

DIRECTION EUROPÉENNE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT (DEQM) RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITÉ - 2001

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

La Convention de la Pharmacopée Européenne comporte 29 signataires : l'Union Européenne et les pays suivants : Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Croatie, Chypre, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Italie, Grand-Duché du Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Espagne, République Tchèque, Suède, Suisse, « Ex-République yougoslave de Macédoine », Turquie, Royaume-Uni, Yougoslavie. Toutefois, l'adhésion de l'Estonie est annoncée pour le début de l'année 2002.

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

La Commission Européenne de Pharmacopée a poursuivi ses travaux pour la préparation de la 4^e Edition dont le volume initial a été publié à l'automne 2001 et mis en application au 1^{er} janvier 2002.

La Commission a élu comme Président le Professeur H.G. Kristensen de l'Ecole Royale de Pharmacie de Copenhague (DK) pour un mandat qui ira de juin 2001 à juin 2004. Le Professeur Kristensen devient ainsi le 13^e Président de la Commission depuis 1964 et succède au Professeur Calam (UK) qui a présidé la Commission les trois dernières années. Deux nouveaux vice-Présidents ont été élus en juin 2001 pour un mandat de trois ans : Dr. D. de Kaste (OMCL, Pays-Bas) et Mme le Professeur L. Turakka (Directeur OMCL, Finlande).

En 2001, au cours de ses trois sessions annuelles de mars, juin et novembre, la Commission Européenne de Pharmacopée a adopté 246 monographies parmi lesquelles 165 étaient des révisions et 81 étaient nouvelles. Elle a également adopté 16 textes et méthodes générales parmi lesquels 14 étaient des révisions et 2 étaient de nouveaux textes. Au total, c'est donc 262 textes qui ont été adoptés (dont 179 révisés). Le nombre de monographies préparées par la procédure d'adaptation des monographies nationales ou la procédure III a diminué (14 en 2001 contre 20 en 2000). Le nombre de documents produits (nouveaux, révisés) est en légère augmentation (3 050 contre 2 650 en 2000). Les nouvelles monographies se répartissent comme suit : 39 sur des produits inorganiques ou organiques, 12 sur des vaccins, 3 sur des produits biologiques, 20 sur des plantes ou préparations à base de plantes, 1 sur des formes pharmaceutiques, 3 sur des produits homéopathiques, 3 sur des préparations radiopharmaceutiques.

Les réunions tenues en 2001 qui comprennent les trois sessions plénières de la Commission et les réunions préparatoires correspondantes, les réunions des groupes d'experts (105) et les réunions des groupes de travail *ad hoc* (15) représentent un total de 290 journées environ. 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). En outre, il convient d'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.

La 4^e Edition

La 4^e Edition a été publiée en septembre 2001 et son premier addendum en octobre 2001, le second étant prévu pour janvier 2002. En effet, la publication d'un nouvel addendum suivra dorénavant le rythme des trois sessions de la Commission.

Chaque nouvelle édition est l'occasion de procéder à des remaniements, développements et consolidations et cette 4^e Edition ne fait pas exception à la règle. Les adaptations ont porté à la fois sur la forme et sur le fond.

Sur la forme

— Présentation et style : si l'ouvrage a conservé sa présentation de livre relié, dès son ouverture, plusieurs caractéristiques le démarquent de l'édition précédente et répondent aux suggestions reçues lors de l'enquête de satisfaction effectuée auprès des utilisateurs :

- l'utilisation d'un papier plus fin a permis de présenter en un seul volume le nombre toujours croissant des textes disponibles (quelques 1700 monographies et plusieurs centaines de méthodes générales) ; la reliure renforcée permettra une utilisation journalière dans de meilleures conditions de conservation que l'édition précédente ;

- le regroupement des textes en chapitres a été légèrement modifié, à la fois pour faciliter le mode d'emploi de l'ouvrage et la consultation de certains domaines spécifiques. Ce nouveau plan est annoncé dès les premières pages. Ainsi, après les chapitres généraux, sont regroupées les monographies suivantes dans des sections séparées :

- Monographies générales
- Formes pharmaceutiques
- Vaccins pour usage humain
- Vaccins pour usage vétérinaire
- Immunosérums pour usage humain
- Immunosérums pour usage vétérinaire
- Préparations radiopharmaceutiques
- Fils chirurgicaux pour usage vétérinaire
- Préparations homéopathiques.

