur travail acharné qui contribue à sauver des vies et à améliorer la qualité de vie de nombreuses personnes. Chaque année, un État membre différent est choisi pour accueillir l'événement : la Belgique était l'hôte de la 15<sup>e</sup> EODD.

## PRODUITS ET SOINS PHARMACEUTIQUES

### Utilisation optimale des produits pharmaceutiques en vue d'améliorer la qualité de vie des patients

Le Service Public Fédéral belge « Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement » a accueilli la journée de célébration le 12 octobre, l'événement principal se déroulant à Bruxelles. La capitale et tout le pays ont été le théâtre de plusieurs manifestations : le célèbre Manneken Pis était notamment vêtu d'une nouvelle tenue couverte des messages de la EODD et un concert était organisé en la Cathédrale Saints-Michel-et-Gudule, en présence de la Princesse Astrid de Belgique. Outre les principales manifestations à Bruxelles, plusieurs autres célébrations se sont déroulées simultanément à travers les États membres du Conseil de l'Europe.

L'EDQM a également participé activement à la promotion de la Journée, en produisant plusieurs bandes-annonces diffusées sur les médias sociaux Twitter, Facebook et YouTube. L'EDQM a en outre développé une carte interactive proposant des liens vers les sites web européens consacrés au don et à la transplantation d'organes.

La campagne a dans son ensemble été un grand succès et a bénéficié d'une bonne couverture médiatique via la télévision, la radio et la presse écrite. Cette campagne européenne a attiré l'attention dans le monde entier, avec des articles de presse publiés dans des pays aussi lointains que la Nouvelle-Zélande et l'Australie.

#### Ateliers

En octobre 2013, l'EDQM a donné une présentation sur la EODD à l'occasion du quatrième atelier à l'intention des journalistes sur « *le don et la transplantation d'organes* ». L'atelier était organisé à Bruxelles (Belgique) par la DG SANCO de la Commission européenne.

Malgré d'innombrables campagnes médiatiques, la fréquence des dons d'organes varie considérablement en Europe, et seuls quelques pays parviennent à augmenter leur nombre de donneurs de manière significative. Cet atelier pour les médias avait deux objectifs : le premier, plus général, était de donner aux journalistes un aperçu de la situation et des lois et règlements les plus remarquables du système en vigueur, le second était de discuter du rôle et de l'impact des médias dans ce domaine (par exemple, la communication en matière de santé, la gestion de la publicité négative et le rôle croissant des médias sociaux). Le programme comprenait également les témoignages de personnes ayant bénéficié d'une transplantation et de leurs familles, personnes dont les sentiments et les expériences sont au cœur du sujet.

Les autorités publiques, ainsi que les fabricants et les distributeurs, consacrent des ressources considérables à la qualité, la sûreté et l'efficacité des médicaments. Cependant, le bon usage, en toute sécurité, d'un médicament est tout aussi important pour qu'une médication produise un résultat optimal sur un patient donné. Le concept des soins pharmaceutiques s'entend comme un concept de qualité et une méthode de travail visant la délivrance responsable d'un traitement pharmaceutique dans le but d'obtenir des résultats précis qui améliorent la qualité de vie du patient (voir la définition de Hepler et Strand<sup>8</sup>).

Les activités relatives aux pratiques pharmaceutiques sont conduites par des comités d'experts travaillant sous l'égide du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH). Elles ont pour objectif le développement et la promotion de bonnes pratiques de prise en charge pharmaceutique et la classification des médicaments en fonction de leur mode de délivrance (avec ou sans prescription).

#### Quelques faits et chiffres

Le Comité d'experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC) a élaboré des indicateurs scientifiques supplémentaires pour mesurer la qualité des soins pharmaceutiques en Europe.



Sur la base de travaux antérieurs, des protocoles d'essai détaillés ont été élaborés en 2013 dans des domaines où l'évaluation de la qualité est d'une importance capitale pour la qualité des soins pharmaceutiques en Europe :

- ▶ respect des lignes directrices de pratique clinique convenues au plan national pour les antibiotiques ;
- ▶ lors de traitements antibiotiques et anti-coagulants, surveillance de l'innocuité des plans thérapeutiques et des médicaments par le prescripteur et le pharmacien en reliant les informations liées au traitement et au dossier médical du patient ;

8. Hepler, D.D. & Strand, L.M, *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*, Am J Hosp Pharm. 1990 Mar; 47(3):533-43.

