GUIDE RELATIF AUX TRAVAUX DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

1 Commission Européenne de Pharmacopée
- 1.1 Activités
- 1.2 Délégations

2 Groupes d'Experts et Groupes de Travail
- 2.1 Activités
- 2.2 Présidents de groupes
- 2.3 Experts et spécialistes
- 2.4 Réunions
- 2.5 Observateurs

3 Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (DEQM)
- 3.1 Service Pharmacopée Européenne (SPE)
- 3.2 Service Laboratoire (SLAB)
- 3.3 Étalons de Référence
- 3.4 Service Publications & Multimédia (SPM)
- 3.5 Système de Gestion de la Qualité

4 Autorités Nationales de Pharmacopée
- 4.1 Rôle général
- 4.2 Activités
- 4.3 Obligations

5 Autres
- 5.1 Fabricants et autres parties intéressées relevant d'Etats signataires de la Convention de la Pharmacopée Européenne
- 5.2 Fabricants et autres parties intéressées relevant d'États non-signataires de la Convention de la Pharmacopée Européenne, ou parties intéressées à caractère multinational
- 5.3 Organisations internationales
- 5.4 Associations industrielles ou autres

6 Révision des textes
- 6.1 Révisions techniques
- 6.2 Révisions mineures
- 6.3 Correction d’erreurs

Annexe 1. Utilisation, élaboration et maintien à jour de la Pharmacopée Européenne

Annexe 2. Notification d'une déficience suspectée dans une monographie de la Pharmacopée européenne

Annexe 3. Procédures d'élaboration des monographies de la Pharmacopée Européenne

Annexe 4. Liste des documents de base fournis aux participants aux travaux de la Pharmacopée européenne

Guide relatif aux travaux de la pharmacopée européenne

La Commission européenne de Pharmacopée a élaboré le présent Guide dans le souci de rationaliser le travail en réseau qui associe la Commission et tous ceux qui contribuent à ses activités : délégués, experts, spécialistes, secrétariats nationaux, DEQM en tant que secrétariat, organisations européennes, industrie, universités, ….

Ce Guide décrit les méthodes de travail qu'il convient d'utiliser sauf s'il existe, dans des cas exceptionnels et justifiés, de bonnes raisons de procéder autrement. Il explicite et complète le Règlement intérieur de la Commission européenne de Pharmacopée.

Les travaux de la Commission, ainsi que de ses Groupes d'Experts et Groupes de Travail, exigent de ceux qui y participent un certain engagement et l'acceptation de se conformer à des procédures établies, afin que les autorités de santé publique et le public aient l'assurance que les ressources humaines et scientifiques disponibles ont été mises à contribution avec célérité et efficacité.

1 COMMISSION EUROPEENNE DE PHARMACOPEE

1.1 Activités

1.1.1 Le cadre légal de l'utilisation, de l'élaboration et du maintien à jour de la Pharmacopée européenne, en étroite collaboration avec les parties intéressées, est résumé à l'Annexe 1.

1.1.2 Une fiche de notification de déficiences suspectées dans les textes de la Pharmacopée européenne, à l'usage des autorités d'enregistrement, figure en Annexe 2.

1.1.3 La Commission définit ses règles de déontologie.

1.1.4 La Commission élabore des procédures de travail détaillées pour l'élaboration des monographies (Annexe 3)

1.1.5 La Commission établit une liste des documents de base à fournir à chacun des experts et spécialistes désignés (Annexe 4).

1.2 Délégations

1.2.1 Si une délégation désire soulever des questions techniques relatives à un point inscrit à l'ordre du jour d'une session à venir de la Commission, elle doit en notifier à l'avance, par écrit, le Président de la Commission, le Président du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail concerné et le Secrétariat. Les mesures nécessaires sont alors prises pour tenter de résoudre les questions soulevées avant de les discuter en Session.

1.2.2 Les délégations adressent par écrit au Président de la Commission, au Président du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail concerné et au Secrétariat leurs commentaires rédactionnels concernant les documents présentés pour adoption.

1.2.3 Les délégations peuvent proposer la candidature d'experts et de spécialistes auprès des Groupes d'Experts ou des Groupes de Travail. Le fait que les candidats disposent ou non des installations nécessaires à leur contribution aux travaux du Groupe d'Experts ou du Groupe de Travail est l'un des aspects à prendre à considération dans le choix des candidatures. Toute proposition doit être accompagnée d'informations relatives aux compétences et à l'expérience du candidat, sous la forme d'un curriculum vitae. Celui-ci est conservé par le Secrétariat et transmis au Présidium.

Il peut, sur demande, être également communiqué aux Présidents de Groupes d'Experts ou de Groupes de Travail.

1.2.4 Pour proposer l'éventuel renouvellement du mandat d'un expert ou d'un spécialiste, les délégations doivent prendre en considération sa contribution passée aux travaux, et peuvent à cet effet solliciter l'avis du Président du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail concerné, du Secrétariat et du Présidium.

1.2.5 Les délégations doivent s'efforcer de respecter les délais fixés pour l'envoi de leurs commentaires ou autres contributions aux sujets à traiter par correspondance. Une délégation ne respectant pas ces délais doit bien réfléchir, avant de demander à la Commission de prendre en considération un commentaire ou une contribution, aux inconvénients qu'entraînerait le report de l'adoption du texte concerné.

1.2.6 Les délégations adressent au Président de la Commission copie de toute correspondance en rapport avec les travaux de la Commission.

2 GROUPES D'EXPERTS ET GROUPES DE TRAVAIL

2.1 Activités

2.1.1 Les procédures d'élaboration des monographies et chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont décrites à l'Annexe 3.

2.1.2 Au cours des travaux d'élaboration des monographies, le *Guide technique* approprié est le cas échéant pris en considération. La mise en forme rédactionnelle est prise en charge par le Secrétariat.

2.1.3 Les projets de monographies, chapitres généraux ou autres textes soumis par les experts et spécialistes doivent s'il y a lieu être accompagnés des rapports de validation des méthodes proposées et de résultats d'analyses de lots portant sur la totalité des essais. Les rapports de validation sont archivés à la DEQM et ne sont communiqués à aucune tierce partie. Les essais en question doivent être vérifiés par au moins un deuxième laboratoire. Les spécifications des monographies doivent être fondées sur les spécifications applicables aux produits autorisés dans les Etats membres.

2.1.4 Les experts et spécialistes doivent fournir, avec les projets de monographies, un rapport récapitulant les résultats expérimentaux et résumant l'ensemble des informations scientifiques disponibles, y compris les données de validation.

2.1.5 Dans la mesure du possible, il est souhaitable que les travaux initiaux soient conduits par correspondance par un nombre limité d'experts ou de spécialistes (rapporteur et co-rapporteurs). Il est adressé copie de toute correspondance au Président du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail ainsi qu'au Secrétariat. L'objectif de ces échanges préliminaires entre rapporteur et co-rapporteurs est de fournir au groupe une bonne base de travail lui permettant ensuite de mener les travaux à terme aussi rapidement que possible.

2.2 Présidents de groupes

2.2.1 Le Président de groupe tient chaque fois que possible, avant la réunion du groupe, une réunion préparatoire avec le Secrétariat.

2.2.2 Le Président de groupe s'assure, avec l'assistance du Secrétariat, que les projets soumis reposent sur les *Guides techniques* appropriés de la Commission et que la documentation requise est fournie à l'appui, sous la forme de résultats expérimentaux, de rapports de réunions, de données de validation et d'une note explicative, notamment lorsqu'il s'agit d'un projet de révision.

