Rapport annuel d'activité de la DEQM – 2008

L'activité de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé est présentée sous l'angle de ses 5 principales missions :

- la Pharmacopée Européenne et les activités associées : substances et préparations de référence, programme de standardisation biologique, activités de publication et communication, relations internationales,
- la procédure de certification de conformité,
- le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL),
- la transfusion sanguine et la transplantation d'organes,
- les produits et le suivi pharmaceutiques.

Pendant l'année 2008, la DEQM a intégré avec succès à la palette de ses activités 2 nouveaux thèmes de travail : la lutte contre la contrefaçon des médicaments et le suivi pharmaceutique.

1. LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

PARTIES SIGNATAIRES ET OBSERVATEURS

La Convention de la Pharmacopée Européenne compte 37 signataires, dont la Communauté Européenne et les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, République Slovaque, Slovénie, Suède, Suisse, « ex-République yougoslave de Macédoine », Turquie.

En 2008, l'Argentine, l'Arménie et la Moldavie ont obtenu le statut d'observateurs auprès de la Commission européenne de Pharmacopée, portant ainsi à 23 le nombre des observateurs qui participent régulièrement aux travaux de la Commission : l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) plus 8 Etats européens (Albanie, Arménie, Bélarus, Fédération de Russie, Géorgie, Kazakhstan, Moldavie, Ukraine) et 14 Etats non européens (Algérie, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Chine, Etats-Unis (FDA), Israël, Malaisie, Madagascar, Maroc, Sénégal, Syrie, Tunisie).

1.1. PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

ACTIVITÉS GÉNÉRALES

La Commission européenne de Pharmacopée a poursuivi ses travaux pour la préparation des suppléments 6.3, 6.4 et 6.5 de la 6e Edition de la Pharmacopée Européenne, respectivement publiés en juin 2008, octobre 2008 et janvier 2009 pour mise en application au 1/1/2009, au 1/4/2009 et au 1/7/2009.

Au cours de ses 3 sessions de mars, juin et novembre 2008, la Commission européenne de Pharmacopée a adopté 193 textes (monographies et chapitres généraux) nouveaux ou révisés. Elle a notamment adopté une version révisée du chapitre général *2.2.46. Techniques de séparation chromatographique*, qui est d'une grande importance pour l'ensemble des essais de pureté et des dosages effectués par chromatographie. Dans 21 monographies de substances actives existantes, des méthodes de CLHP modernes ont été introduites dans de nouveaux essais ou en remplacement d'essais de substances apparentées jusqu'ici effectués par CCM, afin de porter les monographies au niveau des exigences actuelles. 47 nouveaux points (monographies et chapitres généraux) ont été ajoutés au programme de travail pendant l'année 2008.

La Commission a par ailleurs mis en place 5 nouveaux groupes de travail respectivement chargés des activités suivantes : mésylates d'alkyles, préparations pharmaceutiques, technologies de contrôle des procédés (PAT), détermination instrumentale de la coloration, préparation des composés radiopharmaceutiques. Elle a également décidé de réactiver le Groupe 16, qui traite des matières plastiques, et autorisé la création d'un nouveau groupe pilote pour l'élaboration de monographies de substances biologiques par la procédure P4 ; cette approche permettra, d'une part, de faciliter la collaboration entre la DEQM et les innovateurs pour les produits biotechnologiques et, d'autre part, d'établir les bases de la prise en compte des biosimilaires dans les monographies de la Ph. Eur. Enfin, la Commission a adopté un texte de politique générale sur l'approche à suivre en matière d'impuretés potentiellement génotoxiques lors de l'élaboration ou de la révision de monographies. Ce texte reflète l'approche de l'EMEA sur le sujet.

Suite à la contamination des héparines qui a entraîné plus d'une centaine de décès aux Etats-Unis et plusieurs centaines de cas d'effets indésirables graves en Europe, la Commission a pris des mesures pour procéder à la révision rapide des monographies d'héparines afin d'y introduire une recherche du contaminant en cause. Ces mesures sont entrées en vigueur le 1er août 2008. Par ailleurs, les experts de la Ph. Eur. ont entrepris une révision générale des monographies dans l'objectif de revoir leurs spécifications au regard de la qualité des produits actuellement sur le marché, et d'actualiser les méthodologies décrites.

La Commission européenne de Pharmacopée poursuit ses efforts en matière de réduction, remplacement et raffinement des essais sur animaux : lors de sa 132e Session, elle a adopté 4 révisions de monographies de produits sanguins autorisant l'utilisation d'un essai *in vitro* tel que l'essai des endotoxines bactériennes en remplacement de l'essai des pyrogènes. L'essai de toxicité anormale a été supprimé de la monographie générale sur les allergènes. De ce fait, son utilisation en routine pour tous les produits allergènes n'est plus obligatoire.

Le Secrétariat de la Pharmacopée Européenne et le Président du Groupe de Travail INC ont participé à une réunion sur les méthodes de dosage des métaux

lourds. Cette réunion, organisée à l'initiative de l'*United States Pharmacopeia*, s'est tenue au sein de la *National Academy of Science,* à Washington, en août 2008. Lors de sa session de novembre 2008, la Commission européenne de Pharmacopée a décidé de revoir les méthodes décrites par la Pharmacopée pour les métaux lourds, dans l'objectif notamment de mettre en application le nouveau guideline du CHMP, entré en vigueur en 2008, sur les teneurs limites en métaux utilisés comme catalyseurs et réactifs.

Au cours de l'année 2008, le Service Pharmacopée Européenne (Secrétariat scientifique) a organisé 78 réunions de groupes d'experts et groupes de travail, 3 sessions de la Commission, 6 réunions du Présidium, ainsi que la réunion annuelle des Autorités Nationales de Pharmacopée, accueillie cette année par l'*Irish Medicines Board*. Des membres du personnel de la DEQM assistent régulièrement en tant qu'observateurs et participent activement aux réunions de plusieurs comités et groupes de travail de l'EMEA : le comité des médicaments à base de plantes, le groupe de travail sur les produits biologiques, le groupe de travail sur les produits immunologiques, le groupe de travail « qualité », le groupe de travail des inspecteurs de BPFD et le groupe de travail PAT. Au début de l'année 2008, le forum annuel DEQM-EMEA s'est déroulé à Londres en présence de représentants du Secrétariat et du Présidium de la Commission européenne de Pharmacopée, de l'EMEA et des présidents des groupes de travail cités ci-dessus, afin de discuter des questions d'intérêt commun et de comparer leurs programmes de travail.

Les membres du Secrétariat continuent de participer aux sessions de formation sur l'utilisation des monographies. Ces sessions, qui rencontrent un grand succès, ont bien sûr pour objectif d'informer les participants, mais permettent aussi au Secrétariat de recueillir en retour des informations très intéressantes sur les besoins des utilisateurs.

Harmonisation internationale avec les pharmacopées des Etats-Unis et du Japon

Le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) s'est réuni à Portland, USA, du 1er au 5 juin 2008 et à Bruxelles du 9 au 14 novembre 2008. Plusieurs nouvelles monographies harmonisées ont été signées : *Carmellose*, *Stéarate de magnésium*, *Polysorbate 80* et *Acide stéarique*, ainsi qu'un nouveau chapitre général sur l'analyse granulométrique par diffraction laser.

Suite aux évaluations effectuées par le Groupe ICH Q4B, un nombre important de révisions a été accepté. En matière d'évaluation des textes de pharmacopée du point de vue de leur interchangeabilité réglementaire, le travail interactif entre le GDP et le Groupe ICH Q4B a continué d'évoluer de façon positive. La première des annexes spécifiques (résidu à la calcination) est parvenue à l'étape 5. 3 annexes (volume extractible, contamination particulaire, contamination microbienne) ont atteint l'étape 4, et 4 autres (désagrégation, uniformité des préparations unidoses, dissolution, stérilité) ont pu être signées à l'étape 2 par le groupe Q4B.

Après discussion entre le GDP et le Q4B d'une éventuelle extension des activités du Q4B, le Comité Directeur d'ICH a approuvé l'addition de 5 nouveaux chapitres généraux au programme de travail du Q4B : friabilité des comprimés, tamisage analytique, densité vrac/densité après tassement, électrophorèse capillaire et électrophorèse en gel de polyacrylamide. Le GDP transmettra les dossiers correspondants au Q4B, pour évaluation, dans le courant de l'année 2009.

A Portland et Bruxelles, des rencontres ont été organisées avec le Tri-PEC (IPEC Amérique, IPEC Europe, Japanese Pharmaceutical Excipients Council), qui est un acteur essentiel des travaux d'harmonisation des monographies d'excipients. La participation active de ces associations de fabricants d'excipients au processus d'harmonisation conduit par le GDP est encouragée, notamment dans le cadre d'essais collaboratifs interrégionaux visant à faire progresser le processus d'harmonisation.

Lors de sa 132e session, la Commission européenne de Pharmacopée a pris la décision de faire figurer dans le chapitre *5.8. Harmonisation des pharmacopées* des informations sur l'état d'harmonisation de 10 méthodes générales. Le chapitre 5.8 fera référence aux textes équivalents de la JP et de l'USP, et sera utile aux utilisateurs qui souhaitent employer ces méthodes dans les 3 régions. Ce travail se poursuivra en 2009, notamment pour les monographies d'excipients harmonisées.

Termes normalises

Depuis 2006, les autorités nationales ont la responsabilité d'introduire elles-mêmes la traduction des termes normalisés dans la base de données spécialisée, accessible via le site internet de la DEQM. Les termes normalisés sont désormais disponibles dans 31 langues, dont le chinois ; la traduction en russe est en cours.

Traductions et publications

La Pharmacopée Européenne est publiée dans les 2 langues officielles du Conseil de l'Europe, l'anglais et le français ; une version espagnole est également disponible, pour l'instant sur internet uniquement, jusqu'au Supplément 5.5. La 6e Edition de la Pharmacopée est en cours de traduction vers l'espagnol, et sera distribuée par abonnement en ligne dès que les textes seront disponibles. En 2008, 281 textes ont été traduits de l'anglais en français (soit 1476 pages de 300 mots) et 337 du français vers l'anglais (soit 748 pages de 300 mots).

En ce qui concerne les publications, les numéros de Pharmeuropa en 2008 ont comporté au total 788 pages en français et 750 pages en anglais ; Pharmeuropa Bio (publié en anglais uniquement) a comporté 39 pages et Pharmeuropa Scientific Notes (publié en anglais uniquement) 40 pages. Les 3 suppléments de la 6e Edition publiés en 2008 représentent 1188 pages en français et 1132 pages en anglais.

La 6e Edition (jusqu'au Supplément 6.5 inclus) comporte 2090 monographies, 324 textes généraux et 2440 descriptions de réactifs. Elle est publiée sous forme électronique et sur support papier.

Un système d'hologramme identifiant les publications de la DEQM a été mis en place pour prévenir tout risque de contrefaçon et est désormais utilisé pour toutes les publications de la DEQM. Il renferme divers dispositifs de sécurité (voir http://www.edqm.eu/site/Hologram-699.html). En outre, chaque publication possède un identifiant unique (*DEQM Publication ID* ou EPID) qui

sert à l'enregistrement des versions électroniques et permet aux utilisateurs de vérifier l'authenticité de la publication DEQM en leur possession par l'intermédiaire d'un enregistrement en ligne. La version papier de Pharmeuropa donne par ailleurs accès à des services en ligne après enregistrement.

La version électronique cumulative de la Pharmacopée Européenne est disponible sous 2 formats différents : une version CD-ROM, principalement destinée à un usage individuel, et une version internet. Ces 2 formats utilisent une technologie de navigateur et disposent d'un puissant moteur de recherche. Des hyperliens permettent la navigation entre monographies, méthodes générales, réactifs et versions PDF imprimables des textes, identiques à leur version papier, et un lien direct permet également d'accéder à la base de données en ligne des substances de référence et à la base Knowledge. La version en ligne de la 6e Edition bénéficie d'une nouvelle plate-forme de publication qui permet de mieux faire face à l'accroissement du nombre de clients utilisant cette version. Des outils de recherche et des fonctions d'exportation plus avancés ont été intégrés à cette nouvelle version en ligne. Le système de licence repose dorénavant sur l'enregistrement des ordinateurs. Des fonctionnalités supplémentaires d'administration et de signalement, essentiellement destinées aux comptes de grande taille, et des interfaces utilisateur en anglais, français et espagnol ont par ailleurs été mises en place en 2008, et les abonnés à la version en ligne de la Pharmacopée Européenne auront bientôt accès à des archives de l'ensemble des éditions précédentes.

Pharmeuropa (ainsi que Pharmeuropa Bio et Pharmeuropa Scientific Notes) est également accessible en ligne. Tous les numéros publiés depuis le Volume 0 (1987) ont été indexés et peuvent être consultés sous forme de fichiers PDF comportant un outil de recherche. L'accès en ligne est compris dans l'abonnement à la version imprimée en cours et nécessite un code qui peut être généré à l'aide des informations contenues sur l'étiquette apposée au dos du 1er numéro du volume.

Les Termes normalisés sont désormais uniquement publiés en ligne, et l'accès à la base est ouvert par le code EPID fourni par la division des ventes de la DEQM.

