

# Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) Rapport annuel d'activité - 2000

L'activité de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament est présentée dans le cadre de ses deux principales missions à savoir :

- 1) la Pharmacopée Européenne, y compris la procédure de certification de conformité et les relations internationales,
- 2) le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCLs).

## I. LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

### Parties signataires et observateurs

Depuis l'adhésion de la Hongrie en juin 1999, la Convention de la Pharmacopée Européenne comporte 28 signataires : l'Union Européenne et les pays suivants : Autriche, Belgique, Bosnie Herzégovine, Croatie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Grand-Duché du Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Slovaquie, Slovaquie, Espagne, Suède, Suisse, « Ex République yougoslave de Macédoine », Turquie, Royaume-Uni.

Le nombre des observateurs s'est accru d'un nouvel Etat-membre suite à la demande de Malte, soit 18 observateurs : l'OMS, 9 Etats européens (Albanie, Bulgarie, Estonie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Roumanie, Ukraine) et 8 Etats non-européens (Algérie, Australie, Canada, Chine, Malaisie, Maroc, Tunisie, Syrie).

### Activités générales

En 2000, au cours de ses trois sessions annuelles de mars, juin et novembre, la Commission Européenne de Pharmacopée a adopté 264 monographies parmi lesquelles 175 étaient des révisions et 89 étaient nouvelles. 7 de ces monographies ont fait l'objet d'une mise en application rapide au cours de l'année. Elle a également adopté 33 textes et méthodes générales parmi lesquels 18 étaient des révisions et 15 étaient des nouveaux textes. L'un de ces chapitres a fait l'objet d'une mise en application rapide : 5.2.8 – Risque TSE. Au total, c'est donc 297 textes qui ont été adoptés (dont 193 révisés). Le nombre de monographies préparées par la procédure d'adaptation des monographies nationales ou la procédure III a diminué (20 en 2000 contre 29 en 1999). Le nombre de documents produits (nouveaux, révisés) est en légère augmentation (2 650 contre 2 436 en 1999). Les nouvelles

monographies se répartissent comme suit : 183 sur des produits inorganiques ou organiques, 9 sur des vaccins, 24 sur des produits biologiques, 28 sur des plantes ou préparations à base de plantes, 4 sur des formes pharmaceutiques, 4 sur des produits homéopathiques, 3 sur des préparations radiopharmaceutiques. Parmi les chapitres nouveaux, il faut en particulier souligner les chapitres suivants qui correspondent à des textes préparés et harmonisés avec l'USP et la Pharmacopée japonaise : essai des endotoxines bactériennes, essai des cendres sulfuriques, essai du volume extractible pour les préparations parentérales.

Les mises en application rapide ont porté sur des révisions urgentes telles que les monographies :

- sur les produits ayant un risque de transmission d'encéphalopathie spongiforme animale ;
- sur le chlorure de méthylthionine, pour améliorer la qualité des spécifications et étendre le champ d'application à l'usage parentéral ;
- sur le vaccin conjugué de l'haemophilus type B, suite à la mise à jour des exigences correspondantes de l'OMS et afin de limiter l'utilisation des animaux nécessaires pour garantir la qualité du vaccin ;
- sur le sulfate de magnésium heptahydraté, pour modifier la dénomination afin d'éviter des confusions entre les divers hydrates de ce produit.

Les réunions tenues en 2000 qui comprennent les trois sessions plénières de la Commission et les réunions préparatoires correspondantes, les réunions des groupes d'experts (51) et les réunions des groupes de travail *ad hoc* (6) représentent un total de 248 journées. Ce nombre tient compte des diverses réunions auxquelles ont participé des membres du Secrétariat : sessions du Comité Pharmaceutique (Bruxelles) pour les médicaments humains et vétérinaires ; réunions des différents groupes de travail du Comité des Spécialités Pharmaceutiques et du Comité des Médicaments Vétérinaires de l'EMEA (près d'une vingtaine, notamment pour les groupes de travail qualité, biotechnologie, immunologie vétérinaire, inspection, médicaments à base de plantes) ; rencontre avec le CEN. En outre, il convient d'y ajouter les réunions de groupes de discussion des pharmacopées pour l'Harmonisation Internationale avec le Japon et les Etats-Unis, les réunions préparatoires du groupe de travail qualité pour ICH5, les réunions des groupes de travail de VICH et celles relatives à l'organisation et à la participation de séminaires scientifiques et de congrès internationaux.