Le Président de groupe veille à ce que les décisions du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail reflètent correctement leurs fondements scientifiques.

Le Président de groupe s'assure, avec l'assistance du Secrétariat, de ce que les dispositions du présent *Guide relatif aux travaux* sont respectées.

Le Président de groupe, assisté de la DEQM, assure le suivi du bon déroulement des travaux d'établissement des étalons de référence.

2.2.3 Le Président de groupe décide, en consultation avec les autres membres du groupe, du moment où un projet peut être publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

2.2.4 Les commentaires reçus suite à la publication dans *Pharmeuropa* sont étudiés par le Groupe d'Experts ou Groupe de Travail concerné. Le Président de groupe veille à ce qu'ils soient pris en considération à la mesure de leur pertinence. Lorsqu'une proposition de modification est

rejetée, le Président de groupe veille à ce que les motifs de ce rejet soient clairement formulés. Lorsqu'une modification importante est introduite à la lumière des résultats de l'enquête, le texte est à nouveau publié dans *Pharmeuropa* pour enquête publique.

2.2.5 Le Président de groupe décide, en consultation avec les autres membres du groupe, du moment où un projet de monographie, chapitre général ou autre texte peut être soumis à la Commission pour adoption. Il doit être prêt à intervenir en session, au nom du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail, pour résoudre des points mineurs soulevés par les délégations.

2.2.6 Le Président de groupe décide, en consultation avec le Secrétariat, de l'ordre du jour des réunions. Les documents devraient normalement parvenir aux membres une semaine avant la réunion.

2.2.7 Le Président de groupe veille à ce que seules assistent à la réunion les personnes autorisées.

2.2.8 Le Président veille au respect du principe d'impartialité dans les cas où un lien d'intérêt est déclaré.

2.2.9 Si nécessaire, le Président de groupe transmet par écrit à la Commission les questions requérant une décision de principe préalablement à la poursuite des travaux sur un sujet donné.

2.2.10 Les Présidents de groupes rendent régulièrement compte à la Commission de l'état d'avancement des travaux, en mettant en lumière les points du programme sur lesquels les travaux n'ont pas progressé comme prévu et les raisons de ces retards.

2.2.11 Les Présidents de Groupes d'Experts ou de Groupes de Travail doivent être prêts à assister aux conférences organisées par la DEQM sur des thèmes en rapport avec les activités de leur groupe, et à y jouer un rôle actif.

2.3 Experts et spécialistes

2.3.1 Les experts et spécialistes doivent satisfaire aux critères de sélection approuvés par la Commission. Ils participent aux travaux à titre bénévole, et ce en toute connaissance de cause.

2.3.2 Les experts et spécialistes reçoivent les documents de base identifiés comme tels par la Commission (Annexe 4).

2.3.3 Chaque expert ou spécialiste est tenu d'apporter une contribution équitable aux travaux du Groupe d'Experts ou du Groupe de Travail, y compris au besoin par la production de résultats expérimentaux, et de respecter les délais impartis.

2.3.4 Les experts et spécialistes ont obligation de discrétion concernant les travaux du groupe, dans la mesure requise.

2.3.5 Les experts et spécialistes maintiennent des liens de communication appropriés avec leur Autorité Nationale de Pharmacopée et avec le Secrétariat, par exemple en leur rendant régulièrement compte de l'avancement des travaux.

2.3.6 S'ils sont empêchés d'assister à une réunion, les experts et spécialistes en informent en temps voulu leur Autorité Nationale de Pharmacopée et le Secrétariat.

2.3.7 Sur invitation du Secrétariat et avec l'accord du Président, un spécialiste assistera aux réunions.

2.4 Réunions

2.4.1 Les réunions se déroulent normalement à Strasbourg. S'il est proposé d'organiser une réunion en un autre lieu, le Président en fait la demande par écrit au Directeur de la DEQM en exposant les motifs qui justifient cette proposition du point de vue de l'avancement des travaux du groupe. Les Autorités Nationales de Pharmacopée peuvent être consultées.

2.5 Observateurs

2.5.1 Sur autorisation de la Commission, des observateurs peuvent participer aux discussions scientifiques et techniques et aux travaux expérimentaux organisés par le Groupe d'Experts ou le Groupe de Travail, en vue de contribuer à leur avancement.

2.5.2 Un observateur peut contribuer à l'élaboration d'une monographie, d'un chapitre général ou d'un autre texte.

3 DIRECTION EUROPEENNE DE LA QUALITE DU MEDICAMENT ET SOINS DE SANTE

3.1 Service Pharmacopée Européenne (SPE)

3.1.1 Le secrétariat de la Commission européenne de Pharmacopée ainsi que de ses Groupes d'Experts et Groupes de Travail est assuré par le Service Pharmacopée Européenne (SPE) de la DEQM. Le chef de ce service exerce la fonction de Secrétaire scientifique de la Commission.

3.1.2 Le Secrétariat organise les sessions de la Commission, ainsi que les réunions des Groupes d'Experts ou Groupes de Travail et toute autre réunion décidée par la Commission. Les convocations, qui doivent indiquer le lieu et la durée de la session ou réunion, sont envoyées en temps voulu (normalement 4 semaines au plus tard avant la session ou réunion) aux délégués et/ou experts/spécialistes, aux Sections de Liaison du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) et à l'adresse centrale des Autorités Nationales de Pharmacopée, afin de leur permettre de prendre les dispositions nécessaires.

3.1.3 Pour les Sessions de la Commission, le Secrétariat prépare un projet d'ordre du jour en consultation avec le Président. Ce projet est adressé aux délégations de façon à leur parvenir 6 semaines au plus tard avant la Session. L'ordre du jour est ensuite établi à la lumière des commentaires des délégations qui devraient normalement avoir été reçus à la date limite indiquée dans le projet d'ordre du jour. Il est adressé aux délégations de façon à leur parvenir 3 semaines au plus tard avant la Session. Un addendum à cet ordre du jour est préparé et distribué aux délégations en début de Session. L'ordre du jour final est alors adopté par la Commission sur la base de l'ordre du jour et de l'addendum. Si l'addendum à l'ordre de jour comporte un point présenté pour adoption lors de la Session en cours, ce point peut être retiré de l'ordre du jour sur demande d'une délégation ou être adopté sous réserve de confirmation par les délégations après la Session.

3.1.4 Pour les réunions des Groupes d'Experts ou Groupes de Travail, le Secrétariat prépare un projet d'ordre du jour en consultation avec le Président de groupe. Ce projet est adressé aux experts et spécialistes de façon à leur parvenir 3 semaines au plus tard avant la réunion. L'ordre du jour est régulièrement mis à jour sur la base des contributions des membres du groupe. L'ordre du jour final est présenté au groupe pour adoption en début de réunion.

3.1.5 Tout document devant être présenté à la Commission pour adoption est normalement envoyé de façon à parvenir aux délégations 14 jours au plus tard avant la Session.

Les documents soumis pour adoption sont accessibles sur le DRT (*Document Review Tool*) de la DEQM pour permettre aux délégations de saisir leurs commentaires, le cas échéant. Les commentaires sont entrés en anglais ou en français, dans la version anglaise du texte.

3.1.6 Le Secrétariat établit un calendrier annuel des réunions des Groupes d'Experts et Groupes de Travail, en consultation avec le Présidium. Le Secrétariat peut si nécessaire proposer, en consultation avec le Présidium, la tenue de réunions supplémentaires.

3.1.7 Après chaque session de la Commission, le Secrétaire de la Commission produit dans les 14 jours un résumé des décisions. Ce résumé indique succinctement la décision prise pour chaque point de l'ordre du jour (adoption, adoption sous réserve de confirmation par une délégation, plusieurs délégations ou toutes les délégations).