1.2. MISE À DISPOSITION DE SUBSTANCES ET PRÉPARATIONS DE RÉFÉRENCE

127 nouveaux étalons de référence (substances chimiques, spectres ou préparations biologiques, dont 10 concernant des plantes) ont été mis à disposition en 2008. Ceci porte à 2143 le nombre d'étalons proposés aux utilisateurs de la Pharmacopée Européenne, parmi lesquels 36 (dont 3 concernant des plantes) ont nécessité des études collaboratives complexes pour l'établissement des teneurs à utiliser pour les dosages. Par ailleurs, 139 substances de référence existantes ont fait l'objet d'un remplacement et le laboratoire de la DEQM a procédé au monitorage régulier de 435 substances et effectué des contrôles qualité lors de la production de 395 lots. Le nombre de substances chimiques et de préparations biologiques de référence distribuées a poursuivi sa progression, atteignant 225 194 flacons en 2008 (pour 203 976 en 2007) tandis que les commandes correspondantes passaient de 26 075 à 28 462. A partir des produits vrac sélectionnés par la Commission européenne de Pharmacopée pour servir de substances de référence, l'Unité Fabrication de la DEQM a préparé 512 lots (soit 475 098 flacons).

1.3. PRÉPARATION ET DISTRIBUTION D'ÉCHANTILLONS

En 2008, 3260 nouveaux échantillons (2826 en 2007) ont été réceptionnés par la DEQM, le nombre total d'échantillons en stock étant de près de 22 000. 403 études ont été réalisées par le laboratoire de la DEQM pour comparer ou vérifier les méthodes analytiques proposées pour de nouvelles monographies ou pour des monographies en révision, à la demande des groupes d'experts. La préparation de 4819 échantillons par l'Unité Fabrication de la DEQM a été nécessaire pour ces études de laboratoire, dont l'objectif est de vérifier la qualité des substances disponibles sur le marché (substances multisources) ou la robustesse des projets de monographies de la Pharmacopée Européenne. En outre, 21 944 échantillons ont été préparés pour distribution aux experts de la DEQM (pour l'élaboration des monographies et l'organisation d'études collaboratives, les études de surveillance du marché, les projets du programme de standardisation biologique etc.).

1.4. PROGRAMME DE STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Le Programme de Standardisation Biologique (BSP) a poursuivi ses activités dans les différents domaines de la standardisation biologique :

- l'établissement des étalons (de travail) de la Ph. Eur.,
- le développement et la validation de nouvelles méthodes d'analyse,
- la validation de méthodes alternatives dans le cadre de l'application du concept des 3R (**R**emplacement, **R**éduction et **R**affinement des expérimentations sur animaux).

A cette fin, des études collaboratives sont organisées avec la participation de tous les partenaires intéressés (notamment les OMCL et les fabricants). La participation aux études collaboratives n'est pas retreinte aux membres ou observateurs de la Pharmacopée Européenne. Les résultats des études sont publiés dans *Pharmeuropa Bio* qui, depuis 2001, est référencé dans MEDLINE et dans l'*Index Medicus* de la *National Library of Medicine* (USA).

Depuis le lancement du programme en 1992, 106 projets BSP ont été engagés et 96 préparations de référence biologiques (nouvelles préparations ou lots de remplacement) ont été établies.

En 2008, les projets suivants ont été lancés ou poursuivis.

Vaccins à usage humain :

- validation d'une méthode sérologique pour le titrage d'activité du vaccin coquelucheux acellulaire,
- standardisation de l'essai de la toxine coquelucheuse résiduelle dans le vaccin coquelucheux acellulaire,
- validation d'une méthode alternative pour le titrage d'activité du vaccin coquelucheux à cellules entières (test de Kendrick),
- standardisation des méthodes sérologiques pour le vaccin de la grippe humaine,

- validation de méthodes RMN pour le contrôle qualité des vaccins polyosidiques,
- établissement d'une PBR pour le vaccin de l'hépatite A non adsorbé,
- établissement d'une PBR pour le vaccin de la varicelle,
- établissement d'un lot de remplacement du vaccin diphtérique PBR,
- établissement d'un lot de remplacement du vaccin tétanique PBR.

Vaccins à usage vétérinaire :

- validation d'une méthode alternative pour le titrage d'activité du vaccin rabique.

Produits dérivés du plasma :

- établissement d'une PBR pour le dosage du plasma humain traité pour viro-inactivation et des nécessaires de colle-fibrine,
- validation d'une méthode de titrage *in vitro* pour l'immunoglobuline tétanique,
- établissement d'une PBR du facteur Willebrand pour la détermination de l'activité de type cofacteur de la ristocétine,
- établissement de PBR pour la détermination des titres en hémagglutinines anti-A et anti-B dans l'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse,
- établissement d'un lot de remplacement de la PBR du facteur VII de coagulation humain,
- établissement d'un lot de remplacement de la PBR du facteur VIII de coagulation humain,
- établissement d'un lot de remplacement de la PBR du facteur IX de coagulation humain,
- établissement de lots de remplacement de la PBR servant à la détermination du titre en activateur de prékallikréine de l'albumine humaine,
- établissement d'un lot de remplacement de l'immunoglobuline humaine PBR.

Produits biotechnologiques :

- établissement d'un titrage d'activité par CLHP pour l interféron alfa-2,
- établissement de PBR et de méthodes ELISA pour le dosage de 2 allergènes recombinants majeurs (Bet v 1, Phl p 5a),
- établissement d'un lot de remplacement de l'héparine de basse masse moléculaire pour titrage PBR.

Ces études ont conduit à l'adoption, en 2008, des préparations de référence suivantes :

- activateur de prékallikréine (PKA) dans l'albumine PBR, lots 2 & 3,
- facteur IX de coagulation humain PBR, lot 2,
- immunoglobuline (témoin positif pour la recherche des anticorps anti-A, anti-B) PBR, lot 1,
- immunoglobuline (témoin négatif pour la recherche des anticorps anti-A, anti-B) PBR, lot 1,
- immunoglobuline (essai limite des anticorps anti-A, anti-B) PBR, lot 1.

Les rapports complets des études collaboratives menées à terme ont été publiés dans Pharmeuropa-Bio 2008-1.

Dans le domaine des vaccins à usage humain, l'année a été marquée par le lancement de l'étude collaborative correspondant à la 2de phase d'un projet qui vise à améliorer la standardisation des méthodes sérologiques utilisées pour l'évaluation clinique des vaccins grippaux dans le cadre de la procédure d'enregistrement annuel instituée par les guidelines du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMEA ; ce projet avait été lancé à la demande du groupe de travail sur les produits biologiques (BWP) du CHMP. La première partie du projet, menée à terme en 2006, portait sur l'étude de l'influence de la variabilité de l'essai sur la conformité aux guidelines CHMP pour les vaccins grippaux interpandémiques. Du sérum de patients âgés avait été soumis à l'essai d'inhibition de l'hémagglutination, et l'étude avait montré que la reproductibilité de l'essai n'était pas suffisante pour l'objectif visé, et que la standardisation des méthodes sérologiques était urgente. La 2de phase du projet porte sur l'influence de l'utilisation d'un sérum standard de mouton sur la variabilité des essais d'inhibition de l'hémagglutination et d'hémolyse radiale simple, et les conséquences éventuelles sur la conformité aux critères du CHMP. Cette étude collaborative complexe a commencé mi-2008, et le rapport est attendu pour le printemps 2009.

Les efforts soutenus consacrés à l'intégration du concept des 3R dans les contrôles de qualité des produits biologiques se sont poursuivis en 2008 ; 2 projets 3R ont significativement progressé et sont presque parvenus à conclusion. Le 1er porte sur le remplacement par une méthode *in vitro* de l'épreuve virulente *in vivo* actuellement utilisée pour l'immunoglobuline tétanique. Au terme de l'étude collaborative, l'évaluation des résultats a fait apparaître la nécessité de travaux expérimentaux supplémentaires, et le projet sera conclu début 2009. Le 2nd projet avait pour objectif d'étendre au vaccin coquelucheux acellulaire les projets antérieurs concernant les vaccins à composants diphtérique et tétanique, qui portaient sur le développement de méthodes sérologiques destinées à remplacer l'épreuve virulente *in vivo* actuellement utilisée pour l'essai d'activité effectué sur chaque lot. L'objectif est de pouvoir réaliser le titrage d'activité des vaccins contenant l'ensemble de ces composants à partir du sérum des mêmes animaux, ce qui permettrait une réduction considérable du nombre d'animaux requis pour les essais. L'étude collaborative a été commencée et conclue en 2008, et le rapport est en cours de préparation. Les résultats préliminaires des 2 projets ont été présentés lors de la conférence organisée par la DEQM à Dubrovnik, Croatie, les 23-24 avril 2008 sur le thème *Alternatives to animal testing: new approaches in the development and control of biologicals*.

2 nouveaux projets ont été engagés en 2008 pour le remplacement d'essais sur animaux. Tous 2 portent sur la validation de méthodes de détermination de l'activité de vaccins dans des domaines où l'on travaille depuis longtemps à la recherche de méthodes alternatives. Dans les 2 cas, l'objectif est de remplacer l'épreuve virulente actuelle par des méthodes sérologiques. L'un des projets

vise le test de Kendrick pour le titrage d'activité du vaccin coquelucheux à cellules entières, l'autre vise le test NIH pour le titrage d'activité des vaccins rabiques vétérinaires. Les travaux préparatoires pour les 2 projets ont commencé fin 2008. Les efforts consacrés aux 3R par la DEQM et le Programme de Standardisation Biologique s'inscrivent dans les objectifs définis dans le cadre de l'EPAA (*European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing*), initiative conjointe de la Commission Européenne et de l'industrie.

En 2008, le Programme de Standardisation Biologique a également commencé à étudier la possibilité de remplacer les essais des agents étrangers actuellement prescrits dans la Ph. Eur. par des PCR. Les essais actuels ont l'inconvénient d'être très longs. Par ailleurs, dans le cas des vaccins aviaires, ils nécessitent l'utilisation d'un grand nombre d'animaux. La PCR pourrait constituer une méthode alternative intéressante. En octobre 2008, une réunion a été organisée dans les locaux de la DEQM, à Strasbourg, avec toutes les parties intéressées (fabricants de vaccins humains et vétérinaires, autorités d'enregistrement, OMCL) pour évaluer le potentiel des méthodes PCR. Il a été décidé de rédiger un texte de fond adressé à toutes les parties intéressées et de mettre en place un groupe de travail comprenant principalement des représentants des OMCL et de l'industrie afin de poursuivre l'établissement et la validation de méthodes, réactifs et étalons de référence dans le domaine de la PCR.

Comme les années précédentes, la collaboration avec des partenaires internationaux s'est poursuivie ; chaque fois que possible, des projets ont été mis en place avec le Comité OMS d'Experts de la Standardisation Biologique (CESB) en vue de l'établissement d'étalons communs. Au nombre de ces projets comptent, par exemple, l'établissement d'étalons pour la détermination des titres en anticorps anti-A et anti-B dans les immunoglobulines et de lots de remplacement pour le facteur IX de coagulation humain, 2 projets tripartites menés conjointement avec l'OMS et la FDA/CBER. Des étalons issus de ces projets ont été adoptés comme étalons internationaux lors de la réunion d'octobre 2008 du CESB. L'établissement de lots de remplacement pour les étalons actuels du vaccin diphtérique, du vaccin tétanique et du facteur VIII de coagulation humain est un autre exemple de collaboration entre la DEQM et l'OMS.

1.5. ACTIVITÉS DE LA DEQM COMME LABORATOIRE ASSOCIÉ DE L'OMS POUR LES ÉTALONS INTERNATIONAUX D'ANTIBIOTIQUES

Depuis mai 2006, la DEQM a été désignée laboratoire associé de l'OMS pour les étalons internationaux d'antibiotiques (ISA). La DEQM a donc pris la relève du *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC) pour l'établissement, le stockage et la distribution des étalons ISA. Elle assure la conservation et la distribution des lots, jusqu'ici effectuées par le NIBSC.

Les ISA jouent un rôle essentiel pour la standardisation et le contrôle de la qualité des substances antibiotiques et des produits pharmaceutiques. Ils servent à la réalisation des titrages microbiologiques réalisés dans le cadre du contrôle qualité.

En 2008, l'étude collaborative portant sur le remplacement de l'actuel étalon international de gramicidine, bientôt en rupture de stock, a été menée à terme. Le rapport d'établissement a été adopté par le CESB lors de sa réunion d'octobre 2008. Lors de cette même réunion, le CESB a également approuvé les propositions de remplacement de plusieurs étalons internationaux, dont les stocks seront bientôt épuisés : complexe de bléomycine A2/B2, néomycine B, sulfate de streptomycine. Les études collaboratives s'y rapportant débuteront en 2009. Des informations sur la disponibilité et les modalités de commande des étalons ISA sont disponibles sur le site de la DEQM (http://www.edqm.eu/site/Etalons-internationaux-dantibiotiques-ISA-de-lOMS-246.html).

1.6. COMMUNICATION ET RELATIONS PUBLIQUES

La DEQM a poursuivi son active politique de communication vis-à-vis de ses partenaires, avec comme priorité en 2008 le développement de son site internet et la contribution, comme organisateur ou participant, à un nombre important de symposiums, de sessions de formation et de visites.

Des initiatives destinées au grand public ont également été organisées au cours de l'année afin de communiquer sur l'importance des activités de la DEQM et de la Pharmacopée Européenne pour garantir la qualité de tous les médicaments et pour lutter contre la contrefaçon.

Dans le cadre de ses relations internationales, la DEQM s'est efforcée de consulter l'ensemble de ses partenaires en organisant des rencontres ou en participant aux plus grands salons spécialisés.

Site internet

La DEQM poursuit très activement le développement de ses services en ligne dans les domaines techniques et scientifiques, mais aussi en matière de formation et d'information sur les produits et services qu'elle propose.

