

# RAPPORT ANNUEL 2014

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



# RAPPORT ANNUEL 2014

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

### **Edition anglaise**

*Annual report 2014*

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

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

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

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

Photos

© Conseil de l'Europe, Shutterstock,  
Fotolia

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

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

© Conseil de l'Europe, avril 2015  
Imprimé dans les ateliers du Conseil  
de l'Europe

# Table des matières

---

<b>AVANT-PROPOS</b>	<b>5</b>
<b>L'EDQM EN BREF</b>	<b>7</b>
Valeurs, objectifs et activités	7
Le 50 <sup>e</sup> anniversaire de l'EDQM	9
<b>ACTIVITÉS FONDAMENTALES</b>	<b>13</b>
La Pharmacopée Européenne	13
Étalons de référence	22
Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur.	25
Le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (Réseau OMCL)	27
Transfusion sanguine	35
Transplantation d'organes, de tissus et de cellules	40
Produits et suivi pharmaceutiques	43
Activités anti-contrefaçon	45
Cosmétiques et matériaux pour contact alimentaire	47
<b>LISTE DES COMITÉS COORDONNÉS PAR L'EDQM</b>	<b>51</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>53</b>



# Avant-propos

par Susanne Keitel, Directrice



L'année 2014 a été pour l'EDQM une année très spéciale : 50 ans plus tôt, le Conseil de l'Europe adoptait la « Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne » afin de créer une Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), qui assurerait l'accès à des médicaments de même qualité pour tous les citoyens européens. Cet anniversaire est également celui de la création du Secrétariat de la Ph. Eur. – devenu depuis l'EDQM, qui assure la responsabilité de nombreuses activités contribuant à la protection de la santé publique.

■ En 1964, huit pays pionniers jetaient ainsi les bases de ce qui devait devenir une véritable Europe, unifiée, de la qualité et du contrôle du médicament, étendue ensuite aux soins de santé. Depuis lors, les pharmacopées nationales ont travaillé ensemble à construire la Ph. Eur. Aujourd'hui, dans sa 8<sup>e</sup> édition, celle-ci comprend plus de 2600 normes analytiques et constitue une plate-forme paneuropéenne de collaboration entre États pour rechercher des approches communes et mutualiser les ressources et les compétences.

■ C'est cette coopération paneuropéenne qui a permis que se développent des activités telles que le programme de standardisation biologique ou la mise en réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments.

■ Aujourd'hui, la Commission européenne de Pharmacopée (la « Commission ») adopte chaque année lors de ses sessions, par vote unanime de ses 37 États membres, une moyenne de 200 textes. Les strictes exigences de la Ph. Eur. s'appliquent à tous les médicaments, quels qu'en soient l'origine, le mode de fabrication ou le type, et qu'ils soient destinés à être utilisés en médecine humaine ou vétérinaire. La Ph. Eur. est devenue une référence bien au-delà des confins de notre continent, et 27 pays et organisations du monde entier, dont l'OMS, ont statut d'observateurs auprès de la Commission et peuvent participer à ses travaux. Pour mener à bien ces travaux, la Commission s'appuie sur plus de 70 groupes d'experts et groupes de travail.

■ Cependant, à l'heure de la mondialisation, il ne suffit plus d'harmoniser les normes à l'échelle européenne. C'est pourquoi la Ph. Eur. s'est largement investie dans l'harmonisation inter-pharmacopées depuis 1989, date de la création du Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) avec les pharmacopées japonaise et US; elles travaillent ainsi ensemble à réduire les coûts de recherche et de production des médicaments, en adoptant des normes applicables dans les 3 régions de l'ICH (*International Conference on Harmonisation*). La Ph. Eur., par ailleurs, est également active dans diverses initiatives d'harmonisation bilatérale, à l'échelle mondiale, et elle apporte tout son soutien au développement de « Bonnes Pratiques de Pharmacopée » sous l'égide de l'OMS. C'est dans ce contexte que l'EDQM a accueilli en octobre 2014 l'Assemblée mondiale des pharmacopées.