3.1.8 Le Secrétariat produit, dans un délai d'une semaine après la réunion, un résumé des décisions. Le résumé des décisions des réunions de Groupes d'Experts ou de Groupes de Travail indique succinctement, pour chaque point de l'ordre du jour, la décision prise (étude lors de la prochaine réunion, Pharmeuropa, Commission) et les éventuelles suites à donner.

3.1.9 Après chaque session de la Commission, le Secrétaire de la Commission produit dans les 4 semaines un projet de rapport dans les deux langues officielles. La date limite d'envoi des commentaires sur ce projet est fixée à 6 semaines au plus tard avant le début de la session suivante. Le rapport, si nécessaire amendé, est publié rapidement après cette date limite.

3.1.10 Le Secrétariat publie les rapports des réunions des groupes dans un délai de 8 semaines, sauf s'il en est convenu autrement avec le Président. Chaque rapport indique, entre autres, le nom des participants et la durée de la réunion ; il reprend en introduction le résumé des décisions et en annexe le programme de travail du groupe, où figurent les textes nouveaux et révisés avec le stade d'avancement des travaux. Lorsqu'une modification proposée par écrit par une Autorité Nationale de Pharmacopée ou par un fabricant n'a pas été retenue, le Secrétariat en indique clairement les motifs dans le rapport.

3.1.11 Le Secrétariat prépare au besoin les nouvelles versions des documents de travail et veille, en s'appuyant sur le *Guide de rédaction*, à ce que les projets de monographies, chapitres généraux et autres textes de la Pharmacopée soient rédigés dans le style voulu.

3.1.12 Si un document doit être adopté par la Commission par correspondance, le Secrétariat l'envoie à chaque délégation ainsi qu'aux Autorités Nationales de Pharmacopée en indiquant le délai fixé pour l'adoption. Si aucune délégation ne s'est opposée à l'adoption à la date indiquée, le Secrétariat envoie le document à la publication et en informe la Commission à la Session suivante.

3.1.13 Le Service Laboratoire (SLAB) organise l'adoption des étalons de référence. Cette adoption s'effectue par correspondance. Les rapports d'établissement des étalons de référence sont également approuvés par correspondance, à moins qu'il ne soit apparu un problème qui nécessite d'être discuté en réunion avant que l'approbation par les experts/spécialistes soit possible.

3.1.14 Pour l'adoption par correspondance des étalons de référence, le SLAB alerte les membres du Groupe d'Experts ou du Groupe de Travail concerné et leur demande d'approuver le rapport d'établissement de l'étalon de référence dans les 3 semaines. En cas d'urgence, ce délai peut être abrégé. Le rapport d'établissement de l'étalon de référence est considéré comme approuvé par le Groupe d'Experts ou Groupe de Travail lorsqu'aucune objection n'a été reçue dans le délai imparti. Le SLAB contacte ensuite les délégations pour leur demander d'approuver l'adoption de l'étalon de référence dans les 14 jours, délai au terme duquel l'étalon de référence est considéré comme adopté et peut être libéré. A chaque Session de la Commission est présenté un document donnant la liste des substances adoptées, avec les dates d'approbation par les groupes et d'adoption par la Commission.

3.1.15 Le Secrétariat, en consultation avec le Président concerné, prend les contacts voulus avec les fabricants ou autres fournisseurs pour obtenir les échantillons nécessaires à l'élaboration des monographies, chapitres généraux ou autres textes et à l'établissement d'étalons de référence, et pour solliciter des propositions de spécifications et de méthodes validées à inclure dans les monographies, chapitres généraux ou autres textes.

3.1.16 Le Secrétariat soumet à la Commission toute proposition, présentée conformément aux articles 20-23 du *Règlement intérieur*, concernant l'élaboration, la révision ou la suppression de monographies, chapitres généraux ou autres textes.

3.1.17 Le Secrétariat présente régulièrement à la Commission, aux Autorités Nationales de Pharmacopée et aux délégations un document présentant l'état d'avancement des travaux sur tous les sujets (textes nouveaux et révisions) inscrits au programme de travail.

3.1.18 Le Secrétariat organise des conférences publiques sur des thèmes en rapport avec les travaux de la Commission, lorsqu'elles sont utiles au bon avancement des travaux.

3.1.19 Le Secrétariat maintient des relations appropriées avec les autres services de la DEQM afin d'assurer une bonne coordination des travaux.

3.1.20 Après toute décision de la Commission de constituer un Groupe d'Experts ou un Groupe de Travail, le Secrétariat adresse aux Autorités Nationales de Pharmacopée et aux délégations une invitation à présenter des candidatures, en indiquant les attributions du groupe et le profil attendu de ses membres.

3.1.21 Au plus tard 6 mois avant expiration du mandat des Groupes d'Experts et Groupes de Travail, le Secrétariat adresse aux Autorités Nationales de Pharmacopée et aux délégations une invitation à présenter des candidatures, en indiquant les attributions du groupe et le profil attendu de ses membres.

3.1.22 Lorsqu'une modification du programme de travail (addition ou suppression) est proposée, le Secrétariat adresse un questionnaire aux Autorités Nationales de Pharmacopée pour leur demander si elles sont favorables à la modification proposée. Lorsqu'une proposition de suppression a pour motif l'insuffisance des informations disponibles sur les fabricants, toute Autorité Nationale de Pharmacopée favorable au maintien de ce sujet au programme de travail doit s'efforcer de fournir les informations voulues.

3.1.23 Lorsque la suppression d'un texte publié (monographie, chapitre général ou autre) est proposée, le Secrétariat adresse un questionnaire aux Autorités Nationales de Pharmacopée pour leur demander si elles sont favorables à cette suppression.

3.1.24 Le Secrétariat organise annuellement une réunion des Secrétaires d'Autorités Nationales de Pharmacopée, afin de faciliter et coordonner les activités d'intérêt commun et de permettre des échanges d'informations. Cette réunion est normalement accueillie tour à tour par les différentes Autorités nationales.

3.1.25 Le Secrétariat peut, si nécessaire, organiser des rencontres avec les associations industrielles concernées. Dans la mesure du possible, le Président de la Commission et, le cas échéant, le Président du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail concerné assistent à cette réunion.

3.1.26 Le Secrétariat assure la maintenance de la base de données *Knowledge* sur le site internet de la DEQM, en l'alimentant avec les informations relatives aux monographies, chapitres généraux et autres textes qui peuvent être utiles aux utilisateurs.

3.1.27 Le Secrétariat participe aux activités du Groupe de Discussion des Pharmacopées, aux côtés de représentants de la Pharmacopée Japonaise et de l'United States Pharmacopeia, et veille à ce que les travaux soient conduits dans le respect des procédures établies par la Commission. Le Secrétariat assure la liaison avec les Groupes d'Experts ou Groupes de Travail concernés et tient la Commission informée de l'avancement des travaux.

3.1.28 Le Secrétariat participe aux travaux d'autres organisations lorsqu'ils ont un impact sur les activités de la Commission, notamment ceux des comités concernés de l'*Agence Européenne du Médicament* (EMA), de la *Commission des Communautés Européennes*, de l'*Organisation mondiale de la Santé* (OMS) et de l'*Organisation mondiale de la santé animale* (OIE). Des comptes rendus sont présentés à la Commission sur cette participation.

3.2 Service Laboratoire (SLAB)

3.2.1 Le Service Laboratoire (SLAB) participe, sur demande de la Commission ou des Groupes d'Experts ou Groupes de Travail, aux travaux afférents à l'élaboration des monographies, chapitres généraux et autres textes.