Les points suivants sont plus particulièrement à noter :

### Programme de révision pour la préparation de la 4<sup>e</sup> Edition

La Commission a continué son activité de révision des textes de la 3<sup>e</sup> Edition en les adaptant au fur et à mesure des possibilités à la nouvelle version du Guide Technique pour l'Elaboration des Monographies (publié en 2000) ainsi qu'au nouveau chapitre sur les méthodes de séparation. Par ailleurs, il est rappelé que le style des nouvelles monographies a été simplifié pour rendre la consultation de l'ouvrage plus facile et pour harmoniser la présentation des versions anglaise et française. Toutefois, il ne sera pas possible d'adapter au nouveau style l'ensemble des 1 500 monographies existantes de la 3<sup>e</sup> Edition pour la sortie de la 4<sup>e</sup> Edition prévue au début de l'été 2001. Les deux styles co-existeront donc pendant une période transitoire.

### Termes normalisés

La mise à jour des listes publiées en 1998 s'est poursuivie. Elles recouvrent les termes relatifs aux formes pharmaceutiques, aux voies d'administration et aux récepteurs pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Ces termes normalisés sont à utiliser dans le cas des autorisations de mise sur le marché pour le résumé des caractéristiques du produit (RCP) conformément à la note explicative 3/3593/31 du Comité des Spécialités Pharmaceutiques et à l'avis aux demandeurs révisé par la Commission Européenne de Pharmacopée. La version révisée publiée au début de l'année 2000 comprend une traduction dans 21 langues européennes. L'édition précédente contenait des traductions dans seize langues européennes : allemand, anglais, croate, danois, espagnol, finnois, français, grec, italien, néerlandais, norvégien, portugais, slovaque, slovène, suédois, turc. Ces listes ont été enrichies par l'ajout des traductions bulgare, hongroise, islandaise, polonaise et tchèque.

### Communication et relations publiques

La Commission Européenne de Pharmacopée a développé son activité de communication par l'organisation de congrès scientifiques ou de séminaires sur les sujets suivants :

— **Mycoplasma testing : Vers une nouvelle technique d'identification et de détection des souches, Paris (France), 13-14 mars 2000.** L'un des objectifs des débats a été l'utilisation de la technique dite de « PCR » (réaction de polymérase en chaîne). Des données ont été présentées pour montrer l'intérêt de la PCR soit seule, soit en tant que complément des méthodes utilisées actuellement (culture, coloration d'ADN). La méthode actuelle de la Pharmacopée Européenne, qui porte sur les techniques de culture et de coloration d'ADN, devra être complétée par addition de la PCR. Ceci permettra de revoir les prescriptions concernant les mycoplasmes dans les monographies sur les vaccins, avec des possibilités de simplifier et de raccourcir les essais. Le symposium, d'une importance capitale pour l'élaboration

d'une monographie européenne commune et pour une future approche harmonisée au niveau de VICH, a réuni 60 personnes venant de 14 pays (dont l'Australie, les Etats-Unis et le Japon). Par cette action, la DEQM souhaite à la fois continuer à faire progresser l'harmonisation internationale et contribuer à développer la libre circulation des médicaments à usage humain et vétérinaire tout en garantissant la santé publique.