■ L'année 2014 a également marqué le 20<sup>e</sup> anniversaire du Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments. Initialement créé pour permettre le partage des travaux et la reconnaissance mutuelle des résultats d'essais entre les États membres, dans le cadre de la surveillance du marché des médicaments déjà autorisés et de la libération officielle des lots de vaccins et de produits sanguins par les autorités de contrôle, le Réseau a vu ses activités s'étendre à des programmes conjoints de détection des médicaments illégaux ou contrefaits, de contrôle des préparations pharmaceutiques produites en pharmacie hospitalière ou en officine, et de contrôle qualité des substances actives présentes sur le marché européen, pour ne citer que quelques-uns de ces programmes. Actuellement, les membres du Réseau se préparent aussi ensemble à de nouvelles activités telles que le contrôle des produits de thérapie génique.

■ La procédure de Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne célébrait également son anniversaire en 2014 : voici 20 ans que, à l'issue d'une phase pilote informelle de 2 ans, la procédure a acquis une reconnaissance officielle. Reposant sur une Résolution adoptée par le Comité de Santé Publique du Conseil de l'Europe, et inscrite dans la réglementation pharmaceutique de l'Union Européenne, elle vise à évaluer et valider la capacité des normes de la Ph. Eur. à contrôler la qualité des substances actives et des excipients provenant de sources spécifiques. Elle apporte à la Commission des informations précieuses sur la nécessité de réviser certaines monographies. Les certificats de conformité (CEP) délivrés dans le cadre de la procédure remplacent le volet qualité du dossier d'autorisation de mise sur le marché, et constituent donc une forme d'évaluation centralisée des données, qui profite autant aux autorités réglementaires qu'à l'industrie. Depuis 1999, l'évaluation documentaire a été complétée par des inspections BPF des sites de fabrication, choisis sur la base d'une analyse de risque. Depuis sa création il y a 20 ans, le succès de la procédure ne s'est jamais démenti, comme en témoignent les 6000 demandes reçues (et CEP accordés), en provenance non seulement des 37 États membres de la Commission mais aussi de nombreux pays non européens comme l'Australie, le Canada, le Brésil, le Ghana, l'Arabie Saoudite et l'Afrique du Sud.

■ Depuis 2007, l'EDQM s'est vu confier de nouvelles missions par le Comité des Ministres du conseil de l'Europe, et elle assure désormais la responsabilité d'activités et programmes en matière de transfusion sanguine, de transplantation d'organes, tissus et cellules, de produits et suivi pharmaceutiques, de cosmétiques et de matériaux pour contact alimentaire.

■ Ces quelques exemples montrent à quel point l'EDQM a évolué, mis en œuvre des solutions innovantes et travaillé avec efficacité au cours des 50 dernières années ; cependant, il ne faut pas se cacher que de nombreux défis nous attendent encore. Protéger la santé des patients en assurant la qualité, l'efficacité et l'innocuité des médicaments est un défi constamment renouvelé. Il implique de se maintenir à jour des plus récentes avancées scientifiques et thérapeutiques, tout en veillant à une utilisation optimale de ressources de plus en plus réduites. Nous continuerons ainsi, ensemble, de suivre le chemin tracé par nos prédécesseurs. La Pharmacopée Européenne, comme toutes les autres missions de l'EDQM, est une réussite et un parfait exemple d'une collaboration européenne à échelle humaine, parce que proche des préoccupations des citoyens européens.

■ Toutefois, aucune des réalisations de l'EDQM n'aurait été possible sans le soutien jamais démenti de ses États membres, ainsi que de tous ceux qui ont aidé à construire l'EDQM et pris part à ses activités. Je voudrais remercier en particulier tous nos experts, qu'ils soient issus des autorités nationales et européennes, des universités, d'instituts scientifiques ou de l'industrie : grâce à leurs compétences dans des domaines scientifiques très divers, ils apportent une immense contribution à nos travaux. Et, bien sûr, je voudrais aussi rendre hommage à l'ensemble du personnel de l'EDQM, qui assure le bon fonctionnement de tous les comités et groupes d'experts, et qui constitue le lien entre l'EDQM d'hier et celle de demain.

■ À 50 nouvelles années de succès – Santé !



# L'EDQM en bref

## VALEURS, OBJECTIFS ET ACTIVITÉS

### La Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM), une Direction du Conseil de l'Europe

Le but premier du Conseil de l'Europe est de créer sur tout le continent européen un espace juridique et démocratique commun garantissant le respect des valeurs fondamentales qu'il défend : droits de l'homme, démocratie et état de droit.