— Les renvois croisés entre monographies générales et monographies spécifiques qui ne pouvaient être exhaustives et devaient être adaptées à chaque substance ont été supprimés sauf exception. Par contre, l'indication d'un renvoi courant en bas de chaque page appelle l'attention de l'utilisateur sur la nécessité de consulter les monographies générales s'appliquant à la situation qui l'intéresse.

— Le style simplifié déjà appliqué pour quelques monographies de la 3^e Edition a été étendu dans la 4^e Edition.

— Le degré d'hydratation sera dorénavant systématiquement indiqué dans les nouvelles monographies.

Sur le fond

— Le champ d'application des monographies générales a été étendu à toutes les classes de substances ou préparations pharmaceutiques. Une nouvelle monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* a aussi été élaborée ; elle intègre notamment les concepts des notes explicatives de l'Union Européenne sur la limitation des impuretés et sur les solvants résiduels. Ceci permet ainsi d'éviter des redites entre les monographies spécifiques et, surtout, facilite un traitement homogène de situations similaires, laissant la flexibilité à l'utilisateur d'adapter à son produit les essais de pureté et de qualité pertinents en relation avec l'origine ou le mode de fabrication. Le choix des références aux essais de pureté décrits dans les monographies générales est ensuite effectué par l'utilisateur, soit dans le cadre du dossier d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, soit dans le cadre de la Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne.

— L'harmonisation internationale avec les pharmacopées des Etats-Unis et du Japon se concrétise par :

- l'introduction dans les Prescriptions Générales du concept de « méthodes interchangeables » entre les trois pharmacopées;

- l'ajout d'un nouveau chapitre (5.8) ; il comportera des informations détaillées sur le statut des textes harmonisés. En outre, chaque chapitre général harmonisé comportera une mention préliminaire signalant l'interchangeabilité des textes des trois pharmacopées avec référence précise à l'édition ou au supplément concerné.

— En ce qui concerne les préparations homéopathiques, après de multiples discussions et échanges avec les autorités nationales d'enregistrement, la Commission a finalement décidé de ne retenir qu'un titre officiel en latin malgré l'existence de multiples pratiques divergentes basées sur les traditions. Toutefois, afin de permettre une transition laissée à l'initiative des autorités nationales, un tableau des synonymes des titres utilisés en homéopathie dans différents pays européens a fait l'objet d'une publication séparée, sans caractère officiel dans le numéro de juillet 2001 de *Pharmeuropa* (vol. 13, n° 3, p. 477).

Termes normalisés

La liste est régulièrement tenue à jour avec l'addition éventuelle de nouveaux termes en relation avec la mise sur le marché de nouvelles formes

pharmaceutiques. Entre deux éditions de l'ouvrage, ces mises à jour sont publiées dans un numéro de *Pharmeuropa*. Ce fut le cas cette année : *Pharmeuropa* 13.3, juillet 2001, p. 469.

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.

— Symposium « Certification des produits présentant un risque d'Encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) », Strasbourg (France), 11 janvier 2001

173 professionnels de la qualité du médicament venant de 22 pays européens, d'Inde et des Etats-Unis, ont participé à cette conférence dont les objectifs étaient particulièrement importants puisqu'il s'agissait :

- de faire un premier bilan après le récent élargissement de la procédure aux produits présentant un risque de transmission de l'EST tels que la gélatine, les dérivés du suif, le sérum fœtal, les composants des milieux de culture et certains principes actifs ;
- de procéder à un échange de vues et d'expérience avec les principaux utilisateurs ;
- de faire le point sur la situation actuelle en matière de qualité et d'innocuité des matières premières utilisées dans l'industrie pharmaceutique afin d'assurer, pour la protection de la santé publique, que les médicaments mis sur le marché sont de la meilleure qualité possible.

— Conférence « Evolutions actuelles en matière d'analyse pharmaceutique », Cannes-Mandelieu (France), 8-9 février 2001

268 professionnels, acteurs de la qualité du médicament, en provenance de 34 pays européens mais aussi du Canada, des Etats-Unis, de Malaisie, d'Israël, de Russie et d'Ukraine, se sont rencontrés afin d'étudier les récents développements scientifiques et technologiques en matière d'analyse pharmaceutique.