- **Tetanus vaccines for human use, Strasbourg (France), 22-23 juin 2000 (réunion co-organisée avec l'OMS).** Il était important d'enquêter sur les récentes avancées en matière de contrôle de qualité des vaccins tétaniques et d'examiner les progrès effectués quant à la détermination de leur activité. Les modèles d'activité sérologique, faisant appel aux techniques ELISA et TOBI en constituaient le centre d'intérêt. L'utilité de ces méthodes, employées seules ou en parallèle avec les méthodes *in vivo* actuellement utilisées, a été démontrée sur la base des résultats présentés. En effet, le contrôle d'activité actuel préconisé par la Pharmacopée Européenne et l'OMS implique l'utilisation d'animaux pour le titrage, et une méthode de contrôle de routine des vaccins tétaniques plus acceptable a été longtemps recherchée. Des discussions se sont tenues sur la recherche d'approches communes, permettant de pratiquer sur ces vaccins, des contrôles de qualité faisant appel à des méthodes de substitution pour démontrer la régularité de la production des lots. Dans ce contexte, des questions concernant les étalons ont été abordées, et il a été fait part d'une approche harmonisée fondée sur les Unités Internationales d'activité biologique. Une proposition de projet décrivant une approche harmonisée utilisable dans le contrôle de la qualité des lots produits, dont les groupes d'experts appropriés seront saisis, a également été considérée.
- **Herbal Medicinal Products : Quality Evaluation - Contribution of the European Pharmacopoeia, Nice (France), 16-17 novembre 2000.** Le principal objectif du symposium consistait à rassembler des informations sur le futur déroulement des travaux relatifs à l'élaboration des monographies de la Pharmacopée Européenne. Ceci impliquait le partage de points de vue et d'expériences avec les principaux utilisateurs et de faire le point des connaissances actuelles sur la qualité des drogues végétales utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Après deux jours d'échanges d'informations et de discussions animées, quatre lignes directrices concernant l'avenir se dégagent :
  - la nécessité de poursuivre l'élaboration des monographies de la Pharmacopée Européenne relatives aux drogues végétales et aux extraits,
  - la normalisation de la terminologie,
  - le renforcement de la communication entre les différents partenaires,
  - l'amélioration de la transparence des monographies, leur adaptation, si nécessaire, aux besoins de tous les utilisateurs, notamment pour faciliter

l'évaluation des dossiers d'enregistrement et éviter la répétition des travaux.

Le succès de ce symposium témoigne du dynamisme de l'activité internationale dans le domaine de la qualité des médicaments, et souligne la coopération entre le Conseil de l'Europe et l'Union Européenne et la complémentarité des activités des deux organisations.

Par ailleurs, la DEQM a continué à développer son *site internet*, facilitant ainsi le contact avec ses utilisateurs, mettant régulièrement à leur disposition des informations sur les avis de la Commission, en particulier la liste des décisions prises à la suite de chacune de ses sessions de mars, juin et novembre à savoir : la liste des monographies et des substances de référence adoptées et les fiches de sécurité correspondantes, les principales décisions de politique générale. Peuvent également être consultées sur le site, les monographies nouvelles ou révisées *qui font l'objet d'une mise en application rapide*, la liste des emplois vacants dans la Direction, la liste des certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne et toutes les informations sur le fonctionnement de cette procédure de certification.

#### Mise à disposition de substances et préparations de référence

101 nouvelles substances (ou spectres) de référence chimiques ou biologiques ont été adoptées au cours de l'année portant à 1 297 le nombre de substances disponibles pour les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne. 24 d'entre elles ont nécessité l'organisation d'essais collaboratifs complexes pour déterminer la teneur des substances utilisées dans les dosages. En outre, 65 substances ont fait l'objet de remplacement et il a été procédé par le laboratoire de la Pharmacopée Européenne au monitoring régulier de 128 substances et au contrôle de qualité de la production de 347 lots. La distribution des substances de référence et préparations biologiques de référence aux utilisateurs a poursuivi son augmentation passant à 70 367 en 2000 (49 254 en 1999) tandis que les commandes correspondantes passaient de 8 717 à 10 571. A partir des produits vrac sélectionnés par la Commission Européenne de Pharmacopée pour servir de substances de référence, l'Unité de fabrication de la DEQM a préparé 347 lots (représentant plus de 63 000 flacons) et 13 lots par lyophilisation représentant 14 000 flacons.