- ▶ consultations patient-pharmacien structurées (traitement médical à long terme, patients nécessitant plus de médicaments et souffrant de plusieurs maladies en même temps) via « *My CheckList* »;
- ▶ mise en œuvre de la philosophie et des méthodes de travail associées au concept des soins pharmaceutiques en Europe.

■ Les résultats de ces études lancées en 2013 sont prévus pour 2014. Ces indicateurs couvrent la prestation d'actes ou de services par les professionnels de santé comme les médecins, les pharmaciens et les infirmiers, et sont axés sur les résultats et sur le patient. Les informations provenant des indicateurs seront d'une utilité pratique en matière de normalisation pour les décideurs et les associations professionnelles.

## Orientations et politiques générales

■ Les médicaments issus de processus industriels n'étant pas toujours adaptés aux besoins des patients, la préparation de médicaments en pharmacie reste une pratique importante.

■ Le CD-P-PH a approuvé un projet visant à définir des critères d'élaboration, de réévaluation et de maintien à jour d'un formulaire pédiatrique et il a créé un groupe d'experts ad hoc chargé d'élaborer des lignes directrices sur ces critères. Ces lignes directrices sont destinées à servir de base à un futur « formulaire européen harmonisé des formulations pédiatriques », établi grâce à une coopération entre la Commission européenne de Pharmacopée et le CD-P-PH à partir des formulations nationales existantes.

■ En vue de promouvoir la Résolution CM/ResAP(2011)1 rédigée par le Comité d'experts CD-P-PH/PC, adoptée par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe et portant sur « *les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient* », les éléments clés de directives spécifiques ont été élaborés en 2013 dans les domaines suivants :

- ▶ la délivrance au patient, par une machine, d'un récipient ou d'un sachet renfermant les médicaments nécessaires pour assurer un traitement sur une durée donnée (systèmes de délivrance automatisée). Les directives faciliteront les bonnes pratiques en la matière pour que la délivrance automatisée tienne compte, le cas échéant, du type de patient, de ses besoins cliniques spécifiques et des soins de soutien à sa disposition, en fonction du type de médicament et de l'environnement thérapeutique;

- ▶ des normes générales de qualité et de sécurité pour obtenir des médicaments en concentration voulue pour l'administration, par l'ajout de liquide (reconstitution).

■ Le Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance (CD-P-PH/PHO) établit et promeut de bonnes pratiques de classification. Ses travaux sont axés sur la sécurité des patients et l'accessibilité des médicaments en Europe. Il émet chaque année des recommandations à l'intention des autorités de santé sur la classification des médicaments en fonction de leur mode de délivrance (avec ou sans prescription) qui n'est pas harmonisée en Europe.

## Publications, bases de données, internet

■ La mise à jour annuelle des recommandations de classification pour 2013 a été menée à bien; elle est disponible sur le site de l'EDQM. En outre, la révision de la classification des médicaments pour le traitement des infections de la peau et autres maladies affectant la peau a été finalisée en 2013 et sera publiée en 2014 sur le site de l'EDQM.

■ Tout au long de l'année 2013, la base de données MELCLASS a été mise à jour. Publiée sur le web ([www.edqm.eu/melclass](http://www.edqm.eu/melclass)), cette base de données présente le statut de la classification des médicaments dans les États membres.

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ En 2013, les associations concernées, comme l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP), la Fédération internationale des pharmaciens (FIP) et le Forum EuroPharm ont apporté une contribution scientifique, axée sur la santé publique, aux travaux sur les indicateurs et sur la reconstitution. Une réunion avec l'Association européenne de l'industrie des médicaments d'automédication (AESGP) s'est tenue pour discuter des avancées en matière de classification des médicaments.

## Événements

■ Le projet d'indicateurs de qualité pour les soins pharmaceutiques a été présenté en août 2013, à Dublin (Irlande), lors du Symposium à l'intention des hauts responsables des politiques pharmaceutiques intitulé « *Achieving Responsible Use of Medicines – Real Patients, Real Policy, What Really Works ?* ». Il est prévu de renforcer la volonté politique de développer des indicateurs des soins pharmaceutiques.

## ACTIVITÉS ANTI-CONTREFAÇON

### Lutter contre la criminalité pour protéger la santé publique

■ Au cours de l'année 2013, l'EDQM a continué à développer sa stratégie globale de lutte contre la contrefaçon à différents niveaux. Cette lutte est essentielle pour veiller à ce que la mission de santé publique de l'EDQM dans le domaine de la qualité des médicaments et des soins de santé ne soit pas compromise par des criminels et des professionnels sans scrupules, qu'ils opèrent dans des zones non réglementées ou dans la chaîne légale d'approvisionnement.