Divers thèmes ont été abordés :

- les fondements théoriques et pratiques de l'établissement de spécifications de qualité pour les médicaments ;
- les nouvelles techniques aujourd'hui mises en œuvre en analyse pharmaceutique : chromatographie et électrophorèse pour le contrôle de la pureté énantiométrique, proche infrarouge et spectrométrie Raman pour l'analyse des substances ;
- les contrôles en cours de production et la libération paramétrique, alternatives potentielles aux essais sur le produit fini ;

- les besoins futurs en matière de monographies d'excipients ;
- la place des substances de référence et les méthodes d'établissement de ces substances ;
- les techniques de séparation, la validation, la qualification des équipements et les essais de performance.

— Symposium « Contaminations des sérums bovins par le pestivirus », Paris (France), 29-30 mars 2001

108 personnes en provenance de 17 pays (dont le Canada, l'Egypte, les Etats-Unis et le Japon) ont participé à ce symposium d'une grande importance pour l'harmonisation mondiale des dossiers d'enregistrement.

Les connaissances actuelles relatives à l'infection des animaux par le pestivirus et à la contamination potentielle des matières dérivées d'animaux infectés, notamment des sérums bovins, ainsi que les méthodes permettant de prévenir, de déceler ou de réduire la contamination ont été minutieusement examinées.

En ce qui concerne les mesures préventives, il a été souligné que la vaccination des animaux, des bovins en particulier, permet de prévenir la propagation de l'infection par le pestivirus. Le projet de monographie de la Pharmacopée Européenne concernant le vaccin de la Diarrhée Virale Bovine (DVB, causée par une souche de pestivirus) a été examiné et il a été considéré comme une étape importante vers la prévention de l'infection de DVB.

— Conférence « Procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne. Nouveaux développements de la procédure – Comment déposer une demande de certificat ? », Athènes (Grèce), 8-9 novembre 2001

250 professionnels concernés par la qualité du médicament représentant 33 pays dont l'Australie, le Canada, l'Egypte, la Chine et les Etats-Unis ont participé à la conférence, permettant de dégager plusieurs perspectives de développement, notamment :

- adaptation de la procédure dans les meilleurs délais possible, en vue d'y intégrer le format CTD (Common Technical Document adopté dans le cadre de l'harmonisation internationale ICH),
- compte tenu de l'utilisation croissante des monographies générales, extension du champ d'application de la procédure à des substances non couvertes par une monographie spécifique (approche déjà adoptée pour les produits à risque EST).

— **Conférence « Contrôle de qualité des vaccins de la grippe équine », Budapest (Hongrie), 10-11 décembre 2001**

Ce symposium scientifique sur le contrôle de la qualité des vaccins de la grippe équine a été organisé par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) en collaboration avec l'Office International des Epizooties (OIE). Il a rassemblé 50 participants de 16 pays (Europe, USA, Canada, Afrique du Sud) représentant les universités, les autorités d'enregistrement nationales et supranationales, les fabricants de vaccins et les centres d'épidémiologie et de diagnostic.

Après une présentation de la situation épidémiologique et des exigences d'enregistrement en Europe et en Amérique, ainsi que des recommandations de l'OIE, les participants ont procédé au cours de deux jours d'échanges et de discussions animées à un examen critique des diverses questions relatives à la standardisation, au contrôle de qualité des vaccins et à la reproductibilité de la production. Finalement, les perspectives et enjeux du développement et du contrôle de qualité des vaccins ont été débattus.

— **Symposium de travail sur les Impuretés, Strasbourg (France), 19-20 décembre 2001**

Le but de ce séminaire qui a réuni 70 participants représentant les autorités nationales et européennes d'enregistrement, des laboratoires nationaux de contrôle, des inspections, des experts nationaux de Pharmacopée, des fabricants des industries pharmaceutiques et de leurs fournisseurs était de vérifier quels étaient les besoins en matière d'identification et de contrôle des impuretés et ceci dans le contexte du commerce mondial. Les conclusions du séminaire permettront d'améliorer l'élaboration des monographies et de faciliter leur utilisation permettant ainsi une meilleure protection des consommateurs.