En 2008, la fréquentation de son site internet a continué de progresser régulièrement en termes de nombre de visiteurs et de visites, avec une moyenne mensuelle de 20 000 visiteurs pour 62 000 visites (outil statistique AWSTATS).

Poursuivant ses efforts pour être plus proche de ses utilisateurs et de ses clients, la DEQM leur propose désormais son site en 3 langues, une version française et une version chinoise ayant été lancées respectivement en février 2008 et en mars 2008. La DEQM a souhaité proposer aux utilisateurs chinois un site consultable dans leur langue afin que ses clients et partenaires potentiels en Chine aient accès aux informations relatives aux activités de la DEQM ainsi qu'aux produits et services qu'elle propose.

Le nouveau site de la DEQM est plus convivial et fournit des informations détaillées sur l'ensemble de ses produits, services et activités. Il permet également aux visiteurs, clients et partenaires de contacter la DEQM via l'outil HelpDesk. Le HelpDesk, qui est opérationnel depuis avril 2006, a jusqu'ici recueilli 24 000 questions. Les différents thèmes et les questions récurrentes (FAQ) sont désormais consultables dans les 2 langues officielles du Conseil de l'Europe, l'anglais et le français, ce qui permet à un public plus large de communiquer avec la DEQM.

Les FAQ sont régulièrement mises à jour et complétées, de façon à rendre compte de l'ensemble des activités de la DEQM et à répondre à l'évolution des attentes des utilisateurs.

Le site fournit des informations spécifiques aux clients ainsi que les coordonnées de la DEQM et propose également des publications et brochures gratuites. Il permet aussi d'accéder facilement à la boutique en ligne de la DEQM, EDQM Store, sur laquelle il est possible de commander et payer en ligne des produits et services plus facilement.

Organisation de symposiums sur des thématiques d'actualité

Symposium International « Alternatives to animal testing - new approaches in the development and control of biologicals » 23-24 avril 2008, Dubrovnik, Croatie

Ce symposium international portait principalement sur l'application du concept des 3R (Remplacement, Réduction, Raffinement des essais sur animaux) dans les contrôles de qualité effectués en routine sur les substances biologiques à visée thérapeutique. La nécessité de recourir à des approches et priorités individualisées pour le développement et la caractérisation de ces produits a été mise en évidence.

Bien que des progrès considérables aient été accomplis en matière d'établissement des exigences, notamment en Europe, la mise en application et l'acceptation réglementaire restent des points clés sur lesquels doivent se poursuivre les efforts, notamment pour l'application au contrôle de routine des produits biologiques. Une plus grande transparence et une meilleure diffusion des travaux et résultats scientifiques existant et futurs sont nécéssaires, de même qu'une meilleure collaboration en matière d'élaboration des méthodes.

Il s'est manifesté au cours du symposium un très fort consensus sur la nécessité d'une harmonisation internationale. Les représentants de toutes les institutions européennes et internationales présentes ont affirmé leur volonté de travailler à la recherche de solutions pour améliorer la situation, et de promouvoir auprès de leurs organes de décision et de leurs groupes d'experts les idées exprimées au cours du symposium, afin d'en faciliter l'incorporation dans des programmes de travail appropriés.

Le symposium a réuni près de 150 participants de 26 pays différents, dont des représentants de l'industrie et des acteurs clés du domaine réglementaire.

Atelier sur la caractérisation des héparines, 19-20 juin 2008, Strasbourg, France

Cet atelier, conjointement organisé par la DEQM, le *National Institute for Biological Standards & Control* (NIBSC) et *l'United States Pharmacopeia* (USP), faisait partie d'une série de réunions sur les héparines, qui doit se poursuivre en 2009, sur la question de la caractérisation et du contrôle qualité des héparines. La discussion a principalement porté sur la question de l'héparine non fractionnée et du contrôle des impuretés, suite au problème de contamination des héparines qui s'est posé à l'échelle mondiale en 2008.

Différents intervenants ont présenté leurs points de vue et proposé diverses approches, sur la base de leur propre expérience et de l'analyse d'échantillons issus de leurs marchés respectifs. Ils sont convenus de la nécessité d'établir une norme commune et de développer une approche harmonisée pour mettre au point un titrage d'activité fondé sur une unité internationale commune.

L'approche commune adoptée par les 3 pharmacopées constitue l'un des plus importants résultats de cet atelier. Cette approche en 2 temps pour la révision de leurs monographies respectives vise, dans l'immédiat, à réviser les monographies pour y introduire un contrôle qualité portant sur les contaminants en cause, puis, à moyen terme, à essayer d'élaborer des monographies harmonisées pour l'héparine et pour les héparines de faible masse moléculaire. L'atelier a permis de réunir 147 experts de 25 pays.

Symposium de la DEQM sur les étalons de référence pharmaceutiques

Ce symposium international, qui s'est déroulé en octobre 2008, portait sur les problématiques actuelles et les approches futures en matière d'étalons de référence pharmaceutiques. Ces étalons jouent un rôle essentiel dans le contrôle qualité des médicaments.

Le symposium, qui a réuni plus de 170 participants de 31 pays, a été l'occasion pour les différents partenaires impliqués dans la production, la caractérisation ou l'utilisation des étalons de référence d'échanger leurs points de vue et opinions sur les différents aspects de la question.

Au programme scientifique du symposium figuraient des présentations relatives aux programmes conduits par la Pharmacopée japonaise, l'*United States Pharmacopeia* et la Pharmacopée Européenne en matière d'étalons de référence, ainsi qu'au programme de l'Organisation Mondiale de la Santé concernant les produits biologiques, au point de vue des autorités réglementaires (UE, USA et Fédération de Russie), aux audits et inspections, à la caractérisation des étalons primaires et à l'établissement et l'utilisation des étalons secondaires. 2 ateliers se sont également déroulés sur les questions relatives au développement d'étalons de référence pour les substances chimiques, les drogues végétales et les produits biologiques, et à leur rôle dans la qualité des médicaments. Le programme comprenait également la présentation de posters et une table ronde.

La DEQM et la Commission européenne de Pharmacopée prendront en considération les conclusions du symposium dans la définition de leurs politiques futures et l'établissement de leur programme de travail

10e Journée européenne du don et de la transplantation d'organes, 18 octobre 2008, Ljubljana, Slovénie

La 10e Journée européenne du don et de la transplantation d'organes a été organisée cette année en collaboration avec l'institut pour la transplantation d'organes et tissus de la République de Slovénie - *Slovenija-Transplant* - ainsi qu'avec des associations de patients *Slovensko društvo Transplant* et ZDLBS. Elle a été célébrée en la présence du président de la République de Slovénie, le Dr Danilo Türck.

Cet évènement a été l'occasion de renforcer la collaboration européenne en matière de dons d'organes, d'améliorer la sensibilisation sur les différents aspects de la question, de faciliter les échanges d'informations et, surtout, de féliciter et remercier tous les acteurs impliqués - professionnels, organisations bénévoles, donneurs et familles des donneurs, patients - pour leur abnégation, leur générosité et leur courage. Les travaux de la DEQM dans le domaine de la transplantation d'organes ont été présentés par le Dr Per Pfeffer, Vice-président du Comité Directeur sur les aspects organisationnels de la transplantation d'organes (CD-P-TO). L'un des points forts de la célébration fut une course à pied, *Run for Life and Joy*, un évènement sportif à vocation grand public.

Sessions de formation et de présentation des activités de la DEQM

5 sessions de formation ont été organisées par la DEQM en 2008 : à Shanghaï, Chine (mars 2008), dans le New Jersey, USA (mai 2008), à Montréal, Canada (mai 2008), à Strasbourg, France (juillet 2008) et à Londres, UK (décembre 2008). Aux Etats-Unis, la session de formation était organisée à la demande et avec le soutien de la *New Jersey Pharmaceutical Quality Control Association* (NJPQCA).

Ces sessions de formation, qui sont toujours très appréciées des utilisateurs de la Pharmacopée Européenne, ont réuni chacune de 70 à 80 participants en provenance d'au moins 17 pays. Des consultations individuelles avec des membres du personnel de la DEQM étaient proposées lors de chaque session pour permettre une interaction personnalisée avec les participants.

D'autres sessions de présentation des activités de la DEQM ont par ailleurs été organisées à la demande d'associations du monde pharmaceutique ou à l'invitation d'autorités nationales, par exemple auprès des grands pays producteurs de matières premières à usage pharmaceutique, comme à Hyderabad (Inde) avec *Prescription Pharma Support* (80 participants, novembre 2008).

Une session de formation sur CombiStats s'est déroulée à Strasbourg en novembre 2008. Destinée aux membres du réseau européen des Laboratoires Officiels de Contrôle de Médicaments (OMCL), cette session très spécifique a été suivie par 13 participants en provenance de 8 pays.

2 autres sessions de formation ont été organisées à Strasbourg, France, en juin 2008, et à Larnaca, Chypre, en novembre 2008 pour les différents acteurs et partenaires concernés par la contrefaçon des médicaments (autorités de police, autorités douanières, inspection, etc.). Elles ont essentiellement porté sur les moyens de sensibilisation aux responsabilités, les systèmes de contrôle existants, les procédures pratiques d'investigation et les procédures standards à appliquer, ainsi que sur les interactions entre les différents secteurs et disciplines concernés. La formation a attiré 30 participants de 20 pays.

Accueil du public

Dans le cadre de sa politique d'ouverture et de transparence, la DEQM a accueilli dans ses locaux différents groupes de visiteurs.

- Union des Associations de Donneurs de Sang Bénévoles de La Poste et de France Télécom (mai 2008)
- Représentants permanents auprès du Conseil de l'Europe (septembre 2008)
- Délégation chilienne (*Chilean Pharmacopoeia Project*, octobre 2008)
- 20 groupes de visiteurs représentant les groupes cibles de la DEQM ainsi qu'un public plus large, soit au total 400 personnes.

Journée Portes Ouvertes au Conseil de l'Europe lors de la Journée Européenne du Patrimoine, 21 septembre 2008

Le bâtiment Agora, inauguré en avril 2008 par Bernard Kouchner, Ministre français des Affaires étrangères et européennes, a été ouvert au public à l'occasion de la Journée Européenne du Patrimoine. Ce bâtiment abrite 3 des Directions générales du Conseil de l'Europe : Droits de l'Homme et affaires juridiques, Cohésion sociale, Education, culture et patrimoine, jeunesse et sport. La DEQM disposait d'un stand et mettait à la disposition des visiteurs (au nombre de 5300) des plaquettes et des brochures d'information. Un film institutionnel décrivant les activités de la DEQM était également proposé au public.

Exposition grand public « Pharmacopée et médicaments »

Depuis 2004, la DEQM met à disposition de qui en fait la demande une exposition itinérante intitulée « A la rencontre de la Pharmacopée Européenne et du médicament », qui peut être utilisée comme outil pédagogique ou pour marquer certains évènements particuliers. Ce support de communication est composé de panneaux expliquant ce qu'est une pharmacopée et son rôle pour garantir la qualité des médicaments, et situant l'ensemble des activités de la DEQM dans leur environnement européen et mondial.

En 2008, l'exposition a été présentée au *National Institute for Public Health and the Environment* (RIVM), Bilthoven, Pays-Bas, du 19 au 21 mars, et au *Jaarbeurs Utrecht*, Utrecht, Pays-Bas, le 01 avril.

L'exposition est visible en permanence et accessible à tous les visiteurs dans le hall du bâtiment de la DEQM.

Relations internationales

Relations avec l'Agence Européenne du Médicament (EMEA)

En plus de la réunion annuelle de concertation entre les 2 institutions, les activités de coordination et de coopération avec l'Agence se sont poursuivies tout au long de l'année. Des représentants de la DEQM ont participé en tant qu'observateurs aux différents groupes de travail en relation avec les activités de la DEQM, notamment les groupes de travail « produits biologiques », « inspection », « produits immunologiques », « qualité », le groupe PAT et le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC). Des représentants de l'Agence ont en contrepartie été invités à participer aux symposiums organisés par la DEQM

sur des sujets d'intérêt commun et à prendre part aux réunions de certains groupes d'experts de la Pharmacopée Européenne ainsi que de la Commission, en tant qu'observateurs.

Pour faciliter le travail de ses partenaires européens, la DEQM met par ailleurs à disposition de l'EMEA et de ses experts, dans les locaux de l'Agence, un accès gratuit à la version électronique de ses publications.

Relations avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Des représentants de la DEQM ont participé, comme observateurs, aux travaux du Comité d'experts de l'OMS sur l'établissement de spécifications, et du Comité d'experts sur la standardisation biologique (CESB). Plusieurs études ont été conduites en étroite collaboration avec l'OMS et la FDA (CBER) pour l'établissement d'étalons communs provenant d'un même lot - ou, s'ils ne provenaient pas du même lot, présentant entre eux un rapport connu - examinés par tous les participants à une même étude. Des étalons ont ainsi été établis pour 3 produits biologiques majeurs : vaccin diphtérique, hémagglutinines anti-A et anti-B dans les immunoglobulines pour administration par voie intra-veineuse, concentré de facteur IX de coagulation humain. Ces travaux contribuent à faire progresser l'harmonisation et à faciliter les échanges internationaux des produits pharmaceutiques concernés. La DEQM a apporté tout son soutien au programme d'assurance qualité des médicaments de l'OMS en concevant, organisant et évaluant les résultats du programme d'évaluation externe de la qualité (*Quality Assurance Assessment Scheme*), phase 4 (PTS), organisé pour le réseau OMS des laboratoires de contrôle nationaux.