### Programmes et projets ciblés

#### MEDICRIME : gestion et prévention des risques

■ La santé publique doit être protégée contre les médicaments falsifiés/contrefaits et les infractions similaires qui la menacent. Ces infractions constituent en premier lieu une menace majeure pour les patients – particulièrement vulnérables – et compromettent également l'intégrité des systèmes de santé, la sécurité publique et le bien-être des populations.

■ Le Comité Directeur (CD-P-PH) et le Comité d'experts sur la réduction des risques pour la santé publique posés par la contrefaçon de médicaments et la criminalité connexe (CD-P-PH/CMED) travaillent continuellement au développement et à la promotion de bonnes pratiques en matière de protection de la santé publique contre les médicaments contrefaits et autres médicaments illégaux. Leur programme de travail comprend des stratégies de prévention multisectorielle et de gestion des risques, une aide à la mise en œuvre de législations pertinentes, des transferts de savoir-faire, des propositions de politiques spécifiques et des outils pratiques. La Convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe offre aux États un cadre juridique efficace pour prévenir et combattre la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires. Elle introduit des normes communes pour une législation efficace, pour la prévention, pour la poursuite en justice des délinquants et pour la protection des victimes. Impliqués dès le départ dans le processus de développement et l'adoption de la Convention, le CD-P-PH et le CD-P-PH/CMED ont contribué de manière significative à la promotion de la signature et de la ratification de la Convention MEDICRIME en 2013. En décembre 2013, les États signataires de la Convention MEDICRIME sont au nombre de 23, dont trois non européens. Deux pays européens ont juridiquement transcrit (« ratifié ») la Convention dans leur législation nationale.

■ En 2013, le CD-P-PH/CMED a contribué à l'élaboration d'une base de données (nommée « KnowX ») contenant des données complètes sur des dossiers de médicrime dont l'enquête est close. KnowX est destiné à héberger des données chimiques analytiques ainsi que des informations sur la gestion et la prévention des risques dans des affaires passées de médicrime. Le développement de cette base profite donc de la coopération avec le groupe de travail OMCL sur les médicaments contrefaits (*voir aussi page 23*). Outre sa valeur pour les OMCL, la base de données permettra d'accélérer l'action des autorités de santé et des organes de répression sur des cas de médicaments suspects et de soutenir les États signataires de la Convention MEDICRIME en termes de surveillance des tendances et de suivi. La base KnowX sera opérationnelle en 2014.

Le concept d'un réseau de points de contact unique (PCU) pour le médicrime, basé sur le modèle du Conseil de l'Europe et inspiré par les dispositions spécifiques de la Convention, a rencontré un solide soutien les 22-23 mai 2013 à Séoul (Corée), lors d'un atelier destiné aux autorités et aux parties concernées dans la zone géographique de l'APEC (*Asia-Pacific Economic Cooperation*), dans le cadre de l'APEC Life Science Innovation Forum (LSIF). La porte a ainsi été ouverte à une meilleure coopération internationale entre les États au niveau international, et preuve a été faite de l'utilité et de l'acceptation du modèle. L'EDQM a élaboré le concept en vue de soutenir une approche harmonisée du travail en réseau entre les points de contact unique dans la région APEC ; un tiers des membres de l'APEC disposent du statut d'observateur auprès du Conseil de l'Europe ou de la Commission européenne de Pharmacopée.

■ En 2013, une étude pilote visant à évaluer une approche de dépistage des dommages sanitaires causés par le médicrime a été réalisée auprès des établissements de santé de cinq pays, sur quatre cents patients.





## eTACT : service anti- contrefaçon de traçabilité des médicaments

■ Dans le cadre de sa stratégie globale de lutte contre la contrefaçon, le Conseil de l'Europe et l'EDQM ont en outre développé un projet de service anti-contrefaçon de traçabilité des médicaments. Le service eTACT vise à fournir un système qui puisse être utilisé par les autorités et par tous les intervenants (fabricants, distributeurs, professionnels de santé et patients) sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement du médicament, au sein des 37 États membres de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne et au-delà.

■ Le service eTACT aidera à lutter contre la contrefaçon en adoptant une approche harmonisée dans l'ensemble des pays participants. Il s'agira d'un système flexible qui améliorera le contrôle de la chaîne d'approvisionnement.

■ La possibilité offerte aux patients de vérifier l'authenticité de leurs médicaments est une caractéristique unique du projet de l'EDQM qui contribuera de manière significative à renforcer la confiance du public envers la chaîne légale d'approvisionnement, quel que soit le circuit de distribution. La gouvernance publique d'un tel système est essentielle pour assurer un développement approprié et efficace du projet, en coordination avec les autorités de réglementation, et prévenir toute utilisation abusive des données.