#### Préparation et distribution d'échantillons

Au cours de l'année, 1 898 (1 639 en 1999) nouveaux échantillons ont été réceptionnés par la DEQM ; le nombre total d'échantillons en stock étant de 10 760. Près de 140 études ont été réalisées par le laboratoire de la Pharmacopée Européenne dans le but de comparer ou de vérifier les méthodes analytiques proposées pour les nouvelles monographies ou la révision de certaines d'entre elles à la demande des groupes d'experts de la Commission. Ceci a nécessité la préparation de 1 692 échantillons par l'unité de préparation, pour ces

études au laboratoire afin de vérifier la qualité des substances disponibles sur les marchés (substances multisources pour la procédure d'adaptation des monographies nationales) ou de vérifier la robustesse des propositions de monographies nationales proposées comme projets de monographies européennes. En outre, près de 5 781 échantillons ont été préparés pour distribution aux différents experts de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (pour l'élaboration des monographies et l'organisation d'essais collaboratifs, les études de contrôle des produits commercialisés, les projets d'études de standardisation biologique...).

#### Standardisation biologique

Le Programme de Standardisation Biologique (Division IV) continue de développer ses activités dans les trois axes suivants :

- établissement d'étalons européens communs, qui ont été disponibles en quantité suffisante pour que les Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments et les fabricants puissent les utiliser comme étalons de travail,
- établissement de méthodes de dosage validées et standardisées,
- validation des méthodes de remplacement permettant de réduire, raffiner ou remplacer l'utilisation d'animaux de laboratoire.

Les rapports détaillés des études effectuées seront publiés dans les numéros spéciaux de *Pharmeuropa Bio* (2 numéros par an). Des actions plus spécifiques ont été entreprises dans les domaines suivants :

- validation d'un essai d'immunogénicité pour le titrage d'activité du vaccin poliomyélitique inactivé (IPV),
- établissement de 3 PBR spécifiques des produits (types A, B, C) pour le vaccin de l'hépatite A,
- validation de méthodes sérologiques pour le titrage de l'activité du vaccin tétanique pour usage humain (Phase III),
- établissement de la PBR Lot 2 et du 3<sup>e</sup> Etalon International OMS du vaccin tétanique pour usage humain,
- établissement d'un immunosérum tétanique de cobaye PBR pour le titrage sérologique du vaccin tétanique pour usage humain,
- validation d'une méthode sérologique pour le titrage de l'activité du vaccin diphtérique,
- établissement d'un immunosérum de souris anti-*Bordetella pertussis* PBR pour le titrage sérologique du vaccin coquelucheux acellulaire,
- établissement d'une toxine coquelucheuse PBR pour l'essai d'absence de toxine résiduelle dans le vaccin coquelucheux acellulaire,
- établissement de la PBR Lot 2 du vaccin polio oral (OPV),

- établissement d'immunosérums de lapin et de cobaye PBR pour le titrage sérologique du vaccin tétanique pour usage vétérinaire,
- établissement d'un immunosérum anti-clostridien de lapin PBR pour le titrage sérologique de vaccins clostridiens pour usage vétérinaire,
- établissement d'un antigène de capture ELISA PBR pour le titrage sérologique du vaccin du rouget du porc,
- phase rapport pour les immunosérums PBR destinés au titrage de l'activité du vaccin de la grippe équine,
- établissement de la PBR Lot 3 du vaccin rabique pour usage vétérinaire,
- établissement de souches mycoplasmiques de référence PBR,
- établissement de la PBR Lot 3 du concentré de facteur VIII de coagulation humain,
- établissement de la PBR Lot 2 de l'immunoglobuline humaine,
- établissement d'un dosage par CLHP de l'interféron alfa-2.