Relations avec le comité consultatif du CEN sur les normes relatives à la santé

Au cours de l'année 2008, des représentants de la DEQM et du CEN (Comité Européen de Normalisation) se sont rencontrés à Strasbourg pour établir des modalités de travail permettant de renforcer les liens entre les 2 institutions. Ces efforts se poursuivront en 2009 en vue d'officialiser ces liens.

Relations avec les Etats-Unis

La DEQM a participé en avril 2008 à une rencontre organisée par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour discuter des questions concernant la qualité des héparines. La FDA, ayant la première eu connaissance de la survenue de nombreux cas d'effets indésirables dus à l'héparine, avait décidé d'inviter l'ensemble des autorités réglementaires à étudier le problème et à unir leurs efforts pour trouver une solution. Des investigations plus poussées ont montré la présence dans les lots en cause d'un contaminant, la chondroïtine persulfatée, qui exerce une action mimétique de celle de l'héparine

La DEQM et la FDA ont travaillé en étroite collaboration sur des stratégies d'analyse et de BPF susceptibles de permettre le contrôle de ce contaminant sans entraîner d'insuffisance d'approvisionnement en héparine au regard des besoins médicaux. La DEQM a également informé de ses actions ses principaux partenaires réglementaires au niveau international, et a étroitement coopéré avec les fabricants et les experts pour procéder à l'analyse des échantillons. Des représentants de la FDA et de l'USP ont participé au séminaire sur les héparines organisé à Strasbourg par la DEQM en juin 2008.

Relations avec les autorités brésiliennes

La DEQM a participé à un séminaire organisé par l'ANVISA en décembre 2008 à Brasilia, Brésil. Le principal objectif du séminaire était d'apporter à la Commission brésilienne de Pharmacopée des idées sur la façon de préparer une nouvelle édition de la Pharmacopée brésilienne. La possibilité de développer de nouvelles coopérations internationales a également été discutée. Les participants au séminaire comptaient des représentants des pharmacopées brésilienne, chilienne, européenne et américaine, ainsi que de l'OMS.

Relations avec les autorités canadiennes

En application du protocole d'entente signé en 2007 par la Direction des Produits Thérapeutiques (DPT) de *Santé Canada* et par la DEQM concernant la reconnaissance des certificats de conformité (CEP), une collaboration régulière a été mise en place. 4 évaluateurs de *Santé Canada* ont été désignés pour la procédure de certification et prennent part à l'évaluation des demandes de CEP. *Santé Canada* est en voie de reconnaître les CEP dans son système d'évaluation de la qualité des substances pharmaceutiques lors de l'évaluation de demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Relations avec les autorités chiliennes

La DEQM a accueilli à Strasbourg, en octobre 2008, une délégation chilienne venue présenter le « projet Pharmacopée chilienne ». Les autorités chiliennes projettent en effet de créer une nouvelle autorité de pharmacopée, qui serait responsable de l'établissement des normes et spécifications pharmaceutiques au Chili. Cette première réunion entre les 2 autorités a été l'occasion d'échanger sur la façon de faire face aux nouveaux risques en matière de santé publique et d'échanger des informations sur les travaux et l'organisation des pharmacopées. Une visite des laboratoires de la DEQM et des installations dédiées aux étalons de référence a également été organisée.

Relations avec les autorités chinoises

La DEQM a participé à une conférence sur les médicaments traditionnels chinois (TCM) co-organisée par la Pharmacopée chinoise et *l'United States Pharmacopeia* (USP) à Tian Jin, en Chine. La DEQM a mis en place un programme spécifique d'élaboration de monographies sur les préparations à base de plantes et les TCM. Cet évènement constituait l'occasion d'informer les participants des progrès réalisés dans ce domaine, et une présentation générale des activités de la DEQM a également eu lieu.

La DEQM a par ailleurs accueilli au sein de son laboratoire un stagiaire du *National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products* (NICBP, Pékin, Chine).

Avec le soutien du *Shanghai Institute for Food and Drug Control* (SIFDC), la DEQM a organisé à Shanghaï, Chine, un symposium sur la Pharmacopée Européenne. Plus de 70 participants ont assisté à cette rencontre de 2 jours, spécifiquement conçue pour répondre aux attentes des professionnels de la pharmacie. Une nouvelle réunion s'est déroulée en juin 2008 en vue d'un échange

d'informations et d'un renforcement des relations bilatérales.

Dans le cadre d'une conférence sur le thème *Quality and Design* organisée par le *Global Cooperation Group* (GCP) en décembre 2008 à Pékin, la Directrice de la DEQM a rencontré des représentants de la *Chinese Food and Drugs Administration* (SFDA) et du NICBP pour discuter de nouvelles perspectives de coopération.

Relations avec les autorités indiennes

La Directrice de la DEQM a rencontré le Ministre indien de la Santé et des représentants de la Commission indienne de Pharmacopée en avril 2008 à New Delhi, Inde. Lors de cette visite, plusieurs domaines de coopération possibles ont été identifiés, dont l'élaboration de monographies de substances chimiques et de drogues végétales, le développement d'inspections conjointes des sites de fabrication dans le cadre de la procédure de certification de la Pharmacopée Européenne, la promotion d'actions de formation communes dans le domaine pharmaceutique, la coopération scientifique par le biais de l'accueil par la DEQM de scientifiques invités, la facilitation des échanges d'information et la participation de la Pharmacopée Européenne, en tant qu'observateur, aux travaux de la Commission indienne de Pharmacopée. Les 2 parties sont convenues de poursuivre leurs efforts mutuels pour renforcer leurs relations de travail en vue d'améliorer la qualité des médicaments en Europe et en Inde.

Relations avec les autorités russes

Une conférence internationale s'est déroulée à Moscou en octobre 2008 sur le thème « Standardisation des médicaments, harmonisation des exigences », avec le soutien du Service fédéral de surveillance en matière de santé et de développement social (RosZdravNadzor ou RZN) de la Fédération de Russie, de la DEQM, du Comité exécutif de la Communauté des Etats indépendants (CEI) et du projet international «Farmsodruzhestvo».

RosZdravNadzor est une agence gouvernementale de contrôle et de surveillance en matière de santé publique à l'échelle de la Fédération de Russie. La CEI est une collectivité d'anciennes républiques soviétiques : Arménie, Azerbaïdjan, Bélarus, Kazakhstan, Kirghizistan, Moldavie, Fédération de Russie, Tadjikistan, Ukraine, Turkménistan et l'Ouzbékistan. Ces pays ont décidé de mettre en commun leur expérience dans des domaines spécifiques tels que la standardisation et le contrôle des produits pharmaceutiques, dans l'objectif d'établir des règles de travail communes dans le domaine de la normalisation, par exemple celui d'une Pharmacopée.

Lors de la rencontre, les représentants de RZN et de la DEQM sont convenus de travailler en collaboration à la mise en oeuvre des objectifs définis dans la motion adoptée à l'issue de la conférence *Europe against Counterfeit Medicines* en octobre 2006 et d'étendre leur coopération scientifique et pratique. RZN s'est engagé à poursuivre sa participation régulière et active aux travaux de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses groupes d'experts. L'expérience de la Commission européenne de Pharmacopée en matière de bonnes pratiques sera prise en compte lors de la préparation de la nouvelle édition de la Pharmacopée de la Fédération de Russie.

RZN et la DEQM ont également souligné la nécessité de poursuivre leur coopération en vue d'améliorer la qualité des médicaments et de développer des mécanismes d'échange d'information. Ils ont discuté de nombreux sujets et projets potentiels, tels que la contrefaçon des médicaments, la préparation d'une traduction officielle en russe de la Pharmacopée Européenne, l'accréditation de l'institut de normalisation et de contrôle des médicaments de RZN selon les normes du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), la mise en application des exigences d'assurance qualité du réseau OMCL à travers les centres de contrôle qualité des médicaments dans les différents districts de la Fédération de Russie.

Consultations annuelles avec des associations partenaires

Réseau européen des Laboratoires Officiels de Contrôle de Médicaments (OMCL), juin 2008, Strasbourg, France

La DEQM a organisé à Strasbourg, du 2 au 6 juin 2008, la 13e assemblée annuelle du réseau des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL), en présence de 201 participants provenant de 32 pays et représentant 58 OMCL (voir Chapitre 3 pour de plus amples informations).

Secrétariats nationaux de pharmacopées (28-29 avril 2008, Dublin, Irlande)

La réunion annuelle des secrétariats nationaux de pharmacopées a rassemblé 31 participants représentant 23 autorités nationales. Elle était accueillie par l'*Irish Medicines Board*.

PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)

En 2008 la DEQM a engagé la mise en application du protocole d'accord signé en juillet 2007 avec le PICS. L'équipe d'inspection de la DEQM a pris part aux réunions du Comité du PICS, au séminaire sur les BPD (bonnes pratiques de distribution) et au groupe d'experts sur les substances actives (API). Elle a collaboré à l'aide-mémoire sur les API et est représentée dans le groupe de travail sur l'application de l'approche QRM (gestion du risque qualité) dans l'organisation des inspections d'API. Des échanges d'informations sur les conclusions d'inspections ont également débuté, à travers la communication des suspensions de CEP décidées dans le cadre du programme d'inspection.

Interactions avec des associations professionnelles

CEFIC/APIC (European Chemical Industry Council/ Active Pharmaceutical Ingredients Committee)

Comme chaque année, la DEQM a rencontré des représentants du CEFIC/APIC pour échanger leurs points de vue sur les CEP et le programme d'inspection de la DEQM. En 2008, le CEFIC/APIC a été consulté à 2 reprises au sujet de décisions affectant la transparence des CEP.

EGA (European Generic medicines Association)

La DEQM a rencontré l'EGA en mai 2008 pour discuter des progrès réalisés en matière d'harmonisation, du programme P4 et des mesures susceptibles d'apporter davantage de transparence dans les CEP. L'EGA a donné son avis sur les priorités dans l'élaboration de

monographies. Les 2 parties sont convenues de se rencontrer annuellement pour examiner les progrès réalisés.

AESGP (Association of the European Self-Medication Industry)

La DEQM a rencontré l'AESGP à Strasbourg, en octobre 2008, pour faire le point sur les suites de la conférence *New Frontiers in the Quality of Medicines* organisée en 2007 et discuter de divers sujets d'intérêt commun, par exemple dans le domaine des produits homéopathiques à base de plantes, de la procédure de certification, et des activités de la DEQM en matière de lutte contre la contrefaçon des médicaments.

Salons professionnels pharmaceutiques

Diverses manifestations professionnelles ont été l'occasion de rencontrer des utilisateurs de la Pharmacopée Européenne en Asie et en Amérique du Sud. La DEQM y a présenté la 6e Edition de la Ph Eur., ses publications, produits et services au moyen d'un stand et parfois de présentations dans des symposiums satellites.

La DEQM a ainsi participé aux expositions suivantes.

CPhI Japon, 9-11 avril 2008, Tokyo, Japon

La DEQM a pour la première fois participé au salon professionnel *CPhI Worldwide* (*Congress of Pharmaceutical Ingredients*) au Japon. Cette manifestation a attiré plus de 13 000 visiteurs de 23 pays de toutes les régions du monde. Le stand de la DEQM a reçu 250 visites en 3 jours. Des brochures ont été distribuées, ainsi que des informations sur les activités de la DEQM, et les visiteurs ont pu obtenir des réponses à leurs questions sur la règlementation européenne des matières premières à usage pharmaceutique.

CPhI Chine, 24-26 juin 2008, Shanghaï, Chine

Le succès de cette manifestation s'est confirmé en 2008, puisque le salon *CPhI China* a reçu la visite de 26 863 professionnels de l'industrie, et le stand de la DEQM celle de quelques 600 visiteurs en 3 jours. Ces visiteurs provenaient de pays asiatiques (Chine, Inde, Pakistan, Philippines, Vietnam, Thaïlande, Mongolie), mais aussi d'Amérique du Sud (Brésil, Argentine, Venezuela) et du Moyen Orient. Pour cette occasion, les distributeurs locaux des publications de la DEQM avaient été conviés sur le stand, et la présence de la DEQM avait été annoncée par un large mailing.

La possibilité de consultations individuelles était offerte aux sociétés titulaires de certificats de conformité de la Pharmacopée Européenne (CEP) ou souhaitant déposer des dossiers de demande de CEP.

CPhI Amérique du Sud, 19-21 août 2008, Rio de Janeiro, Brésil

La DEQM a également participé au tout premier salon *CPhI South America*, qui s'est déroulé au Brésil, l'un des marchés pharmaceutiques à la plus forte croissance après la Chine. Quelque 250 visiteurs de grandes firmes pharmaceutiques de l'ensemble de cette région du monde ont visité le stand de la DEQM. Ils ont manifesté un intérêt particulier pour la traduction en espagnol de la Pharmacopée Européenne, ainsi que pour la procédure de certification et le programme d'inspection. La DEQM a également organisé un atelier auquel ont assisté des représentants de l'ANVISA, de la Pharmacopée brésilienne et de l'USP.

1.7. SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

La DEQM a poursuivi en 2008 le développement de son système de management de la qualité, fondé sur les normes ISO 9001 (administration générale) et ISO 17025 (laboratoire) ainsi que les guides ISO 34 (étalons de référence) et ISO 43-1 (programme PTS), afin de garantir un service optimal aux parties intéressées tout en améliorant l'efficacité des méthodes de travail.

La DEQM a décidé de s'engager dans la certification ISO 9001, en commençant par la procédure de certification de conformité. Les travaux ont déjà commencé et l'audit de certification doit avoir lieu en 2009.