■ En 2013, les commentaires recueillis partout en Europe à l'occasion des ateliers eTACT ont été inclus dans le document « *Contraintes métier et exigences client* » du service eTACT, afin de préparer son intégration en souplesse dans le futur paysage mondial de la traçabilité pharmaceutique, intégration qui sera également assurée par l'utilisation de normes d'interopérabilité mondialement reconnues. Une interface avec les initiatives nationales, communautaires, européennes et mondiales dans ce domaine sera essentielle au déploiement de systèmes rentables dans les chaînes légales d'approvisionnement des médicaments au cours des années à venir. Les autorités des États membres de la Ph. Eur., les associations de patients et les opérateurs de la chaîne d'approvisionnement ont en outre discuté au cours de l'année 2013 de la gouvernance du futur service eTACT.

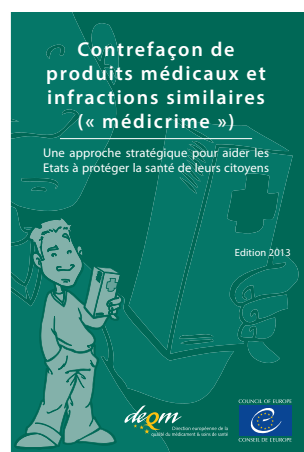
### Le programme « **Fingerprint** »

■ Après une première phase axée sur des méthodes spécifiques applicables à des sources spécifiques de substances actives (API) présentant un risque de contrefaçon, le projet a été réorienté pour fonder la sélection des API à cibler sur une analyse des risques effectuée par les Laboratoires officiels de contrôle des médicaments (*voir aussi page 22*). Une

étude pilote de surveillance du marché (MSS) a été réalisée en 2013 sur des groupes d'API sélectionnés (antibiotiques macrolides et statines). L'accent a été mis initialement sur l'essai des solvants résiduels par CPG-SM, en gardant la porte ouverte à de possibles essais supplémentaires effectués ultérieurement. L'objectif est de déterminer l'authenticité d'un même API à partir de différentes sources et d'être en mesure de les distinguer. L'introduction de méthodes chimométriques sera nécessaire et les discussions scientifiques sur la question se sont intensifiées entre les OMCL, dans le cadre du projet. Une étroite collaboration et un partage du travail seront nécessaires. L'éventuelle nécessité d'une formation spécifique a également été abordée.

### Publications, bases de données, internet

■ Le livret de 76 pages intitulé « *Contrefaçon de produits médicaux et infractions similaires (médicrime) : une approche stratégique pour aider les États à protéger la santé de leurs citoyens* » a été publié en anglais et en français. Il présente les approches d'une coopération entre les autorités et les acteurs de la fabrication et de la distribution des produits médicaux, et tient compte de recherches antérieures portant sur la coopération et des actions spécifiques pour les autorités.



### Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ Le Secrétariat et les délégations du Comité d'Experts CD-P-PH/CMED ont assuré la promotion de la Convention MEDICRIME et des activités connexes lors d'un événement organisé par l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) en février 2013. Ils ont également apporté leur contribution à un séminaire de formation à l'intention des autorités de santé et des organes répressifs compétents en Asie, organisé en avril 2013 par les autorités de santé de Singapour, dans le cadre de l'APEC.



■ En suivi du séminaire, l'EDQM a contribué de manière significative au projet de l'APEC sur l'intégrité des produits médicaux et la sécurité de la chaîne d'approvisionnement dans le monde, en dirigeant le Groupe de travail sur les Points de contact unique (PCU) mentionnés précédemment et en contribuant au Groupe de travail sur les systèmes de traçage.

■ L'équipe du projet eTACT a rencontré des fabricants de systèmes de point de vente (SPV) pour pharmacies lors d'un atelier technique à Strasbourg (France), en mars 2013. L'atelier avait pour but d'affiner les processus et contraintes opérationnels spécifiques des SPV qui devront être interfacés avec les futurs systèmes de traçabilité déployés sur la chaîne légale d'approvisionnement, et en particulier au niveau de la pharmacie. L'atelier était basé sur le système de démonstration eTACT actuellement utilisé par l'EDQM pour tester les fonctionnalités du futur système eTACT. Les observations recueillies au cours de l'atelier ont permis à l'EDQM d'accroître la flexibilité et l'interopérabilité du futur système eTACT.