3.2.2 Il est souhaitable que, chaque fois que possible, un membre du personnel scientifique du SLAB assiste aux réunions des Groupes pour fournir un avis sur les aspects relatifs aux étalons de référence et participer aux discussions relatives aux travaux auxquels a participé le Laboratoire.

3.3 Étalons de référence

3.3.1 Le SLAB et le Service Standardisation Biologique & Réseau OMCL (SBO) participent à l'établissement et au monitorage des étalons de référence.

3.3.2 Le SLAB entreprend, en coopération avec les Groupes d'Experts et Groupes de Travail concernés, les travaux requis pour l'établissement des étalons de référence. Il mène à bien l'établissement de ces étalons et rend compte au Groupe d'Experts ou Groupe de Travail concerné des travaux effectués.

3.3.3 Le SBO entreprend, en coopération avec les Groupes d'Experts et Groupes de Travail concernés, les travaux requis pour l'établissement des Préparations Biologiques de

Référence. Il mène à bien l'établissement de ces étalons et rend compte au Groupe d'Experts ou Groupe de Travail concerné des travaux effectués.

3.3.4 Le SLAB et le SBO veillent à ce que les travaux d'établissement de tout nouvel étalon de référence soient menés à bien de telle sorte que l'étalon soit disponible en temps voulu pour la mise en application de la monographie, et de préférence au moment de sa publication.

3.3.5 Le SLAB et le SBO veillent à ce que les travaux d'établissement de tout lot de remplacement d'un étalon de référence soient menés à bien de façon à garantir un approvisionnement ininterrompu des utilisateurs.

3.4 Service Publications & Multimédia (SPM)

3.4.1 Le Service Publications & Multimédia (SPM) prend les dispositions nécessaires à la publication, sous une forme appropriée, des monographies, chapitres généraux et autres textes adoptés par la Commission.

3.4.2 Le SPM prend les dispositions nécessaires à la parution de *Pharmeuropa*, où sont publiés l'ensemble des textes soumis à enquête publique, ainsi que des notes scientifiques, des informations générales sur les activités de la DEQM, etc.

3.4.3 Le SPM assure la parution de la version définitive des textes adoptés pour publication par la Commission. Les corrections apportées aux textes définitifs avant publication sont notifiées aux parties intéressées, notamment les délégations et les Autorités Nationales de Pharmacopée.

3.4.4 Le SPM assure la supervision générale du style de rédaction des textes à publier, et notifie les éventuels problèmes au Secrétaire du groupe concerné.

3.4.5 Le SPM rédige et met à jour le *Guide de Rédaction*.

3.5 Système de gestion de la qualité

3.5.1 La DEQM élabore et met en œuvre, pour la conduite des travaux dans chacun de ses services, un système de gestion de la qualité conforme à une norme internationalement reconnue.

4 AUTORITES NATIONALES DE PHARMACOPEE

4.1 Rôle général

Le rôle général des Autorités Nationales de Pharmacopée est décrit à l'Annexe 1.

4.2 Activités

L'Autorité Nationale de Pharmacopée est le service responsable, au sein de chaque Partie contractante, du maintien de la communication avec la DEQM. En vertu de l'article 8.1 du *Règlement intérieur*, chaque Autorité Nationale de Pharmacopée doit disposer d'une ou plusieurs personnes qualifiées (pharmaciens ou équivalent) responsables de la mise en œuvre des décisions de la Commission.

L'Autorité Nationale de Pharmacopée dispose du support administratif nécessaire pour assurer et coordonner les activités essentielles suivantes :

— préparation et/ou mise en application au niveau national de la Pharmacopée européenne et de ses suppléments,

— réponse aux questionnaires adressés par la DEQM sur le programme de travail de la Pharmacopée européenne,

— transmission des informations nécessaires sur les fabricants locaux et autres parties intéressées souhaitant participer aux travaux,

— transmission aux comités d'experts et fabricants locaux, si nécessaire, des informations relatives aux projets de textes élaborés, dans le respect du degré de confidentialité requis,

— transmission à la DEQM des commentaires nationaux relatifs aux projets de textes publiés dans Pharmeuropa,

— discussion préparatoire avec les membres de la Commission, avant les sessions,

— envoi de propositions de candidatures d'experts et de spécialistes comme membres des Groupes d'Experts et des Groupes de Travail,

— transmission d'informations sur la Pharmacopée européenne aux utilisateurs locaux, en complément du support utilisateur *HelpDesk* proposé par la DEQM,

— participation à la réunion annuelle des Autorités Nationales de Pharmacopée, pour favoriser les échanges entre États Membres sur les méthodes de travail et autres sujets,

— notification à la Commission de l'élaboration de textes nationaux.

4.3 Obligations

4.3.1 Les Autorités Nationales de Pharmacopée sont tenues d'adresser au Secrétariat leurs commentaires sur les projets de monographies ou autres textes dans les délais impartis. Ce délai est habituellement de 60 jours après la date limite indiquée dans *Pharmeuropa* pour l'enquête publique. Si un projet amendé est republié pour nouvelle enquête, les commentaires adressés en réponse ne doivent pas soulever de nouvelles questions. Les commentaires sont saisis dans le DRT (*Document Review Tool*) de la DEQM. Des commentaires reçus après la date limite peuvent néanmoins être pris en compte, à la discrétion du Président de groupe et à condition que cela soit indispensable.

4.3.2 Les propositions impliquant des modifications fondamentales d'un projet de texte doivent être fondées et étayées, si nécessaire, par des données expérimentales. Les propositions insuffisamment fondées ou étayées seront examinées, mais normalement rejetées pour ces motifs.

4.3.3 Tout commentaire relatif à un document doit comporter une proposition circonstanciée d'amélioration, ou indiquer clairement l'action attendue et les raisons la motivant. Les commentaires ne répondant pas à ces conditions seront examinés, mais normalement rejetés pour ce motif.

4.3.4 Les Autorités Nationales de Pharmacopée ont le devoir de maintenir des liaisons avec les experts et spécialistes de leur pays respectif, tout en respectant leur position indépendante en tant que conseillers scientifiques de la Commission.

5 AUTRES

5.1 Fabricants et autres parties intéressées relevant d'États signataires de la Convention de la Pharmacopée Européenne

5.1.1 Les commentaires relatifs aux textes publiés dans *Pharmeuropa* doivent être soumis par l'intermédiaire de l'Autorité Nationale de Pharmacopée.

5.1.2 Les propositions d'inscriptions nouvelles au programme de travail ou de révision de monographies ou chapitres généraux doivent être soumises par l'intermédiaire de l'Autorité Nationale de Pharmacopée (conformément au *Règlement intérieur*, les propositions émanant d'États observateurs peuvent être présentées via une délégation ou via le Secrétariat de Strasbourg).

5.1.3 Les demandes de renseignements techniques concernant des monographies ou autres textes doivent être soumises soit à l'Autorité Nationale de Pharmacopée, de préférence par écrit, soit à la DEQM via le *HelpDesk*.

5.2 Fabricants et autres parties intéressées relevant d'États non-signataires de la Convention de la Pharmacopée Européenne, ou parties intéressées à caractère multinational

5.2.1 Les commentaires relatifs aux textes publiés dans *Pharmeuropa* doivent de préférence être soumis par l'intermédiaire de l'Autorité Nationale de Pharmacopée de l'État membre où le produit est autorisé.