La DEQM a par ailleurs procédé à une révision complète de ses 2063 fiches de données de sécurité dans la perspective de leur mise en conformité avec le règlement européen REACH (1907/2006/CE). Toutes les fiches sont disponibles, en anglais, sur le site internet de la DEQM ou sur simple demande. Des travaux ont également été engagés pour pouvoir fournir les fiches dans d'autres langues européennes.

2. PROCÉDURE DE CERTIFICATION DE CONFORMITÉ

Les 333 nouvelles demandes et 686 demandes de révision de certificats de conformité (CEP) reçues en 2008 se sont ajoutées aux mises à jour régulières faisant suite à la publication de monographies révisées dans les suppléments de la Pharmacopée Européenne. Il est à noter que, bien que la procédure ait été étendue il y a plusieurs années aux drogues végétales et préparations à base de drogues végétales, ce n'est qu'en 2008 qu'ont été reçues les premières demandes de certificats pour ce type de substances.

Plus de 3700 demandes ont ainsi été reçues depuis l'ouverture de la procédure, et le nombre de certificats valides dépasse aujourd'hui 2350.

Cette année, la Division de la Certification des Substances s'est principalement attachée à améliorer la gestion des demandes de CEP, pour les nouveaux dossiers et les révisions. Elle a notamment introduit dans l'instruction des dossiers les principes de l'évaluation fondée sur le risque. Cette tâche a été conduite en étroite collaboration avec les autorités d'enregistrement reconnaissant les CEP.

Opérant sur la base du mandat défini par la Commission Européenne, le programme d'inspection de sites de fabrication couverts par les certificats de conformité est un outil majeur pour compléter l'évaluation de la qualité des substances pour usage pharmaceutique. Comme les années précédentes, le programme d'inspection de la DEQM a été conduit selon les priorités établies par le Comité Directeur de la Certification. 28 inspections ont été effectuées, principalement en Asie, avec la participation d'inspecteurs de différentes agences nationales. Un certain nombre de ces inspections ont conduit à des suspensions de CEP pour non conformité des sites de fabrication aux BPF, ou en raison d'écarts

trop importants par rapport au dossier soumis pour l'obtention du CEP. 2 compagnies ont refusé d'être inspectées, et les informations relatives à 11 sites de production ont été obtenues par le biais d'échanges d'informations avec les corps d'inspection concernés au sein de l'EEE. Des procédures ont été mises en place, en collaboration avec le groupe de travail de l'EMEA chargé des inspections BPF/BPD, pour la gestion des infractions aux BPF et les éventuelles mesures à prendre, concernant la validité des CEP, en cas de conclusions négatives lors d'une inspection. Toute décision de suspension d'un CEP prise par le Comité *ad hoc* est notifiée aux autorités nationales compétentes afin qu'elles puissent prendre les mesures nécessaires concernant les demandes d'AMM en cours ou les AMM déjà délivrées.

La DEQM participe activement à un projet pilote de coopération et de partage d'informations entre l'Europe, l'Australie et les USA en matière d'inspection des sites de production de substances actives, et a également été intégrée au comité de pilotage pour l'inspection et l'investigation des héparines que coordonne l'EMEA.

Pour promouvoir la procédure et mieux communiquer avec ses partenaires (industriels et autorités), la division Certification a participé en 2008 à diverses manifestations (conférences, salons, consultations individuelles, rencontres de consultation technique), principalement en Europe mais aussi en Inde et en Chine.

3. RÉSEAU DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS (OMCL)

Le réseau OMCL a été institué en 1994 à l'initiative de la DEQM, en étroite collaboration avec la Commission Européenne. Il est ouvert à l'ensemble des pays signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, ainsi qu'aux observateurs auprès de la Commission Européenne de Pharmacopée dès lors qu'ils satisfont aux critères requis.

2 niveaux de collaboration coexistent au sein du réseau :

- les *activités générales*, qui couvrent les domaines d'intérêt commun et rassemblent l'ensemble des Etats membres du réseau ; elles concernent notamment les travaux conduits dans les domaines de l'Assurance qualité, des études d'aptitude et de qualification (PTS), des études de surveillance du marché (MSS) et des stratégies communes du réseau (approche fondée sur le risque pour les échantillonnages et contrôles post-AMM, lutte contre la contrefaçon et médicaments illégaux, établissement de centres d'expertise, amélioration de la communication, etc.),
- les *activités restreintes aux pays de l'Espace Economique Européen (EEE),* au sein desquelles un certain nombre d'activités se développent dans le cadre plus restreint de la réglementation du médicament de l'UE/EEE : il s'agit notamment des activités en liaison avec la Procédure Centralisée d'Autorisation de Mise sur le Marché (CAP), la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) / Procédure Décentralisée (DCP) et le système de libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) pour les dérivés sanguins et plasmatiques et les vaccins à usage humain ou vétérinaire.

Le fonctionnement en réseau signifie un partage de savoir-faire au sein d'un pool d'experts, un partage des travaux et la reconnaissance mutuelle des résultats expérimentaux obtenus sur la base de procédures approuvées collectivement ; il permet donc une meilleure gestion des ressources et des coûts de contrôle des médicaments.

L'une des conditions d'un bon fonctionnement du réseau était la mise en application et le maintien de systèmes de management de la qualité (*Quality Management Systems*, QMS, reposant sur la norme ISO/CEI 17025) communs à tous les membres, ainsi que l'évaluation des systèmes établis sur la base de procédures communes. Depuis 1997, plusieurs instruments ont été mis en place pour aider les OMCL à travailler dans ce sens, par exemple les visites de formation (*Training Visits*), les visites de formation pratique (*Tutorials*), les visites mutuelles communes (*Mutual Joint Visits* ou MJV) et les audits mutuels communs (*Mutual Joint Audits* ou MJA).

La communication est un élément clé de tout travail en réseau efficace. L'assemblée annuelle des membres du réseau est à cet égard d'une grande importance ; elle permet à des représentants de l'ensemble du réseau de se rencontrer pour discuter et échanger des points de vue sur des sujets d'intérêt commun comme le contrôle indépendant des médicaments, pour faire le bilan des activités de l'année en cours et établir un plan d'action pour l'année à venir. Ces réunions sont organisées par la DEQM et accueillies à tour de rôle par les différents membres du réseau.

Enfin, plusieurs bases de données à accès réglementé et sécurisé ont été établies ou sont en voie de développement pour faciliter les échanges d'informations sur les compétences et résultats d'essais disponibles au sein du réseau.

3.1. ACTIVITÉS ASSOCIANT TOUS LES OMCL MEMBRES DU RÉSEAU

Assemblée plénière annuelle

La 13e assemblée plénière annuelle du réseau OMCL s'est tenue du 2 au 6 juin 2008 dans les locaux de la DEQM à Strasbourg, France. Elle a réuni 201 participants en provenance de 32 pays et représentant 58 laboratoires de contrôle, dans le cadre d'une session plénière et de plusieurs sessions spécialisées. Les discussions ont porté sur le contrôle de la qualité des médicaments, en particulier pour ce qui concerne les substances pharmaceutiques, les produits biotechnologiques et la procédure de libération des lots par les autorités officielles, qui s'applique aux vaccins humains, au sang et dérivés plasmatiques humains, et aux médicaments immunologiques vétérinaires. Comme les années précédentes, l'accent a été mis sur les échanges d'expériences et de résultats, sur le développement de politiques et de guidelines permettant de faire progresser la reconnaissance mutuelle, sur l'assurance qualité, sur l'analyse du risque et sur la lutte contre la contrefaçon des médicaments.

Le réseau a continué d'affiner ses textes de politique générale et a notamment adopté des versions actualisées des documents qui décrivent le mandat du réseau général des OMCL européens (GEON pour *General European OMCL Network*), établissent la définition d'un OMCL et les critères d'intégration au réseau, en précisant clairement les obligations et avantages afférents à la

qualité de membre du réseau. D'autres sujets discutés lors de l'assemblée annuelle sont traités dans les parties techniques spécifiques du présent rapport.

Base inventaire des OMCL

Le renforcement de la communication au sein du réseau, et l'application des principes fondateurs du GEON que sont le partage du travail et la mise en commun des ressources et résultats, passent notamment par l'existence de supports de communication informatiques et d'outils d'échange de données. L'établissement d'une base inventaire des OMCL s'inscrit dans cet objectif. Lancée en juillet 2007, cette application informatique permet aujourd'hui de stocker les informations générales (contacts, adresses, informations AQ, renseignements organisationnels, etc.) relatives à 67 OMCL ainsi qu'un inventaire de plus de 5200 compétences disponibles au sein du réseau ; ces informations sont entrées dans la base et mises à jour en continu par les OMCL eux-mêmes, tandis que la DEQM assure avec l'aide d'un développeur externe la maintenance et l'amélioration permanente de l'environnement technique et des données stockées. L'accès à ces informations est restreint aux OMCL du réseau, et diverses mesures techniques ont été prises pour garantir la sécurité et la confidentialité des données.

Il a été décidé en 2008 d'utiliser dorénavant cet outil informatique pour diffuser les rapports annuels concernant les activités non OCABR ; les échanges d'informations entre membres du réseau sur les programmes de travail annuels s'en trouvent grandement facilités et accélérés.

Au cours de l'été 2008, les OMCL ont été invités à envoyer une déclaration par laquelle ils confirmaient par écrit l'exactitude des informations les concernant dans la base de données. Cette opération sera renouvelée tous les ans, de façon à garantir l'actualité du contenu de la base.

Enfin, il a été tenu compte des observations des utilisateurs, et certaines améliorations ont été apportées à l'application. Ce travail sera poursuivi en 2009 afin de rendre (et maintenir) l'application aussi conviviale que possible.

Mise au point d'un protocole d'essai RMN pour la recherche de contaminants dans les héparines

Un groupe de travail nouvellement créé pour établir un protocole d'essai par RMN pour la recherche de contaminants dans les héparines s'est réuni pour la première fois le 16 septembre 2008, dans les locaux de la DEQM à Strasbourg, France. Ce groupe comprend 5 représentants d'OMCL ainsi qu'1 participant venant d'un laboratoire sous-traitant (Université de Würzburg) du *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM) allemand.

Le groupe a pour tâche de mener des travaux complémentaires de ceux du Groupe d'Experts N° 6 de la Pharmacopée Européenne afin d'établir une méthode de référence par RMN ^{1}H pour la recherche de contaminants dans les héparines. Depuis le 01 août 2008, la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et l'électrophorèse capillaire sont mentionnées dans la section Production des monographies de la Pharmacopée Européenne *Héparine calcique* et *Héparine sodique* (2 héparines non fractionnées) comme méthodes appropriées pour la détection de substances hypotensives et d'une éventuelle contamination des héparines par des glycosaminoglycanes persulfatés. L'objectif du groupe est de parvenir à élaborer pour début janvier 2009 un protocole d'essai RMN satisfaisant, qui sera alors publié dans Pharmeuropa à titre de guide pour les utilisateurs.

La stratégie définie pour le long terme est le développement, au sein du groupe d'experts N° 6, d'une méthode alternative permettant l'analyse des contaminants de l'héparine par une technique d'utilisation courante, en vue de son introduction dans les monographies d'héparines. Des critères d'acceptation devront également être définis pour les contaminants potentiels. Le groupe de travail actuel sera appelé à participer également à cette étude à plus long terme.

Les travaux de ce groupe RMN illustrent de façon exemplaire l'importance de la contribution que peuvent apporter les OMCL à l'élaboration et l'amélioration des monographies de la Pharmacopée Européenne.

Groupe de Travail sur les thérapies géniques

Un groupe de travail a été établi en 2008, avec la participation de tous les OMCL menant des activités dans le domaine des thérapies géniques. Le nombre des OMCL investis dans le groupe s'élève aujourd'hui à 5, mais la participation reste ouverte à tout moment à l'ensemble des OMCL. L'objectif général du groupe est de mettre toutes les forces en commun et d'assurer une utilisation optimale des ressources du réseau OMCL pour le contrôle qualité des produits de thérapie génique.

La première réunion du groupe a été accueillie par l'Afssaps à Montpellier, France, les 26-27 mai. La 1ère tâche accomplie par le groupe a été d'établir la liste des produits de thérapie génique en cours de développement, et de définir un ordre de priorité entre ces produits en fonction de l'imminence de leur mise sur le marché. Dans un 2nd temps, le groupe a établi une liste des méthodes et normes requises pour le contrôle des produits définis comme prioritaires. Le groupe travaillera au cours des prochaines années à développer et valider ces méthodes. Tous les OMCL participants ont commencé à inscrire les méthodes déjà disponibles dans la base de données inventaire des OMCL. Ils étudieront la possibilité d'effectuer des études collaboratives à partir d'échantillons communs fournis par les fabricants potentiels.

Systèmes de management de la qualité

Le programme d'assurance qualité (AQ) du réseau OMCL, que coordonne la DEQM, a été conçu pour proposer aux OMCL un outil commun leur permettant de mettre en place, maintenir, évaluer et perfectionner, de façon harmonisée, leurs systèmes de management de la qualité. Il fournit également une assistance aux OMCL qui souhaitent développer leurs compétences techniques, grâce à l'organisation de visites de formation auprès d'autres OMCL et de sessions de formation spécifiques organisées par la DEQM.