## Événements

■ En octobre 2013, en coopération avec la Division du droit pénal de la Direction générale des droits de l'Homme et de l'État de Droit, l'EDQM a organisé dans ses locaux strasbourgeois une conférence internationale intitulée « *Contrefaçon de produits médicaux et infractions similaires : comment protéger la santé publique et combattre cette criminalité au niveau mondial ?* ». Pour la première fois, 70 hauts fonctionnaires des autorités de santé et des organes répressifs d'Afrique, d'Asie, d'Amérique et d'Europe ont discuté ensemble des meilleures approches à adopter pour lutter contre le médicrime, et notamment des pistes de collaboration future dans les domaines de la santé publique et les domaines juridiques afin que la Convention MEDICRIME puisse être ratifiée par le plus grand nombre possible de pays dans le monde.

■ Le programme de la conférence était spécialement conçu pour les États observateurs auprès du Conseil de l'Europe et de la Commission européenne de Pharmacopée, en mettant l'accent sur les questions pratiques entourant la mise en œuvre de la Convention, les différents systèmes juridiques et procédures existants et les leçons apprises des États ayant déjà signé ou ratifié la Convention. Outre les nombreuses opportunités de dialogue et de création de réseaux, la conférence a fourni une plate-forme idéale pour le développement des relations entre les États participants. Le CD-P-PH et le CD-P-PH/CMED ont contribué de manière significative au programme et aux conclusions de cette conférence.

■ Cet événement de deux jours comprenait également une conférence de presse pour informer les médias du statut de la Convention et du rôle de l'EDQM dans la lutte contre la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires.

■ L'EDQM a été invitée à participer aux 5<sup>e</sup> Journées Médicales Guinée - Région Rhône-Alpes, en mai 2013, à Conakry (Guinée). La réunion était organisée par le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique, la Faculté de Médecine, Pharmacie et Odontostomatologie et France-Guinée Coopération. L'objectif était de sensibiliser à la Convention MEDICRIME et de mieux la faire comprendre.

■ Dans le cadre de la plate-forme de formation soutenue par le CD-P-PH/CMED et destinée aux fonctionnaires des services des douanes, de la police et de santé pour lutter contre le médicrime, l'EDQM a organisé :

- ▶ une session de formation régionale pour les fonctionnaires de l'Estonie, de la Finlande, de la Lituanie, de la Lettonie, de la Fédération de Russie et de la Suède, en mai 2013, en collaboration avec l'Inspection lettone de la Santé ;
- ▶ une session de formation régionale pour les fonctionnaires de l'Angola, de la République démocratique du Congo, de la République du Congo et de la Zambie, en novembre 2013, conjointement avec le Ministère de la Santé, Direction de la Pharmacie et du Médicament, de la République démocratique du Congo. Il s'agissait de la première session de formation des Points de contact unique (PCU) en vertu de la Convention MEDICRIME en dehors de l'Europe.

■ Enfin, une conférence régionale a été organisée en novembre 2013 avec la Division du droit pénal de la Direction générale des droits de l'Homme et de l'État de Droit (DGI) du Conseil de l'Europe. Elle s'est déroulée à Madrid, l'Espagne étant, avec l'Ukraine, l'un des deux pays ayant ratifié la Convention MEDICRIME. Ouverte en présence des ministres espagnols de la Justice et de la Santé, la Conférence avait pour objectif de promouvoir la mise en œuvre pratique de la Convention. Les participants comprenaient des fonctionnaires responsables de l'élaboration des politiques, des représentants des autorités judiciaires, sanitaires et policières, notamment les ministres espagnols de la Justice et de la Santé, ainsi que des procureurs d'État, des responsables des services de police et de douane, des responsables d'agences du médicament et des membres d'organisations et institutions internationales et européennes pertinentes. Au total, 14 pays étaient représentés.

### Protection de la santé du consommateur

■ Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009, l'EDQM a intégré à ses activités le renforcement de la protection sanitaire des consommateurs en Europe. Ses travaux dans ce domaine portent notamment sur la bonne utilisation des cosmétiques et sur les matériaux (d'emballage ou autre) en contact avec les aliments.

■ Le programme de travail est établi par le Comité de protection sanitaire du consommateur (CD-P-SC, Comité directeur), qui se compose de représentants de ministères nationaux de la santé. Plus de 200 experts provenant de 34 États membres et 3 observateurs auprès de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne suivent les travaux ou y contribuent activement. La Commission européenne (DG SANCO), son Centre commun de recherche (CCR) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments ont la possibilité d'envoyer des représentants aux réunions du Comité et de ses groupes d'experts subordonnés.