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 à la DEQM, 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

127 nouvelles substances (ou spectres) de référence chimiques ou biologiques ont été adoptées au cours de l'année portant à 1414 le nombre de substances disponibles pour les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne. 36 d'entre elles ont nécessité l'organisation d'essais collaboratifs complexes pour déterminer la teneur des substances utilisées dans les dosages. En outre, 67 substances ont fait l'objet de remplacement et il a été procédé par le laboratoire de la Pharmacopée Européenne au monitoring régulier de 164 substances et au contrôle de qualité de la production de 432 lots. La distribution des substances de référence et préparations biologiques de référence aux utilisateurs a poursuivi son augmentation passant à 82 086 flacons en 2001 (70 367 en 2000) tandis que les commandes correspondantes passaient de 10 571 à 12 149. 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 426 lots (représentant 93 448 flacons) et 6 lots par lyophilisation représentant 8103 flacons.

Préparation et distribution d'échantillons

Au cours de l'année, 2125 (1898 en 2000) nouveaux échantillons ont été réceptionnés par la DEQM : le nombre total d'échantillons en stock étant de 14 890. 141 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 1555 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 comme projets de monographies européennes. En outre, près de 7939 échantillons ont été préparés pour distribution aux différents experts de la DEQM (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^e étalon 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 poliomyélitique 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 humaine,
- 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^{er} janvier 2000) s'est traduite par un doublement de l'activité du service.

454 nouvelles demandes ont été reçues (dont 239 demandes pour les produits EST), 123 demandes de révision. 522 certificats (nouveaux ou révisés) ont été octroyés (dont 245 pour les produits chimiques et 277 pour les produits EST).

Au total, depuis l'ouverture de la procédure, 885 certificats ont été octroyés.

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 Immunological du CSV ainsi que des représentants de la Commission Européenne de l'EMA 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, fonctionnent deux comités techniques consultatifs respectivement spécialisés dans l'étude des substances chimiques et dans les produits présentant un risque EST ; ils sont composés d'experts rapporteurs participant à l'évaluation des dossiers, chargés de résoudre toutes les questions d'ordre technique ou scientifique soulevées par les rapporteurs. Afin de faciliter et d'harmoniser l'évaluation des dossiers de produits préparés par fermentation, une fiche de procédure opératoire a été élaborée après consultation 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. 305 textes ont été traduits de l'anglais vers le français et 235 du français vers l'anglais.

En ce qui concerne les publications, il est à noter que Pharmeuropa a comporté un total de 809 pages en français et 787 en anglais, Pharmeuropa Bio (numéros uniquement en anglais) a comporté 180 pages, la 4^e Edition comporte 2623 pages en français et 2416 en anglais, les deux addendums publiés en 2001 de la 4^e Edition comportent 510 pages en français et 470 en anglais.

Enfin, la version électronique de la Pharmacopée Européenne 4^e Edition a été améliorée pour l'utilisation de nouveaux logiciels. Elle permet de consulter l'ensemble des 1640 monographies, 220 méthodes d'analyse et 2000 réactifs. Le CD-ROM comprend une table des matières hiérarchisée et une recherche par mot-clés. Il dispose d'hyperliens reliant le texte d'une monographie aux textes généraux comme les méthodes générales, les réactifs et vers la base des données « on line » pour les substances de référence.

La version électronique « on line » a été lancée avec la 4^e Edition ; elle est disponible en trois versions: la version individuelle monoposte, la version intranet et la version Internet. Toutes les versions utilisent l'interface d'un navigateur Web pour présenter les informations. Une version de démonstration de la version Internet existe sur <http://online.pheur.org/demo.htm>.

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. Elle est organisée en alternance auprès de l'un des membres du réseau permettant ainsi de développer une meilleure connaissance et d'accroître l'interactivité des partenaires. La sixième réunion annuelle, les 23-27 avril 2001 a rassemblé 137 représentants de 54 laboratoires en provenance de 30 pays à Uppsala (Suède). Un représentant de l'EMA était également présent afin d'assurer un contact direct avec cette Agence.

Une intense activité s'est développée dans le domaine des systèmes d'assurance qualité conduisant à l'organisation de 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'audits interlaboratoires. Egalement, deux cours européens de formation d'auditeurs ont été organisés 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 7 études dans le domaine biologique avec la participation en moyenne de 30 laboratoires nationaux pour les produits chimiques et 12 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 :

- érythromycine base et sels,
- racine de valériane.

Activités concernant spécifiquement les pays de l'Espace Economique Européen

Il s'agit en particulier des activités suivantes.