5.2.2 Si le fabricant ou autre partie intéressée choisit d'utiliser le *HelpDesk* pour adresser à la DEQM des commentaires sur les textes parus dans *Pharmeuropa* (de préférence sous forme de pièces jointes au formulaire d'enquête), il doit indiquer dans quel(s) État(s) membre(s) le produit est autorisé.

5.2.3 Les propositions d'inscriptions nouvelles au programme de travail ou de révision de monographies ou chapitres généraux sont à adresser au Secrétariat de Strasbourg.

5.2.4 Les demandes de renseignements techniques concernant des monographies ou autres textes doivent être soumises à la DEQM via le *HelpDesk*.

5.3 Organisations internationales

5.3.1 Les communications doivent passer par le Secrétariat de Strasbourg.

5.4 Associations industrielles ou autres

5.4.1 Les communications doivent passer par le Secrétariat de Strasbourg.

6 REVISION DES TEXTES

Les exigences et la procédure décrites ici pour la révision des textes de la Pharmacopée européenne sont conformes à l'Article 21 du *Règlement intérieur*.

6.1 Révisions techniques

6.1.1 Les demandes de révision doivent être soumises au moyen du formulaire établi à cet effet. La demande doit clairement identifier les parties du texte à réviser et, si possible, inclure une proposition concrète. Le Groupe d'Experts ou Groupe de Travail peut procéder à une étude préliminaire de la demande de révision avant son examen par la Commission, selon leurs dates de réunion respectives. Néanmoins, les travaux ne doivent pas commencer avant que la Commission ait décidé d'ajouter la révision au programme de travail.

6.1.2 Les demandes de révision doivent être accompagnées d'éléments d'information suffisants pour permettre à la Commission de décider si la révision est justifiée et nécessaire et de lui accorder la priorité appropriée. Si une demande de révision ne satisfait pas à ces critères, le Secrétariat peut envoyer au demandeur, après consultation du Président du Groupe d'Experts ou Groupe de Travail et/ou du Président de la Commission, une requête circonstanciée de complément d'information.

6.2 Révisions mineures

Dans un but de simplification des méthodes de travail, les révisions mineures peuvent être soumises directement à la Commission si le Président de groupe ou le Secrétariat considère qu'une publication préalable dans Pharmeuropa n'est pas nécessaire. L'application de cette procédure suppose que la révision ne donne pas lieu à controverse et que la Commission puisse juger si elle est nécessaire et justifiée sur la base des seules informations contenues dans la note explicative qui accompagne la monographie. Cette note reste ultérieurement consultable (après adaptation rédactionnelle si nécessaire) via le champ *View History* de la base de données *Knowledge*, afin que les utilisateurs puissent savoir pourquoi la modification a été effectuée. Les additions à la section « Impuretés » d'une monographie qui émanent de la procédure de certification sont approuvées par le Comité Technique Consultatif de la procédure, puis présentées à la Commission comme révisions mineures, après vérification s'il y a lieu par les Groupes d'Experts ou Groupes de Travail, lorsqu'il n'est pas nécessaire de réviser également les méthodes analytiques décrites dans la monographie.

6.3 Correction d'erreurs

Lorsqu'une erreur dans le texte ou une modification d'ordre rédactionnel est signalée, le Secrétariat prend sans délai les mesures nécessaires pour la publication d'un texte corrigé et en informe la Commission et les Autorités Nationales de Pharmacopée. Les corrections qui peuvent être effectuées sur simple notification sont, par exemple : les différences entre les textes anglais et français à condition que l'on puisse déterminer sans doute aucun lequel des

deux textes est correct ; les libellés qui ne reflètent pas la décision du Groupe d'Experts, du Groupe de Travail et/ou de la Commission.

Annexe 1

UTILISATION, ELABORATION ET MAINTIEN A JOUR DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

INTRODUCTION

La Pharmacopée européenne est élaborée en vertu d'une convention internationale du Conseil de l'Europe, signée par 36 États ainsi que par l'Union européenne. Les signataires de la Convention s'engagent :

> "à prendre les mesures nécessaires pour que les monographies … constituant la Pharmacopée Européenne deviennent des normes officielles applicables sur leurs territoires respectifs."

La Pharmacopée européenne a pour mission d'agir en faveur de la santé publique via l'élaboration de spécifications communes, reconnues, à l'usage des professionnels de la santé et autres parties concernées par la qualité des médicaments. Ces spécifications doivent être de qualité appropriée, pour permettre l'utilisation sans risque des médicaments par les patients et consommateurs. Leur existence :

— facilite la libre circulation des médicaments en Europe,

— assure la qualité des médicaments exportés hors du territoire européen.

Les monographies et autres textes de la Pharmacopée européenne sont conçus de façon à répondre de façon adéquate aux besoins :

— des autorités réglementaires,

— des acteurs impliqués dans le contrôle de la qualité,

— des fabricants de matières premières pharmaceutiques et de médicaments.

La Pharmacopée européenne ne peut remplir convenablement sa mission que si chacune des parties intéressées participe activement au processus d'élaboration et de maintien à jour de ces spécifications. Les principaux aspects de cette participation active sont exposés ici.

ÉCHANGES ENTRE LA PHARMACOPEE ET SES PARTENAIRES

La Pharmacopée, qui fait partie intégrante du système réglementaire de contrôle de la qualité des médicaments, n'a de valeur que si elle est adaptée *en temps réel* aux besoins de ses utilisateurs, notamment les experts traitant les demandes d'autorisation de mise sur le marché (préparées par les industriels fabricants et évaluées par les autorités compétentes). Aussi a-t-elle pris des mesures pour réagir promptement aux sollicitations qu'elle reçoit des autorités compétentes.

Il faut en premier lieu rappeler le *rôle spécifique* de la Pharmacopée, par rapport à celui des autorités d'enregistrement.

A la différence des dossiers d'enregistrement, qui sont préparés et évalués individuellement pour chaque produit, la Pharmacopée est un outil indispensable de **communication** et de **normalisation** qui vise à l'application de spécifications uniformes ; elle doit être constamment actualisée pour éviter la duplication des travaux (facteur d'augmentation des coûts) et surtout l'anarchie ou des divergences en matière d'exigences ; en prescrivant des méthodes d'analyse harmonisées et validées, des spécifications et des unités, en établissant des étalons de référence communs pour tous les experts européens, elle fournit un outil de référence fiable qui rend possible la communication, assure la liaison entre individus et facilite les échanges scientifiques, administratifs et commerciaux, à l'échelon national ou international, entre tous les partenaires, tant du secteur privé que public, responsables de la conception, de la fabrication ou du contrôle des médicaments.

Outil commun, elle ne reste adaptée à ses utilisateurs que si ces derniers ont le souci et la possibilité de donner leur avis et faire connaître leurs besoins.

Sur le plan juridique, les relations triangulaires Pharmacopée - Enregistrement - Fabricants ont été clarifiées par la législation, notamment les directives de l'UE (actuellement 2001/82, 2001/83 et amendements ultérieurs), et sont résumées par 3 grands principes.

Principe 1 : *La Pharmacopée européenne et ses spécifications standardisées et validées, adoptées à l'unanimité par des délégations nationales, est d'application obligatoire.*

Ce principe se trouve codifié dans l'Annexe 1 à la Directive 2003/63/CE de la Commission :

- *Introduction et principes généraux*, (5) : "Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales, et les chapitres généraux de la Pharmacopée européenne sont applicables."
- Paragraphe 3.2, (5) : "Les monographies de la Pharmacopée européenne sont applicables à toutes les substances … y figurant."
- "Dans le cas de procédures analytiques incluses dans la Pharmacopée européenne, cette description est remplacée dans chaque section concernée *(d'une demande d'autorisation de mise sur le marché)* par la référence détaillée appropriée à la ou aux monographies et au chapitre général ou aux chapitres généraux."