Audits mutuels communs (MJA) et visites mutuelles communes (MJV)

Au cours de l'année 2008, 12 audits mutuels communs (MJA) ont été effectués sur des sites d'OMCL ; 8 de ces audits concernaient des OMCL contrôlant des médicaments à usage humain (6 avec double compétence

en chimie et biologie, 2 en chimie uniquement), 3 concernaient des OMCL contrôlant des médicaments à usage vétérinaire (2 avec double compétence en chimie et biologie; 1 en chimie uniquement), et 1 concernait un OMCL contrôlant des médicaments à usage humain et vétérinaire (en chimie uniquement).

L'un de ces audits a été conduit conjointement avec un organisme d'accréditation national. Cet audit conjoint était la 2nde expérience de ce type au sein du réseau DEQM/OMCL et a donné, comme la fois précédente, des résultats très prometteurs quant aux perspectives futures de collaboration et d'optimisation des ressources.

1 visite mutuelle commune (MJV) a été effectuée dans un OMCL contrôlant des médicaments à usage humain (en chimie et biologie).

Aucune demande de visite de formation (*training visit*) ou de visite de formation pratique (*tutorial*) n'a été reçue par la DEQM en 2008.

11 MJA et 1 visite de formation sont déjà programmées pour 2009.

Sessions de formation au sein du réseau

Une session de formation sur l'utilisation du programme de calcul statistique CombiStats a été organisée en 2008. Pour de plus amples informations, voir plus loin la section concernant CombiStats.

D'autres sessions de formation portant sur l'assurance qualité seront organisées en 2009, en fonction des demandes faites en ce sens par les membres du réseau.

Guidelines OMCL en assurance qualité

La 4e annexe au guideline OMCL sur la qualification des équipements, concernant la qualification des titrateurs automatiques, a été adoptée lors de l'assemblée annuelle de juin 2008.

L'éventuelle élaboration d'un nouveau guideline OMCL, portant sur la validation des systèmes informatisés dans le contexte spécifique des OMCL, a été étudiée. Ce guideline devrait comporter plusieurs annexes traitant des exigences de validation spécifiques applicables à différents types de systèmes informatisés.

L'addition au guideline « Qualification des équipements » d'une nouvelle annexe consacrée à la qualification des pipettes, ainsi que la publication d'un nouveau guideline OMCL sur la gestion des dates d'expiration des réactifs seront prochainement discutées.

Les documents et guidelines ayant trait à l'assurance qualité sont disponibles sur le site internet de la DEQM (http://www.edqm.eu/site/Guidelines-Assurance-Qualite-242.html).

Etudes d'aptitude et de qualification (PTS)

Au cours des années, les études d'aptitude et de qualification (*Proficiency Testing Studies*, PTS) ont pris de l'ampleur jusqu'à devenir un programme régulier du réseau. En 2008, 5 études ont ainsi été organisées dans le domaine physico-chimique, avec la participation moyenne de 37 laboratoires de contrôle nationaux et de 27 autres laboratoires de contrôle pharmaceutique du secteur privé - industrie ou secteur hospitalier -, tandis que 4 études étaient organisées dans le domaine biologique avec la participation moyenne de 21 laboratoires (11 OMCL et 10 laboratoires du secteur privé).

Le 4e programme PTS établi avec l'OMS couvre la période d'avril 2007 à juin 2009. En 2008, 4 des 5 études inscrites au programme ont été menées à terme, et la 5e a été lancée. Ces études sont conduites avec la participation moyenne d'une cinquantaine de laboratoires de contrôle gouvernementaux exerçant dans 6 régions du monde (Afrique, Amérique, Méditerranée orientale, Europe, Asie du Sud-est, Pacifique Ouest).

Etudes de surveillance du marché (MSS)

Les études de surveillance du marché (*Market Surveillance Studies* ou MSS) ont pour objectif de passer au crible la qualité des médicaments commercialisés sur le marché européen. En 2008, des MSS ont été conduites, avec la participation moyenne de 15 OMCL, pour les produits suivants : comprimés de lisinopril dihydraté, suspensions intramammaires contenant de l'amoxicilline, de l'acide clavulanique et de la prednisolone, comprimés gastrorésistants et capsules d'oméprazole. Ces campagnes d'essai apportent une vision d'ensemble de la qualité des produits présents sur le marché européen, pour une catégorie de produit donnée. S'il y a lieu, les résultats de ces études peuvent également conduire à la révision des monographies et/ou chapitres généraux ou méthodes concernés de la Pharmacopée Européenne. Les études relatives aux comprimés de lévothyroxine et aux préparations retard de morphine (orales) sont encore au stade préparatoire et la phase des essais n'aura lieu qu'en 2009.

Lors de l'assemblée annuelle de Strasbourg, la réalisation d'une étude MSS sur les comprimés de simvastatine a été approuvée. La préparation du protocole d'étude par le conseiller scientifique a déjà été engagée en 2008.

Etude collaborative sur les mésylates

Cette étude a été lancée en mars 2008 à la suite du rappel en juin 2007 de plusieurs lots de Viracept® contaminés par du méthanesulfonate d'éthyle (MSE). L'étude, à laquelle ont participé 13 OMCL, a porté sur 4 lots de comprimés pelliculés de Viracept® 250 présentant différentes teneurs en MSE et en méthanesulfonate de méthyle (MSM). L'identification et la quantification du MSM et du MSE devaient être effectuées par CPG/SM, après prétraitement de l'échantillon par une procédure d'extraction liquide-liquide pour éliminer les facteurs d'interférence. Cette étude sera probablement suivie, en 2009, d'une étude de surveillance du marché portant sur des médicaments contenant des mésylates.

Etude collaborative sur les radiopharmaceutiques

Une étude collaborative sur les préparations radiopharmaceutiques qui avait été engagée en 2007 a été terminée en 2008. Cette étude, conduite avec la participation de 13 laboratoires au total (OMCL et non OMCL), avait pour objet de déterminer par CLHP la pureté radiochimique d'un composé marqué au Tc-99m. Les conclusions de l'étude ont été présentées en avril 2008 au groupe d'experts concerné de la Pharmacopée Européenne, et il a alors été décidé que la DEQM organiserait la 1re PTS sur les préparations radiopharmaceutiques. Cette étude, initialement prévue pour la fin de l'année 2008, a toutefois dû être reportée à 2009 en raison d'une pénurie d'échantillons suite à la fermeture en Europe de 2 réacteurs nucléaires utilisés pour la production de radio-isotopes à visée médicale.

Analyse de produits inconnus suspects

La première phase d'essai de l'étude concernant l'analyse de produits inconnus suspects a débuté en janvier 2008, avec la participation de 19 OMCL. Les laboratoires ont reçu, pour analyse, 4 comprimés d'un médicament « inconnu » provenant d'un lot commercialisé, avec pour consigne de les analyser par la méthode de leur choix. Tous les participants ont identifié correctement le principe actif contenu dans les comprimés. Un 2e essai similaire a été organisé pendant le dernier trimestre de l'année, avec la participation de 31 OMCL. Les résultats seront analysés en 2009.

CombiStats

En 1999, la DEQM s'était engagée dans le développement d'un programme informatique destiné à l'évaluation statistique des titrages biologiques tels que définis dans le chapitre 5.3 de la Pharmacopée Européenne. Jusqu'alors, la plupart des laboratoires du réseau OMCL utilisaient des logiciels qu'ils avaient eux-mêmes développés, d'où une forte demande pour un programme commun qui permettrait d'harmoniser la présentation et l'analyse des résultats de titrages. L'absence de logiciel approprié sur le marché a conduit à développer CombiStats, que le réseau utilise maintenant depuis 2000 à la satisfaction générale.

L'accès à ce logiciel était initialement réservé aux OMCL, mais depuis novembre 2005 les autres laboratoires (non OMCL) peuvent également obtenir une licence utilisateur. L'ouverture au public de ce logiciel s'est accompagnée du lancement d'un site internet officiel (http://www.combistats.eu) sur lequel peuvent être consultés un manuel en ligne, un didacticiel, des exemples et des informations annexes. Une version de démonstration gratuite peut également être téléchargée. Une campagne de communication a été conduite auprès des utilisateurs potentiels, à travers Pharmeuropa et la distribution de prospectus, pour faire connaître le logiciel. Une importante mise à jour est disponible depuis mai 2008, avec de nouvelles fonctionnalités et méthodes d'analyse. Une session de formation a été organisée par la DEQM en novembre 2008 et sera suivie de nouvelles sessions en 2009. Ces formations seront progressivement ouvertes à des participants du secteur privé et de l'industrie.

Fin 2008, le nombre de licences délivrées a atteint un chiffre conséquent, 28,5 % de ces licences allant à des laboratoires OMCL de 23 pays différents et 71,5 % à des utilisateurs non OMCL de 30 pays. Depuis le 20 novembre 2008, CombiStats est utilisé dans 19 pays de l'UE et dans 18 pays hors UE, dont des pays non européens tels que l'Argentine, l'Australie, le Brésil, le Canada, l'Inde, le Japon, la Corée du Sud, le Mexique, Taïwan, l'Uruguay, les USA et l'Afrique du Sud. CombiStats est devenu une référence internationale dans son domaine, et contribue à la reconnaissance mutuelle des données et résultats d'analyses.

3.2. ACTIVITÉS CONCERNANT SPÉCIFIQUEMENT LES PAYS DE L'UE/EEE

Libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) pour les produits biologiques pour usage humain

Les événements marquants

Dans le cadre de l'assemblée annuelle des OMCL à Strasbourg, des représentants des 27 Etats membres de l'UE, ainsi que des Etats membres de l'EEE et de la Suisse, ont été conviés à prendre part à la session plénière annuelle concernant le programme OCABR. Plus de 65 participants en provenance de 22 Etats membres ont répondu à l'invitation. En complément de cette session plénière, des sessions séparées ont également été organisées pour la libération des lots de produits sanguins humains et pour la libération des lots de vaccins humains.

Dans le cadre de l'initiative en cours pour appliquer le concept des 3R dans le contexte de l'OCABR, une importante réunion a été organisée en janvier 2008. Cette réunion a été l'occasion d'un échange entre les OMCL et plusieurs fabricants de vaccins, dans le cadre de la réflexion en cours sur les stratégies présentes et à venir pour atteindre les objectifs des 3R (remplacement, réduction, raffinement des expérimentations animales) dans le cadre de l'OCABR.

Une réunion séparée s'est déroulée en janvier 2008 avec des représentants de 2 associations de fabricants de dérivés sanguins humains, l'IPFA et la PPTA, pour discuter des questions les concernant spécifiquement.

Un atelier pratique a également été organisé en mars 2008 dans les locaux du NIBSC, à l'intention des OMCL effectuant des contrôles sur les vracs monovalents de vaccin poliomyélitique oral, avec un grand succès. Les ateliers de ce type sont l'occasion de se perfectionner et de maintenir à jour ses compétences, et favorisent les échanges d'expérience en vue d'une meilleure harmonisation de techniques délicates.

Des progrès significatifs ont été réalisés en 2008 pour le développement d'une base de données en temps réel sur les lots contrôlés dans le contexte OCABR. Un petit groupe d'OMCL concernés par l'OCABR participe à une phase d'essai de la base, qui devrait entrer en fonction en 2009.

L'assemblée annuelle

Lors de l'assemblée annuelle, les OMCL ont présenté le bilan de leurs activités pendant la période écoulée, en matière de libération de lots de dérivés sanguins et de vaccins ; des présentations scientifiques spécifiques ont également été proposées.

L'année 2008 était une année de réélection au sein du comité consultatif de l'OCABR, qui compte 6 membres (3 pour le sang et les médicaments dérivés du sang, 3 pour les vaccins). 2 nouveaux représentants (France et Belgique) et 1 représentant réélu (UK) font désormais partie du comité, avec les 3 représentants déjà élus de la République Tchèque, d'Allemagne et d'Italie.

Parmi les autres sujets débattus figurent l'évolution et les questions relatives à l'implication des OMCL de l'UE dans le contrôle des produits biologiques à usage humain, dans le cadre de la procédure particulière prévue à l'Article 58 du Règlement du Conseil 726/2004. Ceci a conduit à l'élaboration de nouveaux guides en coopération avec l'OMS.

L'application du concept des 3R était un des sujets d'actualité de l'assemblée annuelle. L'accent a été mis sur l'évaluation des stratégies à mettre en œuvre pour réduire les essais *in vivo*, sur la base du raisonnement scientifique et de l'expérience acquise avec des produits existants.

La discussion a également largement porté sur de nouvelles stratégies de partage des tâches permettant de simplifier les procédures de libération.

Les procédures / guidelines adoptés

- *Procédures OCABR communes*

La procédure administrative de libération officielle des lots par les autorités de contrôle a fait l'objet d'une révision portant sur l'addition d'une nouvelle annexe (Annexe VIII) relative à l'annulation des certificats OCABR dans le cas de lots ayant été libérés mais ultérieurement retirés du marché pour des raisons pouvant être indépendantes de la libération, et sur la modification de l'Annexe IIf (certificats relatifs à des médicaments annexes dérivés du sang ou du plasma humain dans un dispositif médical).

Un guide pratique du réseau OCABR relatif à la procédure à suivre pour les essais d'évaluation de l'aspect a également été adopté.

Enfin, un document de réflexion sur l'OCABR dans le contexte réglementaire global a été terminé et avalisé par le réseau OCABR. Ce texte a été transmis aux autorités réglementaires (*Heads of Medicines Agencies*) et à l'EMEA pour souligner le rôle joué par le réseau OCABR dans le système de surveillance des médicaments au sein de l'UE et anticiper les évolutions possibles tout en encourageant le développement d'interactions avec les différents organes réglementaires.