Les études ont conduit notamment à l'adoption de :

- vaccin de l'hépatite A (3 préparations de référence spécifiques des produits),
- vaccin poliomyélitique oral, Lot 2,
- immunosérum tétanique de cobaye pour le titrage sérologique du vaccin tétanique pour usage humain,
- immunosérums tétaniques de lapin et de cobaye pour le titrage sérologique du vaccin tétanique pour usage vétérinaire,
- immunosérum de souris anti-*Bordetella pertussis* pour le titrage sérologique du vaccin coquelucheux acellulaire,
- immunosérum anti-clostridien de lapin pour le titrage sérologique de vaccins clostridiens pour usage vétérinaire,
- vaccin rabique pour usage vétérinaire, Lot 3.

### **Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne**

L'extension de la procédure aux produits ayant un risque de transmission d'encéphalopathie spongiforme animale (Résolution AP-CSP (99) 5 mise en application au 1<sup>er</sup> janvier 2000) s'est traduite par un doublement de l'activité du service.

421 nouvelles demandes ont été reçues (dont 230 demandes pour les produits TSE), 55 demandes de révision. 176 nouveaux certificats ont été donnés ou révisés (dont 139 pour les produits chimiques et 37 pour les produits TSE).

Au total, depuis l'ouverture de la procédure, 590 certificats ont été octroyés et 226 mises à jour effectuées.

### *Création d'un Comité Directeur*

La procédure de certification illustre la collaboration exemplaire des différents partenaires des groupes de travail du CSP, CMV, Commission Européenne de Pharmacopée qui, en consultation avec les industriels concernés (EFPIA, AESGP, CEFIC, FEDESA, EGEA, EAPPI, IPEC), ont développé des solutions pratiques permettant tout à la fois d'augmenter l'assurance de qualité sans alourdir les procédures administratives d'évaluation. Les autorités d'enregistrement se sont clairement prononcées sur leur préférence pour la procédure de certification lorsqu'il existe une monographie à la Pharmacopée Européenne (note explicative sur le résumé des exigences pour les substances actives et mise en application des Directives révisées 75/318/CEE et 81/852/CEE).

Afin de faciliter la règle des 3 « C » (coordination, coopération, concertation) qui caractérise la procédure, a été créé un Comité Directeur composé des Présidents de la Commission Européenne de Pharmacopée, du groupe de travail Qualité mixte du CSP/CMV, du groupe de travail Biotech du CSP et du groupe de travail Immunologique du CSV ainsi que des représentants de la Commission Européenne de l'EMEA et de la DEQM. Ce Comité Directeur s'est réuni à 4 reprises permettant d'assurer une cohérence de décision entre enregistrement, pharmacopée et certification.

A côté du Comité Directeur, responsable des décisions de politique générale, fonctionne un comité technique consultatif composé d'experts rapporteurs participant à l'évaluation des dossiers, chargé de résoudre toutes les questions d'ordre technique ou scientifique soulevées par les rapporteurs. Afin de faciliter l'évaluation des dossiers de produits préparés par fermentation, il a élaboré un guideline actuellement en cours de consultation auprès de l'industrie et des évaluateurs des CSP/CMV.

### **Traductions et publications**

Il est rappelé que la Pharmacopée Européenne est publiée dans les deux langues officielles du Conseil de l'Europe à savoir anglais et français. Ceci entraîne l'organisation au niveau de la DEQM d'un service spécialisé de traduction. 353 textes ont été traduits de l'anglais vers le français et 237 du français vers l'anglais.