Principe 2 : ***Par exception,*** *s'il apparaît que le contrôle d'un produit ou d'une préparation spécifique décrits dans un dossier d'enregistrement est insuffisant, l'autorité d'enregistrement et le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché doivent disposer d'essais complémentaires.*

"Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée de l'un des États membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite...

Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la pharmacopée nationale d'un État membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées..."

Principe 3 : ***S'il a été constaté qu'une monographie ne couvre pas tous les produits présents sur le marché,*** *l'enregistrement doit en informer la Pharmacopée européenne en termes généraux sans rompre la confidentialité, et demander au fabricant de se mettre en relation avec la Pharmacopée pour une mise à jour de la monographie.*

"... (*les autorités compétentes*) en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées..."

Sur le plan pratique, les conditions de réalisation de ces 3 principes méritent clarification.

Principe 1

Il est clair que l'application des principes 2 et 3 sera d'autant plus rare que les textes de la Pharmacopée européenne seront régulièrement mis à jour. Ceci implique, au sein de la Commission européenne de Pharmacopée, la mise en œuvre d'un mécanisme permettant des mises à jour rapides

et, en dehors de la Pharmacopée européenne, l'organisation de communications fréquentes, régulières et efficaces avec les différents partenaires concernés.

Composante de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (DEQM, Conseil de l'Europe, Strasbourg), la Pharmacopée européenne dispose d'un secrétariat scientifique permanent et d'un laboratoire dédiés à l'élaboration et la mise à jour des monographies et chapitres généraux.

Les principes régissant l'élaboration des monographies sont exposés dans une série de *Guides techniques*, téléchargeables à partir du site internet de la DEQM (www.edqm.eu). Les méthodes retenues sont validées conformément aux dispositions des guides en vigueur. Les spécifications des monographies reposent sur l'examen des médicaments actuellement approuvés dans les États membres. Ceci concerne notamment les profils d'impuretés, et toutes les impuretés signalées comme spécifiées dans les monographies peuvent être considérées comme qualifiées à partir de la valeur d'acceptation spécifiée.

Il est par conséquent essentiel que les fabricants répondent aux appels du Secrétariat à participer aux travaux d'élaboration et de révision, en fournissant échantillons et données. Le Secrétariat envoie régulièrement des invitations en ce sens via les associations industrielles et les correspondants pharmacopée désignés par chaque fabricant.

L'élaboration des monographies est réalisée suivant différentes procédures, mais, dans tous les cas, les nouveaux projets de monographies et les propositions de révision sont publiés dans Pharmeuropa pour enquête publique.

Il est essentiel que les autorités compétentes disposent d'un système d'évaluation critique des textes publiés dans Pharmeuropa et d'envoi de commentaires au Secrétariat. De même, il est souhaitable que les fabricants disposent d'un système d'alerte leur permettant d'identifier les projets présentant un intérêt et de formuler des commentaires.

Chaque fois qu'un sujet (nouvelle monographie ou révision) est inscrit au programme de travail, la DEQM en envoie notification aux parties intéressées, en les invitant à prendre contact avec elle et à participer aux travaux, notamment en fournissant des données et des échantillons de leur produit.

Il est essentiel que les parties intéressées disposent d'un système d'identification des sujets susceptibles de les intéresser, et qu'elles contactent la DEQM en temps voulu. Le moyen le plus efficace, pour ce faire, est de désigner au sein de la firme un correspondant pharmacopée et de communiquer ses coordonnées à la DEQM.

Principe 2

Il peut arriver qu'une monographie soit incomplète et ne couvre pas une impureté présente dans un produit obtenu par une nouvelle voie de synthèse ou de purification. Lorsqu'une demande d'autorisation de mise sur le marché est déposée pour un médicament contenant une telle substance, le demandeur doit pour des raisons de santé publique présenter un complément d'information, et l'autorité d'enregistrement est tenue d'exiger ce complément d'information.

L'Autorité Nationale de Pharmacopée est le moyen de liaison le plus efficace pour signaler des déficiences suspectées dans les monographies. Le formulaire figurant en Annexe 2 peut être utilisé pour ce type de notification, ainsi que le *HelpDesk* accessible via le site internet de la DEQM.

Compte tenu du développement du commerce international, susceptible de rendre cette situation plus fréquente, les guidelines actuels du Groupe de Travail *Qualité* — groupe conjoint du *Comité des médicaments à usage humain* (CHMP) et du *Comité des médicaments à usage vétérinaire* (CVMP) de l'EMA — exigent que soit apportée la preuve de la légitimité de la référence à la Pharmacopée, pour une source donnée.

Pour simplifier la constitution des dossiers d'AMM et rendre directement réalisable la référence à la Pharmacopée, une procédure de **certification de conformité** a été mise en place : elle permet aux

fabricants d'apporter la preuve de l'applicabilité de la monographie à leur produit, tout en étant assurés du respect de la confidentialité exigée par la protection de la propriété intellectuelle. Si la monographie ne permet pas un contrôle adéquat du produit, le certificat sera accompagné d'exigences complémentaires, dans l'attente de la révision de la monographie.

Principe 3

La Pharmacopée étant l'outil commun aux trois partenaires (deux au titre d'utilisateurs, le troisième parce qu'il l'élabore et la maintient à jour), il convient d'optimiser les moyens de communication entre ces partenaires afin de mieux répondre aux besoins spécifiques de chacun tout en respectant ses contraintes.

Autorités d'enregistrement et fabricants ont des besoins similaires :

- spécifications transparentes, exactes, fiables,
- monographies à jour,
- méthodes de référence validées,

mais une contrainte s'exerce sur les autorités d'enregistrement : la confidentialité des données contenues dans les dossiers d'enregistrement. Les fabricants peuvent communiquer leurs données à la DEQM en sachant qu'elles seront traitées en confidence s'ils en font la demande, même si la conclusion naturelle du processus est bien sûr la publication d'une norme publique, librement accessible.

La Pharmacopée a pour sa part des besoins spécifiques :

- informations sur la situation du marché,
- informations sur les besoins des autorités d'enregistrement (politique générale en matière de sécurité et d'efficacité, politique de santé publique),
- données et échantillons représentatifs des produits approuvés présents sur le marché,

et ses principales contraintes concernant l'élaboration des monographies sont :

- le travail qu'exige le développement de méthodes standardisées et validées couvrant tous les produits disponibles,
- l'obtention des substances nécessaires à l'établissement des étalons de référence.

Il est important que chacun des partenaires ait une claire compréhension des besoins et contraintes des deux autres.

Pour sa part, la DEQM fait porter ses efforts sur différents aspects :

- esprit d'ouverture dans l'élaboration des monographies à la lumière des principes établis dans le *Guide technique ad hoc*, disponible sur le site internet de la DEQM,
- élaboration de monographies transparentes répondant aux besoins de tous les utilisateurs, avec l'aide de la procédure de Certification,
- élaboration prioritaire des monographies et chapitres généraux demandés par les autorités d'enregistrement, notamment les Comités et Groupes de Travail de l'EMA,
- mise en œuvre efficace de la procédure de Certification pour réduire la charge de travail des évaluateurs traitant les différentes parties des dossiers,
- pour les substances actives, publication de monographies au moins 2 ans avant la date d'expiration du brevet, afin qu'une norme soit disponible lorsque des demandes d'AMM seront déposées pour des génériques,
- développement continu des ressources disponibles sur le site internet de la DEQM, comme support à l'ensemble des aspects des travaux,

- organisation de rencontres avec les parties intéressées, à intervalles réguliers ou sur demande, pour promouvoir les échanges sur tous les aspects liés à ses travaux.