I – Libération officielle des lots de médicaments biologiques

Pour la première fois, les réunions annuelles concernant la libération des lots de dérivés sanguins ou plasmatiques et la libération des lots de vaccins se sont tenues conjointement avec la réunion annuelle du réseau général des OMCLs. La réunion s'est tenue à Uppsala, en Suède, du 23 au 27 avril 2001. Lors de cette fructueuse réunion, outre le traditionnel échange d'informations confidentielles liées spécifiquement à la libération des lots entre les OMCLs impliqués dans la libération des lots, les participants ont pu saisir l'opportunité de dialoguer avec leurs collègues dans un contexte plus vaste et ainsi permettre un échange mutuel d'expertise et d'expérience sur des problèmes communs.

L'examen des activités de libération des lots des OMCLs depuis 2000, concernant à la fois le sang et les vaccins, ainsi que des présentations scientifiques spécifiques ont permis de souligner les points suivants :

- le développement de méthodes et de procédures visant à encourager la réduction de l'utilisation d'animaux lors des activités de routine de libération des lots ;
- l'utilisation continue du réseau de communication, en particulier le système d'information rapide, pour échanger des informations sur des questions liées aux produits, et ainsi améliorer la transparence et permettre la résolution efficace de problèmes communs ;
- l'évaluation de la nécessité d'une normalisation des méthodes et des préparations de référence à travers des études collaboratives ;
- la mise en application efficace des systèmes d'assurance qualité dans le réseau OMCLs pour améliorer la confiance mutuelle entre les membres.

Procédures communes dans la libération des lots de produits biologiques

Les révisions proposées aux annexes III et IV de la Procédure Administrative de Libération des Lots de Produits Biologiques a été adoptée.

En outre, les 3 nouvelles procédures internes suivantes ont été adoptées.

- Procédure technique relative à l'accord sur une réduction des essais d'activité *in vivo* par les OMCLs lors de la libération des lots.
- Procédure relative à la libération des lots des autorités officielles de contrôle pour les produits médicaux immunologiques et les produits médicaux dérivés du sang ou du plasma humain ayant fait l'objet d'une autorisation centralisée.
- Procédure relative à la mise en application des documents techniques concernant le réseau des autorités officielles de contrôle pour la libération des lots.

Produits du sang et dérivés du plasma

La réunion du réseau pour la libération des lots de sang humain et de dérivés de plasma s'est tenue le 23 avril 2001.

4 guidelines spécifiques d'un produit ont été adoptés (1 nouveau et 3 révisés). Ces guidelines sont disponibles dans un guide publié par la DEQM ainsi que sur le site web de la DEQM.

Vaccins humains

La réunion du réseau pour la libération des lots de vaccins humains s'est tenue les 26 et 27 avril 2001.

32 guidelines spécifiques d'un produit ont été adoptés (15 nouveaux et 17 révisés). Ces guidelines sont disponibles dans un guide publié par la DEQM ainsi que sur le site web de la DEQM.

2 guidelines ont été approuvés pour consultation :

- Vaccin méningococcique C polysidique conjugué à une protéine,
- Vaccin pneumococcique polysidique multivalent conjugué.

Médicaments immunologiques vétérinaires (IVMP)

Il existe encore une grande divergence d'approche et de pratiques des Etats-membres dans ce domaine. Une réunion générale des OMCLs impliqués dans l'évaluation des IVMP, organisée à Strasbourg le 23 octobre 2001, a été l'occasion de débattre des moyens d'améliorer l'harmonisation et la transparence du système de libération des lots des autorités officielles de contrôle (OCABR) au sein de l'UE/EEE, mis en œuvre dans le cadre de la législation actuelle. Diverses propositions ont été

avancées pour améliorer le système de reconnaissance mutuelle, dont le développement de guidelines spécifiques par produits. Une révision de la procédure administrative du système OCABR pour les IVMP a également été entreprise.

II - Contrôle des produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché centralisée pour les pays de l'Union Européenne

Suite à la signature d'un contrat en juin 1999 entre l'EMA et la DEQM, un programme de contrôle annuel a été mis en place. Il concerne l'ensemble des médicaments ayant reçu une autorisation communautaire de mise sur le marché trois ans auparavant et toute demande d'urgence identifiée par le CSP ou le CMV.

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.

Le programme de contrôle pour l'année 2001 a inclus 28 médicaments, représentant plus de 150 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. Les résultats qui ont été transmis aux CSP et CMV (EMA) ont permis de s'assurer de la bonne qualité de ces produits et de vérifier la reproductibilité des méthodes d'analyse.