- *Guidelines relatifs aux produits sanguins et dérivés du plasma humain*

3 guidelines révisés ont été adoptés, pour les produits suivants :

– concentrés de facteurs de coagulation, concentrés d'inhibiteurs plasmatiques et colles fibrines,
– immunoglobulines humaines,
– mélanges de plasma humain traités pour viro-inactivation.

- *Guidelines relatifs aux vaccins humains*

1 nouveau guideline et 5 guidelines révisés ont été adoptés, pour les produits suivants :

– vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) (nouveau guideline),
– vaccin grippal,
– vaccin grippal inactivé (antigène de surface, virosomal),
– vaccin grippal pandémique,
– vaccin poliomyélitique inactivé,
– vaccin rabique.

Les guidelines et procédures administratives adoptés ont été rassemblés dans un manuel publié par la DEQM fin décembre 2008. Ils sont aussi téléchargeables sur le site de la DEQM (http://www.edqm.eu/site/Human_Biologicals_OCABR-611.html).

Libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) pour les médicaments immunologiques vétérinaires (IVMP)

22 représentants de 15 Etats membres et 1 représentant de la Commission Européenne ont participé à la session concernant les produits vétérinaires lors de l'assemblée annuelle 2008. Cette session était la première à porter sur une période de référence complète d'une année après l'entrée en application des procédures et guidelines développés en 2006/2007 par le réseau OCABR IVMP, en coopération avec la Commission Européenne et après consultation de l'industrie, puis adoptés par le Comité Pharmaceutique Vétérinaire lors de sa session de mars 2007.

Les documents suivants ont été adoptés :

- procédure relative à l'application de l'Article 81 (*Official Batch Protocol Review* ou OBPR),
- procédure relative à l'application de l'Article 82 (*Official Control Authority Batch Release* ou OCABR),
- 15 guidelines relatifs à des produits inscrits sur une liste de produits à soumettre prioritairement à l'OCABR, sur la base d'une évaluation du risque,
- 5 modèles de protocoles à l'usage des fabricants pour les procédures OCABR et OBPR.

Tous les documents adoptés sont téléchargeables sur le site internet de la DEQM (http://www.edqm.eu/site/Produits_biologiques_veterinaires_OCABROBPR-1004.html).

Lors de la réunion, les Etats membres ont brièvement décrit leurs activités au cours de la période considérée, et les progrès réalisés dans l'application des procédures concernées par l'Article 81 et l'Article 82. Ceci a permis de faire le point sur l'Etat d'application de ces 2 articles dans les différents états membres, puisque la procédure OCABR est optionnelle et l'OBPR appliquée sur une base libre et volontaire. La Commission Européenne a envoyé un fort message aux Etats membres pour qu'ils passent dans les plus brefs délais possibles de leurs systèmes nationaux au système communautaire approuvé.

Un groupe de rédaction constitué d'experts du réseau a été créé pour préparer différents documents clés, comme la définition d'un mandat pour le fonctionnement futur du réseau, prévoyant notamment la création d'un comité consultatif et une procédure d'évaluation des produits inscrits sur la liste prioritaire des produits soumis à l'OCABR pour déterminer s'ils sont éligibles à des schémas d'essai réduits.

Une session ouverte a par ailleurs permis à des représentants de l'association de fabricants IFAH-Europe d'apporter leur point de vue sur les progrès réalisés avec le nouveau système.

Une session entière a été consacrée au défi que représente le titrage d'activité des vaccins rabiques vétérinaires inactivés. Les difficultés que pose la validation de ce titrage ainsi que la nécessité de limiter l'utilisation d'animaux ont été soulignées dans une présentation française. Une autre présentation, qui portait sur un exemple prometteur de titrage alternatif validé développé en Allemagne par le *Paul-Ehrlich-Institut*, a suscité un intérêt considérable parmi les membres du réseau. Il en a résulté la décision de conduire une étude collaborative pour établir une méthode dans le cadre du Programme de Standardisation Biologique de la DEQM (voir plus haut).

Surveillance du marché pour les produits autorisés par voie centralisée (CAP)

Le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés par voie centralisée (CAP) s'est

poursuivi avec succès en 2008 et entre dans sa 10e année. Depuis sa création, ce programme n'a cessé de s'améliorer grâce à la collaboration de l'ensemble des parties concernées :

- l'EMEA, qui en est le sponsor et en assure la responsabilité globale,
- la DEQM, qui coordonne les opérations d'échantillonnage et de contrôle effectuées sur la base des informations fournies par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) sur demande de l'EMEA, et rend compte à l'EMEA des résultats de ces opérations, en proposant si nécessaire des actions complémentaires,
- les services nationaux d'inspection, qui réalisent l'échantillonnage des produits sur le marché,
- les OMCL du réseau OMCL de l'UE/EEE, qui procèdent au contrôle analytique des produits.

Le programme CAP couvre à la fois les médicaments à usage humain et vétérinaire. En 2008, il a porté sur 42 médicaments au total : 36 médicaments pour usage humain (15 produits biologiques et 21 produits chimiques / pharmaceutiques / radiopharmaceutiques) et 6 médicaments pour usage vétérinaire (3 produits immunologiques et 3 produits chimiques). Le programme 2008 comportait également l'examen des substances actives (API) de 2 produits différents. Ce chiffre fait de l'année 2008 celle où les programmes d'échantillonnage et de contrôle ont comporté le plus faible nombre de substances actives testées depuis 2002. Quant au nombre total de médicaments figurant au programme, un accroissement de 5 pour cent est observé par rapport à 2007. Ces chiffres sont conformes à la décision prise conjointement par la DEQM et l'EMEA de fixer à au moins 40 le nombre de produits inscrits aux programmes annuels à partir de 2007. Les produits inscrits au programme 2008 ont été sélectionnés par les comités d'experts de l'EMEA parmi ceux autorisés en 2005 (année n-3), approche qui apporte la garantie que les produits sélectionnés ont été lancés et fabriqués à grande échelle. Le programme a été complété avec 13 produits qui avaient déjà figuré dans l'un des programmes des années précédentes, et qui ont été sélectionnés sur la base de propositions des OMCL. Cette répétition des contrôles sur ces produits témoigne de la volonté de l'EMEA, de la DEQM et des OMCL de faire en sorte que les produits soient soumis à plusieurs contrôles pendant leur durée de vie, et non à 1 seul contrôle 3 ans après l'obtention de l'AMM. Ces ré-inclusions dont été principalement motivées soit par des changements importants apportés depuis le 1er contrôle aux procédés de fabrication des produits concernés soit par un nombre élevé de modifications d'AMM dans le domaine de la qualité.

Comme prévu par la procédure PA/PH/CAP (05) 96 DEF (*Procedure for ad-hoc testing of centrally authorised products*), un produit ayant fait l'objet d'une demande de modification d'AMM auprès de l'EMEA (remplacement d'un ancien lot de l'étalon de référence par un lot nouvellement qualifié) a été ajouté au programme 2008 en avril 2008, à la demande du CHMP. L'objectif de ce contrôle était d'évaluer l'étalonnage de la nouvelle préparation de référence, réalisé par le détenteur de l'AMM, et de vérifier son raccordement à l'ancien étalon.

En règle générale, pour chaque produit, des échantillons ont été collectés sur le marché de 3 pays de l'UE/EEE, de façon à avoir une vue d'ensemble de la qualité effective des lots distribués. Ce modèle d'échantillonnage a cependant été adapté pour les produits à faible distribution (comme les médicaments orphelins) et pour les produits où différents dosages étaient contrôlés. Au total, 110 opérations d'échantillonnage ont ainsi été réalisées par les services d'inspection nationaux dans 27 Etats membres de l'UE/EEE. La proportion des échantillons prélevés dans les hôpitaux et les officines a significativement augmenté par rapport à 2007, jusqu'à atteindre environ 20 pour cent de l'ensemble des opérations d'échantillonnage, par rapport aux opérations effectuées auprès de grossistes. L'application du nouveau système de contrôle (1 seul OMCL) à l'ensemble des produits chimiques inscrits au programme depuis 2007 a peut-être contribué à cette évolution positive en réduisant le nombre global d'unités pharmaceutiques à prélever pour les produits chimiques. Même si plus de 80 pour cent des échantillons proviennent encore des entrepôts de détenteurs d'AMM ou des grossistes, la tendance qui semble se dessiner en faveur d'un échantillonnage plus en aval de la chaîne de distribution doit être vue comme un premier pas prometteur. L'ensemble des échantillons du marché, des étalons non disponibles dans le commerce et des réactifs spécifiques fournis par les fabricants a représenté un stock d'environ 450 articles. Les opérations de collecte de ces produits, de stockage, de codage et de distribution aux OMCL pour contrôle ont été traitées par la DEQM.

Comme prévu, le nouveau dispositif de contrôle défini pour les produits chimiques, graduellement introduit depuis 2005, a été appliqué en 2008, pour la 2e fois, à tous les produits chimiques inscrits au programme : tous ont été contrôlés par 1 seul OMCL, avec possibilité de faire intervenir un 2nd OMCL dans un 2nd temps en cas de problèmes d'analyse ou de conformité nécessitant un avis indépendant.

Le contrôle des produits biologiques continue d'être effectué en parallèle par 2 OMCL. Il est prévu d'évoluer dans l'avenir vers une approche similaire à celle adoptée pour les produits chimiques. Toutefois, le contrôle des produits biologiques est une affaire complexe et la réduction du nombre d'OMCL participant au contrôle est à envisager avec précaution. Il a néanmoins été décidé, lors de l'assemblée annuelle CAP de 2008, qu'à partir du programme 2010 les analogues de l'insuline seraient testés par 1 seul OMCL, comme les produits chimiques, puisque leur contrôle ne fait intervenir que des méthodes physicochimiques et biochimiques. Cette décision a été prise après que l'examen des données collectées au cours des 10 dernières années du programme a montré que le contrôle par 2 OMCL n'apportait aucun bénéfice pour ce groupe de produits. Cette évaluation des données relatives aux produits biologiques sera mise à jour régulièrement et décidera de l'extension (ou non) à d'autres groupes de produits biologiques de la procédure appliquée aux produits chimiques, avec l'objectif de libérer des capacités de contrôle pour pouvoir les consacrer au contrôle d'un plus grand nombre de produits dans le cadre de chaque programme annuel.

En tout, 36 OMCL de 27 pays de l'UE/EEE ont participé au programme 2008, réalisant un total de 66 opérations de contrôle. 1 seul des produits contrôlés en 2008 s'est avéré non conforme aux spécifications enregistrées ; l'obtention lors du contrôle de résultats hors spécifications a suscité des doutes quant à l'adéquation de la méthode analytique utilisée par le détenteur de l'AMM pour les contrôles de routine d'une poudre pour suspension orale. Ce résultat, n'étant pas considéré comme posant un risque de santé publique, n'a pas donné lieu au rappel du produit. Néanmoins, il a été signalé à l'EMEA qui a engagé les actions nécessaires.

Tous les autres produits se sont avérés conformes aux spécifications enregistrées ; pour certains, des problèmes mineurs principalement liés à la qualité de la documentation analytique (dossier d'AMM et/ou procédures opératoires normalisées pour le contrôle qualité) ont été rapportés. Des difficultés ont également été rencontrées lors de la mise au point de la méthode, par exemple pour les méthodes automatisées ou les techniques nécessitant des équipements techniques peu courants et très spécialisés.

Pour chacun des produits contrôlés, la DEQM a préparé et adressé des rapports individuels à toutes les parties intéressées (EMEA, réseau OMCL, correspondants échantillonnage concernés). Tous les problèmes constatés ont été signalés à l'EMEA et à ses experts, avec si nécessaire des propositions d'action au niveau du dossier d'enregistrement et/ou des méthodes d'analyse. Les rapports individuels sont transmis au détenteur de l'AMM via l'EMEA dès lors qu'une opération de contrôle fait apparaître un problème.

Grâce au travail du Comité Consultatif du programme CAP et à la collaboration avec l'EMEA, une approche fondée sur le risque a été établie pour la sélection des produits à contrôler, et remplacera la règle du « n-3 » pour l'inscription au programme de contrôle annuel des produits soumis à autorisation centralisée. La sélection des produits humains inscrits au programme 2010 sera effectuée selon cette approche fondée sur le risque. Une approche similaire est en voie de finalisation pour les produits vétérinaires et devrait etre étendue dès que possible à ces produits.

Les discussions sur l'harmonisation de la sélection des paramètres à contrôler pour chaque produit se sont poursuivies en 2008 au sein du Comité Consultatif du programme CAP. Un document destiné à aider les évaluateurs à sélectionner les paramètres à vérifier a été élaboré et sera inclus au titre de recommandation dans le document modèle utilisé par les évaluateurs pour instruire le dossier de chaque produit.

Surveillance du marché pour les produits autorisés via la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) et la procédure décentralisée (DCP)

En 2008, les produits MRP et DCP ont fait l'objet d'un 4e programme de surveillance du marché. Pour la 1ère fois, le programme était piloté dans son intégralité - de la planification à la communication des résultats - par la base de données pour le contrôle des produits MRP/DCP ; cette base, lancée en juillet 2007, permet une meilleure coordination des phases de planification, échantillonnage et communication des résultats, mais constitue également une plate-forme d'échange d'informations sur les mesures décidées au vu de ces résultats. L'accès aux données est pour l'instant restreint aux OMCL du réseau participant activement au programme, et divers moyens techniques ont été mis en œuvre pour garantir la sécurité et la confidentialité des données. Dans un proche avenir, un accès en lecture uniquement sera ouvert aux utilisateurs du système CTS (*Communication and Tracking System*) des autorités nationales compétentes et à d'autres parties intéressées (corps d'inspection et services de pharmacovigilance), qui ont manifesté un intérêt pour l'obtention de droits d'utilisateurs.