AUTORITES NATIONALES DE PHARMACOPEE

Le processus d'élaboration des monographies se déroule principalement au niveau européen, les États membres apportant la contribution de leurs ressources à ce processus collaboratif plutôt que de développer des normes nationales. Ce fonctionnement permet des économies de ressources conséquentes et évite d'avoir à procéder *a posteriori* à l'harmonisation des positions nationales. Le rôle des Autorités Nationales de Pharmacopée a donc évolué ; elles sont désormais intégrées à un réseau actif travaillant dans différentes directions pour :

- apporter les compétences nécessaires à l'élaboration de monographies européennes,
- fournir des informations sur la situation du marché local des médicaments,
- relayer au niveau local les informations relatives à la pharmacopée,
- assurer la liaison au niveau local entre les parties intéressées et la DEQM.

La DEQM organise annuellement une réunion des Secrétaires de pharmacopées nationales, pour faciliter et coordonner les activités d'intérêt commun et permettre des échanges d'informations.

Annexe 2

NOTIFICATION D'UNE DEFICIENCE SUSPECTEE DANS UNE MONOGRAPHIE DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

S'il s'avère, au cours de l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, que les exigences d'une monographie de la Pharmacopée Européenne doivent être complétées en vue de garantir un contrôle suffisant d'une matière première provenant d'un fabricant particulier, la directive communautaire 2003/63/CE prévoit que l'autorité d'enregistrement doit en informer le Secrétariat de la Pharmacopée européenne. Par ailleurs, le fabricant est tenu de prêter son concours à la Commission européenne de Pharmacopée pour mettre à jour la monographie.

Les autorités d'enregistrement ne sont pas en droit de transmettre au Secrétariat de la Pharmacopée européenne les informations confidentielles relatives à une demande d'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, les informations communiquées au Secrétariat de la Pharmacopée européenne, si possible avec l'aide des Autorités Nationales de Pharmacopée, peuvent se limiter au titre de la monographie, au nom du fabricant, à la nature de la déficience suspectée, etc. Le Secrétariat de la Pharmacopée européenne contacte alors le fabricant pour obtenir directement des informations plus détaillées en vue d'engager la procédure de révision.

Les informations destinées au Secrétariat de la Pharmacopée européenne peuvent être présentées sous le format indiqué ci-après.

Elles doivent être envoyées à l'adresse suivante :

Service Pharmacopée Européenne
DEQM
Conseil de l'Europe
7 allée Kastner
CS 30026
F – 67081 STRASBOURG
FRANCE
Télécopie : (+33) 3 88 41 27 71

Titre de la monographie	
Problème rencontré (par ex. essai des substances apparentées insuffisant, essai supplémentaire requis, essai à remplacer car techniquement insatisfaisant, …)	
Nom et adresse du fabricant du produit fini	
Nom et adresse de l'autorité d'enregistrement et nom de l'évaluateur	
Nom et adresse de l'Autorité Nationale de Pharmacopée	

Annexe 3
PROCEDURES D'ELABORATION DES MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

Le programme de travail est établi par la Commission européenne de Pharmacopée. Celle-ci examine les propositions d'inscription au programme de travail de monographies pouvant porter sur des substances actives, des excipients, et dans certains cas des médicaments, dont l'emploi est autorisé dans les États Membres. Dans l'intérêt de la santé publique, la Commission peut décider d'élaborer des monographies sur des produits ne répondant pas à ces critères. Lors de l'inscription d'une monographie ou d'un chapitre général au programme de travail, la Commission décide de la procédure d'élaboration à utiliser et assigne les travaux à un Groupe d'experts ou un Groupe de travail.

PROCEDURE 1 - ELABORATION PAR UN GROUPE D'EXPERTS

1 LANCEMENT DES TRAVAUX

1.1 Après addition au programme de travail d'un sujet relevant de la Procédure 1, le Secrétariat diffuse l'information via les associations industrielles, les correspondants de la Pharmacopée auprès des fabricants, le site internet de la DEQM et Pharmeuropa. Les parties intéressées sont invitées à contacter le Secrétariat en vue de fournir des échantillons et des données et de participer aux travaux.

1.2 Le Secrétariat identifie les fabricants de la substance à partir des informations transmises par les Autorités Nationales de Pharmacopée et de tout autre élément à sa disposition.

1.3 Le Secrétariat envoie aux fabricants/fournisseurs de la substance une lettre type les informant de la procédure et du programme à suivre et leur demandant :

i) de fournir des lots de production courante et de petites quantités des impuretés connues,

ii) de communiquer les spécifications internes (pour toute la durée de validité et toutes les qualités de la substance) telles qu'acceptées par les autorités d'enregistrement, et les méthodes d'analyse accompagnées des données de validation analytiques,

iii) de fournir des données d'analyse de lots concernant la stabilité,

iv) si possible, de faire parvenir un lot susceptible d'être utilisé au besoin comme substance chimique de référence (SCR).

2 PREPARATION DU PROJET DE MONOGRAPHIE

2.1 Chaque substance est attribuée à un rapporteur, et si nécessaire à un co-rapporteur, au sein du Groupe.

2.2 Après réception de la documentation et des échantillons demandés, le Secrétariat adresse des copies de la documentation reçue et une partie des échantillons au rapporteur, et si nécessaire au co-rapporteur.

2.3 Après réception des échantillons et des données, le rapporteur fixe les échéances de réalisation des travaux de laboratoire (6 mois maximum de préférence) et lance les travaux requis, si nécessaire en collaboration avec le fabricant et le co-rapporteur.

2.4 Le co-rapporteur ou, exceptionnellement, le Laboratoire de la DEQM procède aux vérifications nécessaires et adresse ses commentaires au rapporteur, lequel informe le Secrétariat de l'état d'avancement des travaux.

2.5 Le rapporteur élabore un avant-projet de monographie conformément au *Guide Technique* concerné et au *Guide de Rédaction* de la Ph. Eur., idéalement dans un délai de 3 mois après la réalisation des travaux de laboratoire.

2.6 Cet avant-projet est transmis au Secrétariat dans l'une des langues officielles. Le Secrétariat est responsable de la traduction des textes dans l'autre langue officielle et de la vérification rédactionnelle finale des textes.

3 APPROBATION POUR PUBLICATION DANS PHARMEUROPA

3.1 Le projet de monographie ainsi qu'un rapport des études effectuées sont présentés au Groupe d'Experts.

3.2 Si le Groupe d'Experts estime que la monographie nécessite un travail plus approfondi, cette tâche incombe au rapporteur ou au co-rapporteur et, si besoin, au Laboratoire de la DEQM ; les résultats obtenus sont, de préférence, présentés lors de la réunion suivante du Groupe d'Experts.

3.3 En règle générale, le projet à publier dans *Pharmeuropa* est approuvé par le groupe en deux réunions maximum.

3.4 En cas de difficultés d'ordre non scientifique ou de divergences de conception, le problème est immédiatement soumis à la Commission.

4 PUBLICATION DANS PHARMEUROPA

4.1 Une fois le projet de monographie approuvé par le Groupe d'Experts, les amendements d'ordre rédactionnel sont effectués par le Secrétariat et la monographie est simultanément publiée dans *Pharmeuropa* et envoyée aux Autorités Nationales de Pharmacopée. Le cas échéant, l'auteur de la monographie prépare une note explicative qui est publiée avec la monographie. La date limite d'envoi des commentaires dans le cadre de l'enquête publique est fixée à 3 mois à compter de la date de publication de Pharmeuropa.