■ Dans le domaine des cosmétiques, les travaux sont principalement axés sur le nouveau réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL). À ce jour, plus de 30 laboratoires officiels participent aux activités régulières du réseau, parmi lesquels figurent des laboratoires de 16 États membres de l'Union européenne. En ce qui concerne les emballages alimentaires, les exigences de qualité et de sécurité relatives aux matériaux non plastiques sont en cours d'harmonisation et des méthodes d'essai sont élaborées et actualisées.

■ Deux comités d'experts subordonnés sont chargés de mettre en œuvre les travaux définis par le CD-P-SC : le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS) et le Comité d'Experts sur les emballages alimentaires (P-SC-EMB).

### Contrôle des cosmétiques

■ Le réseau européen des OCCL nationaux, composé de membres volontaires, a été mis en place en 2010 pour mettre en commun compétences et ressources et pour améliorer le management de la qualité dans chaque laboratoire, conformément aux normes internationales. Sous l'égide de l'EDQM, des études analytiques collaboratives et des réunions d'experts sont organisées, auxquelles participent plus de 30 laboratoires de contrôle. La longue expérience acquise avec le réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) a constitué un atout dans la phase de démarrage. Le réseau OCCL a établi des contacts étroits avec la DG SANCO et le Centre commun de recherche.



■ La tâche principale d'un OCCL est la vérification de la qualité des produits sur le marché. Dans le cadre d'une étude de surveillance du marché (MSS) lancée en 2011 (qui sera finalisée en 2014), plusieurs pays ont prélevé des échantillons de produits cosmétiques décoratifs (maquillage, ombres à paupières, eye-liner, brillant à lèvres, etc.) pour en mesurer la teneur en certains métaux pouvant donner lieu à des problèmes de santé : l'antimoine, le cadmium, le chrome, le plomb, le mercure et le nickel. Même si la présence à l'état de traces de certains de ces métaux peut être inévitable pour des raisons techniques, il n'est pas fixé de limites maximales acceptables dans la plupart des pays. Les résultats de cette étude permettront d'établir des valeurs de référence communes pouvant servir aux autorités de surveillance.

■ La qualité des produits cosmétiques destinés à être utilisés sur ou par des enfants, et leur conformité aux réglementations de l'UE, ont été testées dans une MSS commencée en 2012 (qui sera finalisée en 2014). La conformité aux réglementations européennes ou nationales pertinentes de shampoings, pommades, lotions pour le bain et de plusieurs autres types de produits sera contrôlée.

■ Pour vérifier la performance des laboratoires dans le contrôle d'ingrédients cosmétiques spécifiques et veiller à ce que les résultats des essais soient comparables en Europe, des programmes d'essais d'aptitude (PTS) sont réalisés. En 2013, la gamme de produits impliqués dans ces essais comprenait des parfums et des teintures capillaires. Les quantités de *substances allergènes* (limitées par la réglementation européenne) et de *phtalates* (interdits) ont été déterminées dans les parfums, tandis que les teintures capillaires ont été contrôlées pour déterminer la teneur de l'ingrédient cosmétique *p-phénylènediamine* (réglementé).

## Cosmétiques pour les enfants de moins de trois ans

■ La question des restrictions applicables aux produits cosmétiques destinés à être utilisés sur des enfants jusqu'à l'âge de trois ans est traitée par la Résolution CM/AP (2012) 1 du Conseil de l'Europe, adoptée et publiée en 2012 (« *Safe Cosmetics for Young Children* », 1<sup>re</sup> édition).

■ Une version espagnole est désormais disponible, mise en ligne par l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

## Tatouages et maquillages permanents

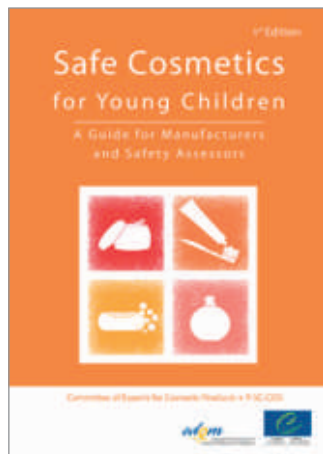
■ Pour mettre en œuvre les recommandations de la Résolution AP (2008) 1 du Conseil de l'Europe sur les tatouages et les maquillages permanents, la compilation des exigences de sécurité et de documentation relatives aux tatouages et aux maquillages permanents est en préparation. Ce document devrait également être finalisé et publié en 2014.