Durant l'année 2008, plus de 20 OMCL ont apporté au programme une contribution active (ou une contribution passive en envoyant des échantillons à analyser), et plus de 300 projets ont pu être finalisés. Le Secrétariat s'est par ailleurs occupé d'introduire les résultats d'essai reçus des OMCL entre 2004 et 2007 dans la base de données, sur la base des *Summary Reporting Sheets* standardisées ; la base contient donc désormais une image complète des travaux accomplis par le groupe depuis le début de la phase pilote élargie.

La base de données permet désormais une analyse plus approfondie des résultats du programme, grâce à l'intégration d'un puissant outil de calcul statistique. Les chiffres et graphiques générés constitueront une bonne base pour les discussions stratégiques au sein du groupe de travail *Product Testing* nouvellement créé par le HMA, qui doit commencer a travailler début 2009.

4. SOINS DE SANTÉ

4.1. TRANSFUSION SANGUINE (TS) ET TRANSPLANTATION D'ORGANES (TO)

Dans le contexte de la coopération intergouvernementale dans le domaine de la santé, le Conseil de l'Europe s'est toujours attaché à l'étude des questions d'éthique. L'une des plus importantes concerne la non-commercialisation des substances d'origine humaine, qu'il s'agisse de sang, d'organes ou de tissus.

En matière de transfusion sanguine, la coopération entre les Etats membres a débuté dans les années 1950, et les activités conduites depuis ont toujours été inspirées par les mêmes principes : promotion du don volontaire non rémunéré, assistance mutuelle entre Etats membres (par exemple par l'échange de réactifs de typage sanguin), utilisation optimale du sang et des dérivés sanguins, protection du donneur et du receveur.

Quant aux activités engagées plus tard dans le domaine de la transplantation d'organes, elles sont guidées par les principes fondamentaux que sont la garantie de la dignité de l'être humain, la sauvegarde et l'amélioration de la protection des droits de l'homme et des libertés fondamentales, la non-commercialisation des substances d'origine humaine, la protection des donneurs et des receveurs.

S'appuyant sur les premiers accords conclus dans les années 1950 et 1970, le Conseil de l'Europe a développé des programmes paneuropéens sur la transfusion sanguine et la transplantation d'organes. Depuis février 2007, ces programmes sont gérés par la DEQM, sous l'égide de 2 nouveaux Comités directeurs créés par le Conseil de l'Europe, le Comité Européen (accord partiel) sur la transfusion sanguine (CD-P-TS) et le

Comité Européen (accord partiel) sur la transplantation d'organes (CD-P-TO).

Principales réalisations de l'année 2008

Réunions, événements, communication

En 2008, chacun des 2 comités s'est réuni 2 fois, pour élaborer son programme de travail et lancer ses activités. Une aide financière a été accordée à certains délégués d'Europe de l'Est pour leur permettre d'assister à ces assemblées.

La 10e Journée européenne du don et de la transplantation d'organes a été accueillie par le Slovenija Transplant Institute. Elle s'est déroulée le 18 octobre 2008 à Ljubljana, Slovénie.

Une page « Soins de santé » est désormais présente sur le site internet de la DEQM.

Projets et publications

La 14e édition du « Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins » du Conseil de l'Europe a été publiée, en français et en anglais, en janvier 2008.

Le travail de suivi de l'enquête conduite auprès des Etats membres du Conseil de l'Europe sur la collecte, le contrôle et l'utilisation des composants sanguins a été organisé, et les résultats de l'enquête de 2004 ont été traités et publiés. Des rapports sur les enquêtes de 2005 et 2006 sont en cours de préparation, ainsi qu'une analyse de tendances effectuée sur la base des données recueillies de 2001 à 2006.

Le supplément à la 3e édition du « Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité des organes, tissus et cellules » du Conseil de l'Europe a été finalisé, pour publication début 2009.

Des enquêtes internationales ont été engagées sur certaines questions cruciales (par exemple le « tourisme de transplantation »), ainsi que la rédaction de textes de fond actualisés (par exemple sur les mécanismes internationaux d'échange d'organes).

Résolutions

3 résolutions, élaborées en collaboration avec le Comité Directeur pour la Bioéthique (CDBI) du Conseil de l'Europe sur la responsabilité des donneurs et la limitation des dons de sang et de composants sanguins, sur la transplantation rénale à partir de donneurs vivants et sur la transplantation hépatique à partir de donneurs vivants, ont été adoptées en 2008 par le Comité des Ministres (12 mars et 26 mars 2008).

Leur texte intégral est disponible sur le site de la DEQM (http://www.edqm.eu/site/Actualites-Informations-Generales-201.html).

4.2. PRODUITS ET SUIVI PHARMACEUTIQUES

La qualité des médicaments et des prestations de santé joue un rôle de plus en plus grand dans la qualité de vie et le bien-être des individus. La prestation de santé la plus fréquente est la prescription d'un médicament, qui, en Europe, est soumise à des règlementations très strictes. Pourtant, moins de la moitié des médicaments délivrés sur prescriptions sont utilisés correctement et conformément à la prescription ; or, les erreurs de médication, la surmédication peuvent être aussi dangereuses que l'absence de traitement adéquat. La contrefaçon des médicaments et produits de santé, ainsi que d'autres pratiques délictueuses permettant aux médicaments d'échapper aux contrôles réglementaires, sont en importante croissance en Europe et dans le monde. Les systèmes de santé sont confrontés au défi de répondre aux besoins de santé publique face aux progrès des techniques médicales, dans un contexte de changements socio-démographiques et de restrictions budgétaires.

Le principe clé d'une saine utilisation des médicaments à toutes les étapes de la chaîne de médication, jusqu'à l'utilisateur final, est la dispensation responsable des médicaments pour le bénéfice direct du patient. Le « suivi pharmaceutique » du patient est un élément nécessaire des soins de santé ; il se fonde sur la relation fondamentale qui lie le patient et le dispensateur dans le don et l'acceptation mutuels de compétences et responsabilités.

Ce domaine couvre des activités d'importance majeure pour la qualité des soins de santé et des pratiques en vigueur en Europe, notamment :

- le développement de coopérations intergouvernementales en matière de pratiques pharmaceutiques, centrées sur le patient et sur un usage sûr et efficace des médicaments au sein de la société,
- des approches modélisées de la gestion et de la prévention des risques, et l'amélioration de la coopération entre secteurs public et privé en matière de protection de la santé publique vis-à-vis de la contrefaçon des médicaments et autres pratiques délictueuses associées,
- l'harmonisation des dispositions et pratiques régissant la classification légale des médicaments en fonction de leurs conditions de délivrance (sur ordonnance ou non), avec pour objectifs la sécurité du patient, l'accessibilité des médicaments et la gestion responsable des dépenses de santé.

Le programme est coordonné par la DEQM.

Le Comité des Ministres a approuvé le 06 février 2008 le mandat révisé du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH), lui confiant la mission de superviser le programme d'activité décrit ci-dessus, lequel reprend notamment les activités antérieurement menées par le Comité de Santé Publique (CD-P-SP) qui sont définies dans la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne (STE N° 50), modifiée par le Protocole (STE N° 134).

Lors de sa 1e réunion, les 2-3 avril 2008, le CD-P-PH a adopté les mandats révisés du Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance (CD-P-PH/PHO), du Comité d'Experts sur les normes de la qualité et la sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC) et du Comité d'Experts sur la minimisation des risques pour la santé publique posés par la contrefaçon de médicaments et la criminalité connexe (CD-P-PH/CMED), en s'inscrivant dans la continuité des travaux conduits par les anciens comités sous l'égide de l'accord partiel dans le domaine social et de la santé publique.

Normes de qualité et de sécurité relatives aux pratiques et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC)

En 2008, le Comité d'Experts CD-P-PH/PC s'est réuni à 2 reprises en vue de l'exécution de son programme d'activités tel que défini dans son mandat. Il a, dans ce contexte, engagé ou mené à termes divers initiatives.

- Lancement d'une enquête dans les Etats membres intéressés sur les concepts clés du suivi pharmaceutique, les indicateurs de qualité et les sources disponibles de données / informations pertinentes (octobre-décembre 2008) ; il entend ainsi établir les bases de ses activités futures pour la mise en œuvre de critères/indicateurs de qualité dans le domaine de la pratique et du suivi pharmaceutiques en Europe. Les destinataires sont notamment les autorités de santé publique, les associations nationales de professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, infirmiers) et de patients dans les Etats signataires et autres Etats membres du Conseil de l'Europe.
- Finalisation d'une étude sur le statut des produits issus de la médecine traditionnelle chinoise (TCM) dans les états signataires et autres états membres du Conseil de l'Europe, l'objectif étant de présenter au CD-P-PH des propositions d'actions à mener au vu des conclusions de l'étude, notamment l'analyse des divergences législatives du point de vue des risques pour la santé publique.
- Finalisation d'une étude sur les normes de qualité et de sécurité en matière de préparation en officine, avec pour objectif la possibilité d'une harmonisation européenne des normes de qualité et sécurité applicables à la préparation de médicaments en officine, à petite échelle. Cette activité vient en complément de l'étude sur l'inventaire des préparations officinales actuellement en cours au sein du Service de la Pharmacopée Européenne.

Réduction des risques sanitaires associés à la contrefaçon des médicaments (CD-P-PH/CMED)

En 2008, le Comité d'Experts CD-P-PH/CMED s'est réuni à 2 reprises en vue de l'exécution de son programme d'activités tel que défini dans son mandat. Il a, dans ce contexte, engagé ou mené à termes divers initiatives.

- Organisation de 2 sessions de formation à Strasbourg, France, les 26-27 juin 2008, et à Larnaca, Chypre, les 18-19 novembre 2008, sur les moyens de lutter contre la contrefaçon des médicaments et d'assurer la protection de la santé publique. La session de juin a été ouverte par M. Bernard Marquet, Président de la Sous-commission de la Charte sociale européenne et de l'emploi - Commission des questions sociales, de la santé et de la famille - Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe (APCE), et a suscité une importante attention de la part des media.
- Finalisation du manuscrit de l'ouvrage *Counterfeit medicines: facts and practical advice* et de son supplément *Counterfeit medicines. Part II Exercises*.
- Lancement d'une étude pilote portant sur les modalités de mise en œuvre d'un réseau de « points de contact uniques » (SPOC) au sein des Etats membres intéressés, selon une proposition faite par le passé par le groupe *ad hoc* sur la contrefaçon des médicaments du Conseil de l'Europe et reprise en décembre 2007 par le groupe IMPACT de l'OMS lors de sa 2e réunion, à Lisbonne, Portugal.
- Adoption de la procédure modèle concernant les stratégies de communication sur les risques, à l'usage des autorités réglementaires, document repris et adopté par le groupe IMPACT de l'OMS en décembre 2008 lors de sa 3e réunion générale, à Hammamet, Tunisie.
- Discussion du concept de base de données multisectorielle pour la gestion, la prévention et le suivi des risques par les autorités publiques concernées (dans les domaines de la santé et de la force publique). La faisabilité technique de cette base de données (*KnowX*) sera étudiée en 2009.

Classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance (CD-P-PH/PHO)

En 2008, le Comité d'Experts CD-P-PH/PHO s'est réuni à 2 reprises en vue de l'exécution de son programme d'activités tel que défini dans son mandat. Les informations disponibles sur la classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance - sur ordonnance ou sans ordonnance - ont été mises à jour au regard des classifications récemment opérées dans les Etats membres. Des recommandations ont été préparées sur cette classification des médicaments et la prise en compte de la sécurité du patient et de l'accessibilité des médicaments dans cette classification ; elles peuvent être consultées sur le site internet de la DEQM (http://www.edqm.eu/site/CD-P-PHO-Committee-of-Experts-on-the-classification-of-medicines-as-regard-their-supply-CD-P-PHPC-1328.html).

Projet de convention sur la lutte contre la contrefaçon des médicaments et autres infractions pharmaceutiques comportant des risques de santé publique.

Le Secrétariat du secteur Soins de santé a établi des coopérations inter-secrétariats avec la Direction générale des droits de l'homme et des affaires juridiques, Direction des activités normatives, Service des réformes législatives, pour la préparation d'une convention du Conseil de l'Europe sur la lutte contre la contrefaçon des médicaments et autres pratiques délictuelles analogues comportant des risques de santé publique. Il a confirmé le co-secrétariat du groupe de spécialistes sur la contrefaçon des médicaments (PC-S-CP) chargé en 2008 de préparer un avant-projet de Convention.

Forum de la Gouvernance de l'Internet des Nations Unies

Le Conseil de l'Europe est l'une des parties intéressées au Forum de la Gouvernance de l'Internet des Nations Unies (UN-IGF) : le Secrétariat du secteur Soins de santé a collaboré à la préparation de l'atelier *Medicines on the Web – Risks and Benefits* à l'occasion de la conférence 2008 de l'UN-IGF qui s'est déroulée les 3-6 décembre 2008 à Hyderabad, Inde. L'objectif de l'atelier était de sensibiliser le public aux risques et bénéfices associés à l'achat de médicaments sur internet, de faciliter les discussions intersectorielles sur les attentes des consommateurs et patients par rapport aux médicaments vendus sur internet, et sur la possibilité (ou non) de garantir l'innocuité de ces médicaments, et selon quelles modalités.