En ce qui concerne les publications, il est à noter que Pharmedropa a comporté un total de 734 pages en français et 719 en anglais, Pharmedropa Bio (numéros uniquement en anglais) a comporté 225 pages, l'addendum 2001 de la 3<sup>e</sup> Edition a comporté un supplément cumulatif de 1 770 pages en français et 1705 en anglais.

Enfin, le CD-ROM 2001 a été amélioré avec l'utilisation de nouveaux logiciels. Il permet de consulter l'ensemble des 1 550 monographies, 285 méthodes d'analyse, 1 585 réactifs. Il propose en plus le catalogue des substances de référence ainsi que 1 100 fiches de sécurité correspondant à ces substances de référence. Le CD-ROM comprend une table des matières hiérarchi-

sée, un index thématique et une recherche par mot clé. Il dispose d'hyperliens reliant le texte d'une monographie aux textes généraux comme les méthodes générales, les réactifs et substances de référence. L'accès est automatique en se positionnant sur le mot clé concerné sans quitter son écran de travail.

## II. RÉSEAU OFFICIEL DES LABORATOIRES DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS (OMCLs)

Il est rappelé que le réseau (institué en 1995) est ouvert à l'ensemble des pays signataires de la Convention de la Pharmacopée Européenne ou observateurs européens auprès de la Commission Européenne de Pharmacopée.

Deux niveaux de collaboration sont organisés :

- le niveau des activités générales qui rassemblent l'ensemble des pays signataires de la Convention et des pays observateurs. L'ensemble des laboratoires officiels de contrôle est convié aux réunions et invité à participer aux études collaboratives dans tous les domaines d'intérêt général ;
- le niveau plus restreint de l'Espace Economique Européen.

Un certain nombre d'activités se développent dans le cadre plus restreint de la réglementation des médicaments de l'Union Européenne, notamment celles en liaison avec les procédures communautaires centralisées.

En procédant de la sorte, un transfert de savoir-faire est réalisé et l'accession progressive à un niveau identique d'assurance qualité est offert à tous, tout en garantissant le respect des contraintes de chacun.

### **Coopération générale entre laboratoires officiels de contrôle.**

Dorénavant, une réunion annuelle plénière du réseau permet de rassembler les différents participants, de faire un bilan de l'activité de l'année et de décider du programme d'action pour l'année à venir. Cette année, elle a rassemblé des représentants de 31 pays pendant 3 jours, à Lisbonne.

Une intense activité s'est développée dans le domaine des systèmes d'assurance qualité conduisant à l'organisation de 15 réunions, soit du groupe plénier rassemblant 36 participants de 23 pays, soit de groupes de travail. Cela a permis l'adoption d'un programme d'harmonisation des politiques d'assurance qualité de l'ensemble des membres du réseau et d'un programme spécifique d'audit interlaboratoires. Egalement, deux cours européen de formation d'auditeurs ont été créés afin de former spécifiquement des experts d'OMCLs aux techniques d'audit de qualité.

Le programme d'études de performance (PTS) qui fonctionne désormais sur une base régulière s'est poursuivi

par l'organisation de 5 études dans le domaine physico-chimique et 3 études dans le domaine biologique avec la participation en moyenne de 35 laboratoires nationaux pour les produits chimiques et 14 laboratoires nationaux pour les produits biologiques.

Par ailleurs, des études générales de surveillance du marché de produits commercialisés dans les pays du réseau ont été organisées pour les préparations suivantes, avec la participation en moyenne de 12 laboratoires nationaux :

- salbutamol : préparations pour inhalation en flacon pressurisé,
- dihydrostreptomycine (sulfate de) : suspension vétérinaires injectables,
- nifédipine : préparations orales à libération retardée,
- triméthoprim : contrôle des impuretés dans les matières premières et les comprimés,
- doxycyclines : préparations orales pour usage humain et vétérinaire.

### **Activités concernant spécifiquement les pays de l'Espace Economique Européen**

Il s'agit en particulier des activités suivantes.