## Matériaux d'emballage et articles pour contact alimentaire

■ La Résolution CM/Res(2013)9 « *relative aux métaux et alliages constitutifs des matériaux ou objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires* » a été adoptée en juin 2013. Elle a été publiée avec des exigences de qualité de matériaux comme le papier d'aluminium, les ustensiles de cuisine, les machines à café, etc. pour lesquels il n'existe aucune réglementation spécifique de l'UE. Les États membres du Conseil de l'Europe ont convenu de limites de migration spécifiques (LMS) pour les ions métalliques libérés par les matériaux en contact avec les denrées alimentaires et transférés aux aliments par les emballages ou récipients.

■ Par exemple, la limite maximale recommandée pour l'aluminium est de 5 mg/kg, de 0,14 mg/kg pour le nickel et de 0,010 mg/kg pour le plomb (concentration mesurées dans les aliments ou les simulants alimentaires). Des instructions détaillées quant au mode de réalisation des essais en laboratoire sont décrits dans le nouveau guide technique. Des mesures transitoires ont été recommandées aux autorités nationales de sécurité alimentaire.

■ En outre, le Comité d'experts P-SC-EMB a décidé de passer en revue les résolutions existantes et les documents techniques élaborés sous l'Accord partiel du Conseil de l'Europe dans le domaine social et de la santé publique (dissous le 31 décembre 2008). Ce travail, réparti entre plusieurs rapporteurs chargés de préparer des projets de dispositions sur des matériaux comme le liège, les résines échangeuses d'ions ou le papier et le carton, se poursuivra en 2014.



# Liste des comités coordonnés par l'EDQM

## La Commission européenne de Pharmacopée

■ La Commission a été créée en 1964 en application de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne. Suite à la ratification de la Convention par l'Ukraine en décembre 2012, elle se compose désormais de 38 parties signataires de la Convention (37 États et l'Union européenne). Les 26 observateurs, originaires du monde entier, démontrent l'importance des travaux de la Commission européenne de Pharmacopée au niveau international. La Commission décide du programme de travail et adopte les normes de qualité pour les médicaments et leurs composants sur les territoires des États membres. Dix-neuf groupes d'experts permanents et 54 groupes de travail « ad hoc » mis en place par la Commission mènent à bien le programme de travail de la Ph. Eur. À la fin de l'année 2013, 2 240 normes de qualité et 346 textes généraux, comprenant notamment des méthodes d'analyse, ont ainsi été élaborés, adoptés et mis en application. L'actualisation continue de ces textes permet de les maintenir à jour des progrès scientifiques et techniques en matière de production et de contrôle qualité. La Pharmacopée Européenne, actuellement publiée dans sa 8<sup>e</sup> édition, joue un rôle essentiel pour la protection de la santé publique. Elle est élaborée à l'usage des professionnels du monde du médicament, pour lesquels elle constitue une référence constante.

## Comité directeur du Programme de standardisation biologique (PSB)

■ Le PSB travaille à la normalisation des méthodes et outils relatifs au contrôle de la qualité des produits biologiques, en établissant des étalons de référence et en validant de nouvelles méthodes, en particulier celles inspirées par le concept dit des « 3R » (*Replacement, Reduction, Refinement*) en matière d'essais sur animaux. Ses activités sont encadrées par le Comité directeur du PSB.

## Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), comités consultatifs

■ Environ 35 pays participent depuis 1994 aux activités du réseau des OMCL. Ces activités sont co-financées par la Commission européenne et coordonnées par l'EDQM. Le rôle de ce réseau est de s'assurer de la constance de la qualité des médicaments mis sur les différents marchés nationaux et de contribuer à la reconnaissance mutuelle des contrôles de qualité effectués sur les médicaments par les États membres. Les décisions importantes sont prises lors des assemblées plénières annuelles du réseau. Les comités consultatifs préparent le programme de travail annuel et veillent à sa mise en œuvre. Il existe deux niveaux de collaboration au sein du réseau :

- ▶ les activités d'intérêt général impliquant tous les États signataires de la Convention et États observateurs. Ces activités générales couvrent les travaux relatifs aux systèmes de management de la qualité, comme les audits et les essais d'aptitude (PTS, *Proficiency Testing Studies*), ainsi que les études de surveillance du marché (MSS, *Market Surveillance Studies*). Elles sont préparées et suivies par le Comité consultatif du réseau général des OMCL (AdGEON) ;
- ▶ les activités restreintes aux pays de l'Union Européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE) ; elles concernent les produits faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché centralisée (CAP, *Centrally Authorised Products*), les produits autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée (PRM/PDC) et le système officiel de libération des lots par les autorités de contrôle (OCABR) en vigueur pour les produits biologiques (humains et vétérinaires). La Suisse est également partie prenante de cette dernière activité. Pour les activités CAP et OCABR, des groupes consultatifs veillent entre deux réunions annuelles à la continuité du fonctionnement de chacun des réseaux spécifiques.