5 EXAMEN DES COMMENTAIRES

5.1 Le Secrétariat utilise un outil appelé DRT (*Document Review Tool*) pour préparer la compilation des commentaires reçus, qui sont communiqués au rapporteur/co-rapporteur ainsi qu'au Groupe d'Experts, pour sa réunion suivante.

5.2 Le rapporteur passe en revue les commentaires, essaie de résoudre les éventuels problèmes en effectuant, s'il y a lieu, des travaux de laboratoire complémentaires (auxquels le Laboratoire de la DEQM peut être convié à participer) et présente des propositions au Groupe.

5.3 Les commentaires sont examinés par le Groupe d'Experts, et la monographie est approuvée et transmise pour adoption à la Commission. Le cas échéant, pour ne pas retarder la publication de nouveaux textes, le Groupe d'Experts transmet à la Commission un texte pour adoption tout en proposant la poursuite des travaux sur un point nécessitant des études supplémentaires.

5.4 Lorsque des modifications importantes (changement de méthode, modification significative des spécifications) apparaissent nécessaires à la lumière de l'enquête publique, une deuxième publication dans Pharmeuropa ou, selon le cas, une consultation des Autorités Nationales de Pharmacopée est envisagée.

6 ADOPTION PAR LA COMMISSION

6.1 Le Secrétariat prépare le document pour la Commission et le présente pour adoption lors de la Session suivante.

PROCÉDURE 2 - ADAPTATION DES MONOGRAPHIES NATIONALES

Le programme d'adaptation des monographies nationales ayant été mené à terme, la Procédure 2 n'est plus utilisée.

PROCÉDURE 3 - COORDINATION PAR UN SECRÉTARIAT NATIONAL

Cette procédure a été fusionnée avec la Procédure 4 modifiée.

PROCEDURE 4

Cette procédure s'applique aux substances pour lesquelles il n'a été identifié qu'une seule partie intéressée parmi les fabricants. Elle est généralement utilisée pour les substances encore sous brevet, lorsque la production future de génériques est prévisible. L'objectif est de publier une monographie 5 ans après la première autorisation en Europe d'un médicament contenant la substance, et au plus tard 2 ans avant la date d'expiration du brevet. Les travaux sont coordonnés par la DEQM et supervisés par le Groupe d'Experts P4. Les données fournies par les fabricants sont traitées de façon confidentielle et ne sont accessibles qu'au personnel de la DEQM et aux membres du Groupe d'Experts P4, lequel est composé de représentants des secrétariats de pharmacopées nationales ou des autorités réglementaires.

1 LANCEMENT DES TRAVAUX

1.1 Après l'inscription au programme de travail, un rapporteur est désigné au sein du Groupe d'Experts P4, ainsi que des personnes responsables au sein du Secrétariat et du Laboratoire. Une Autorité Nationale de Pharmacopée peut assurer le rôle de coordinateur et désigner un correspondant qui, pour les besoins de cette monographie, devient membre du Groupe d'Experts P4.

1.2 Le Secrétariat demande au fabricant les données et échantillons requis. Les données sont traitées de façon confidentielle et ne sont accessibles qu'au Groupe d'Experts P4 et aux membres du personnel de la DEQM qui sont impliqués dans la Procédure P4.

1.3 Le Secrétariat fait le bilan des données et échantillons reçus. S'ils sont complets et satisfaisants, la personne responsable au sein du Secrétariat prépare un avant-projet de monographie. S'ils paraissent incomplets, le Secrétariat demande des échantillons/ données supplémentaires avant d'engager la préparation de l'avant-projet.

2 PREPARATION D'UN AVANT-PROJET

2.1 Le rapporteur, le Secrétariat et le Laboratoire examinent l'avant-projet. Un récapitulatif des questions à résoudre est préparé et adressé au fabricant.

2.2 Lorsque toutes les questions ont été résolues avec le fabricant, le Laboratoire effectue sur un ou plusieurs lots les essais décrits dans le projet de monographie. Si nécessaire pour confirmer les résultats obtenus par le Laboratoire de la DEQM, les essais sont réalisés par un second laboratoire (laboratoire d'une pharmacopée nationale ou OMCL).

Si la coordination des travaux est assurée par une Autorité Nationale de Pharmacopée, les vérifications expérimentales sont conduites par son laboratoire et les essais de confirmation par le Laboratoire de la DEQM.

2.3 Les rapports de laboratoire sont transmis au fabricant, éventuellement avec de nouvelles questions. La personne responsable au sein du Secrétariat s'efforce de résoudre toutes les divergences avec le fabricant, en collaboration avec le rapporteur et la personne responsable au sein du Laboratoire.

2.4 Le Secrétariat, en collaboration avec le rapporteur, prépare un projet de monographie amendé conformément au *Guide Technique* concerné et au *Guide de Rédaction* de la Ph. Eur., idéalement dans un délai de 3 mois après la réalisation des travaux de laboratoire.

2.5 Le Secrétariat est responsable de la traduction des textes dans l'autre langue officielle et de la vérification rédactionnelle finale des textes.

3 PUBLICATION DANS PHARMEUROPA

3.1 Une fois le projet de monographie confirmé par le Groupe d'Experts P4, les amendements nécessaires sont incorporés par le Secrétariat, puis la monographie est simultanément publiée dans *Pharmeuropa* et envoyée aux Autorités Nationales de Pharmacopée. Si nécessaire, l'auteur de la monographie prépare une note explicative qui est publiée avec la monographie. La date limite d'envoi des commentaires dans le cadre de l'enquête publique est fixée à 3 mois à compter de la date de publication de Pharmeuropa.

4 EXAMEN DES COMMENTAIRES

4.1 Le Secrétariat utilise un outil appelé DRT (*Document Review Tool*) pour préparer la compilation des commentaires reçus, qui sont communiqués au rapporteur ainsi qu'au Groupe d'Experts P4.

4.2 Le rapporteur et la personne responsable au sein du Secrétariat étudient les commentaires et préparent un document faisant apparaître le motif de l'acceptation / rejet des modifications proposées.

4.3 A la lumière de ce document, un projet de texte révisé est préparé pour confirmation par le Groupe d'Experts P4. Le cas échéant, pour ne pas retarder la publication des nouveaux textes, le Groupe d'Experts P4 transmet à la Commission un texte pour adoption tout en proposant la poursuite des travaux sur un point nécessitant des études supplémentaires.

4.4 Lorsque des modifications importantes (changement de méthode, modification significative des spécifications) apparaissent nécessaires à la lumière de l'enquête publique, une deuxième publication dans Pharmeuropa ou, selon le cas, une consultation des Autorités Nationales de Pharmacopée est envisagée.

5 PRESENTATION A LA COMMISSION

5.1 Le Secrétariat prépare le document pour la Commission et le présente pour adoption lors de la Session suivante.

Annexe 4
LISTE DES DOCUMENTS DE BASE FOURNIS AUX PARTICIPANTS AUX TRAVAUX DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE

1. *Règlement intérieur*
2. *Guide relatif aux travaux de la Pharmacopée européenne*
3. *Règles de déontologie relatives aux travaux de la Pharmacopée Européenne*
4. *Guide technique pour l'élaboration des monographies* (pour le domaine de travail concerné)
5. Document présentant la composition de la Commission et des Groupes d'Experts et Groupes de travail ainsi que les listes des Sections de liaison de l'Accord partiel, les adresses centrales des délégations et des Secrétaires d'Autorités Nationales de Pharmacopée.

Le *Guide de rédaction* est fourni sur demande.