- Contrôle de libération des lots pour les vaccins et les produits dérivés du sang. Dans ce domaine, le programme de préparation des guidelines pour chaque type de vaccins ou dérivés du sang s'est poursuivi avec l'organisation de deux groupes de travail qui se sont réunis à quatre reprises et l'adoption de 22 guidelines (1 pour la procédure générale, 4 pour les dérivés du sang, 17 pour les vaccins) disponibles sous forme de livret édité sur papier et sur le site internet de la DEQM, et la préparation de 18 nouveaux guidelines actuellement en cours de finalisation après consultation ainsi que de 3 guidelines de procédure générale.

Le réseau a tenu sa réunion annuelle à la fois pour les vaccins et pour les dérivés du sang, et, à cette occasion, a été organisé un échange de vue avec les industries concernées (EFPIA/EVM ; EAPPI ; PPTA ; EPFA). Dorénavant l'organisation d'un « Advisory Working Party » a été mise en place ; il s'est réuni deux fois cette année.

- Contrôle des produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché pour les pays de l'Union Européenne, conformément à la décision du Comité Pharmaceutique de mettre en place une opération pilote d'échantillonnage et d'examen pour les produits ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché par le système centralisé.

Suite à la signature d'un contrat en juin 1999 entre l'EMA et la DEQM, un programme de contrôle sur 35 médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché en 1996 et 1997 a été effectué au cours des années 1999 et 2000.

Pour ces produits centralisés, le réseau a décidé dans sa procédure qu'un échantillonnage en moyenne sur trois pays différents serait suffisamment représentatif pour le marché de l'Union Européenne. L'échantillonnage est effectué par les inspections nationales en principe tout au long de la chaîne de distribution des médicaments (grossistes, hôpitaux, ou pharmacies de détail). Pour chaque produit, les échantillons sont rassemblés auprès de la DEQM qui procède à leur répartition entre deux laboratoires nationaux de contrôle qui effectuent en parallèle les examens de

laboratoire requis. L'analyse et les résultats sont rassemblés par la DEQM. Un rapport est établi et transmis à l'EMA pour suite éventuelle à donner.

Au cours de l'année 2000, la DEQM a ainsi traité 264 lots de substances et réactifs, représentant 4 914 échantillons qui ont été répartis entre différents laboratoires officiels de contrôle nationaux pour examen selon des protocoles bien établis dérivés des dossiers d'autorisation sur le marché.

---

## — PHARMEUROPA — NUMÉRO SPÉCIAL —

### « Liste des termes normalisés » Edition 2000

(21 langues européennes)

La liste actuelle des Termes Normalisés est une mise à jour de la liste établie à la demande de la Commission des Communautés. Elle couvre à la fois les médicaments à usage humain et vétérinaire. Ces termes normalisés sont à utiliser pour répondre aux questions 2, 2.1 et 2.2 de la partie IA et les sections 3 et 6.5 de la partie IB du dossier d'enregistrement (Résumé des caractéristiques du produit).

La liste des termes normalisés est structurée de la manière suivante :

- une introduction
  - une section sur les principes généraux d'utilisation de ce guide,
  - le résumé des modifications (amendements, ajouts, suppressions) réalisées depuis la dernière publication (février 1998),
  - la procédure pour ajouter, supprimer ou modifier des termes de la liste des termes normalisés,
- trois listes de termes normalisés
  - la liste des formes pharmaceutiques,
  - la liste des voies et/ou des méthodes d'administration,
  - la liste des récipients, fermetures et dispositifs d'administration,

L'édition précédente contenait des traductions dans seize langues européennes : croate, danois, néerlandais, anglais, finnois, français, allemand, grec, italien, norvégien, portugais, slovaque, slovène, espagnol, suédois et turc). Ces listes ont été enrichies par l'ajout des traductions bulgares, tchèques, hongroises, islandaises et polonaises.

**Prix : 38 Euro (Europe) - 42 Euro (Hors Europe).**