■ Les autorités européennes et nationales sont impliquées dans ces activités. Le réseau des OMCL participe également à des enquêtes sur les médicaments frauduleux.

## **Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur., Comité directeur**

---

■ Les activités en rapport avec la certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. sont pilotées par un Comité Directeur et deux Comités techniques consultatifs (CTC). Le Comité Directeur est composé de représentants des autorités d'enregistrement et d'inspection. Il prend des décisions de politique générale, examine et commente les questions soulevées par les CTC, adopte les *guidelines* et le programme d'inspection et coordonne les questions entre les parties représentées. Il est en outre chargé de désigner les assesseurs ainsi que les membres des CTC et leurs présidents.

■ Un réseau de quelque 80 assesseurs et 30 inspecteurs nationaux participe aux travaux liés à l'évaluation des dossiers Qualité des substances actives et à l'inspection des sites de fabrication.

## **Comité européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS)**

---

■ Depuis 2007, l'EDQM assure le secrétariat scientifique des activités du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transfusion sanguine, la Commission européenne co-finançant un certain nombre d'activités.

■ Ce Comité supervise les travaux d'un certain nombre de groupes de travail et de projets individuels, par exemple, la base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares, le management des donneurs de sang, l'élaboration du Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins par un groupe de travail ad hoc.

## **Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO)**

---

■ Ce Comité met l'accent sur l'élaboration et la promotion du principe de non commercialisation du don d'organes, les mesures de renforcement de la lutte contre le trafic d'organes et l'élaboration de normes éthiques exigeantes en matière de qualité et de sécurité dans le domaine de la transplantation d'organes. Les membres et observateurs de ce comité représentent 41 pays en Europe et au-delà. Il supervise les activités de plusieurs projets individuels couvrant des sujets comme le don de donneurs vivants, la transplantation pour les non résidents, les inscriptions multiples sur les listes d'attente de transplantation, les banques de sang de cordon autologue et la coopération entre États de la région de la Mer Noire en matière de transplantation.

## **Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH)**

---

■ Le Comité directeur supervise les programmes d'activités de plusieurs comités subordonnés:

- ▶ le Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance (CD-P-PH/PHO).
- ▶ le Comité d'experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC).
- ▶ le Comité d'experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la contrefaçon des médicaments et à la criminalité connexe (CD-P-PH/CMED).

## **Comité de protection de la santé des consommateurs (CD-P-SC)**

---

■ Le CD-P-SC est responsable de la gestion du programme de travail et de la prise de décisions dans les domaines des cosmétiques et de l'emballage alimentaire. Les autorités de santé des 31 pays européens signataires la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne peuvent contribuer aux travaux, ainsi que quatre observateurs (Arménie, Géorgie, Moldavie et Singapour).

■ Le Comité supervise deux groupes qui sont chargés de l'examen des aspects sanitaires et de l'évaluation des risques, et rédigent des rapports et des recommandations en matière d'approche réglementaire:

- ▶ le Comité d'Experts sur les emballages alimentaires (P-SC-EMB), qui dispose de groupes de travail consacrés aux essais de migration des métaux et alliages, aux papiers et cartons, et aux encres d'imprimerie;
- ▶ le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS), qui coordonne les travaux du réseau des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL). Les travaux de ce réseau sont principalement axés sur le management de la qualité, les méthodes d'analyse et la reconnaissance mutuelle. Des essais d'aptitude et des études de surveillance du marché sont organisées dans le but d'améliorer la qualité des produits cosmétiques sur le marché. À cette fin, le réseau OCCL interagit avec les autorités nationales de surveillance du marché, la Commission européenne (CE) et le Centre commun de recherche (CCR).

■ Outre les cosmétiques, le P-SC-COS dispose également d'un groupe de travail chargé des problèmes de santé liés aux tatouages et au maquillage permanent.

[www.coe.int](http://www.coe.int)

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent.

Sur ses 47 États membres, 28 sont aussi membres de l'Union européenne.

Tous les États membres du Conseil de l'Europe ont signé la Convention européenne des droits de l'homme, un traité visant à protéger les droits de l'homme, la démocratie et l'État de droit.

La Cour européenne des droits de l'homme contrôle la mise en œuvre de la Convention dans les États membres.