Fondements d'une société tolérante et civilisée, ces valeurs sont essentielles pour la stabilité, la croissance économique et la cohésion sociale du continent. Elles guident le Conseil de l'Europe dans la recherche de solutions communes aux problèmes majeurs qui se posent aujourd'hui à nos sociétés : terrorisme, crime organisé et corruption, cybercriminalité, bioéthique et clonage, violences à l'égard des femmes et des enfants, protection de la santé publique et traite des êtres humains. Pour parvenir à cet objectif, la coopération de tous les États membres est indispensable.

## Mission de l'EDQM

La mission de l'EDQM est d'œuvrer pour le droit humain fondamental que constitue l'accès à des médicaments et soins de santé de qualité et de contribuer à la promotion et la protection de la santé humaine et animale ; à cette fin :

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

- ▶ elle collabore avec d'autres organisations nationales, européennes et internationales pour combattre la contrefaçon / falsification de produits médicaux et les infractions similaires;
- ▶ elle définit des politiques et des approches modèles pour une utilisation sûre des médicaments en Europe, via notamment des lignes directrices relatives au suivi pharmaceutique;
- ▶ elle établit des normes et coordonne des contrôles sur les produits cosmétiques et les emballages alimentaires.

## Qui sommes-nous ?

Les origines de l'EDQM remontent à 1964, date à laquelle le Conseil de l'Europe a adopté la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne* en vue de créer une Pharmacopée commune au niveau européen. Un « Secrétariat de la Pharmacopée Européenne » a alors été mis en place conformément à l'article 9 de la Convention et s'est développé au fil des ans jusqu'à devenir une Direction à part entière du Conseil de l'Europe, avec des changements successifs de dénomination reflétant l'évolution de ses missions et activités. En 2013, l'EDQM employait 300 personnes et était structurée en 9 entités administratives.

## Protection de la santé publique

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

En 2014, l'EDQM a renforcé ses mesures de réduction du risque pour les cas où la distribution de substances dangereuses ne peut être évitée, en convertissant l'ensemble de ses Fiches de données de sécurité au format CLP (pictogrammes et mentions de danger) et en les publiant dans 26 langues européennes pour les substances jugées dangereuses.

## Un investissement soutenu dans le maintien du système qualité

L'EDQM est certifiée ISO pour un certain nombre de ses activités. Au terme d'un audit complet de 3 jours mené par l'organisme français d'accréditation AFNOR Certification en décembre 2014, l'EDQM a obtenu le maintien de sa certification ISO 9001.



L'EDQM est certifiée ISO 9001 :2008 pour les activités suivantes :

- ▶ évaluation des dossiers de demande de certificats de conformité aux monographies de la Ph. Eur. et gestion du programme d'inspection des sites de fabrication et des distributeurs associés;
- ▶ programmation, mise en œuvre et coordination des études de surveillance du marché des médicaments et gestion de bases de données associées;
- ▶ coordination de l'élaboration et de la diffusion des lignes directrices relatives à la procédure OCABR pour la libération de lots de médicaments biologiques (sang et vaccins) à usage humain;
- ▶ gestion de l'élaboration, des révisions, des corrections et des suppressions des textes de la Ph. Eur., publication en format imprimé et électronique et distribution de ces textes;
- ▶ conduite des études de laboratoire.

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

En février 2014, le Laboratoire de l'EDQM a fait l'objet d'un premier audit de suivi ISO IEC 17025:2005 conduit par l'organisme d'accréditation belge BELAC. L'accréditation a été maintenue pour les techniques les plus couramment utilisées au laboratoire.

Le certificat d'accréditation atteste que le Laboratoire de l'EDQM applique un système adéquat de management de la qualité et qu'il est techniquement compétent<sup>1</sup> et capable de produire des résultats valides d'un point de vue technique.

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

Le maintien de la certification ISO 9001 et de l'accréditation ISO 17025 apportent aux clients et partenaires de l'EDQM l'assurance que celle-ci consacre tous ses efforts à se maintenir au plus haut niveau d'efficacité et de réactivité pour réaliser l'objectif qu'elle s'est fixée de les satisfaire.

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

## LE 50<sup>e</sup> ANNIVERSAIRE DE L'EDQM

■ C'est en 1964 que huit pays pionniers ont jeté les bases de ce qui devait devenir une véritable Europe, unifiée, de la qualité et du contrôle du médicament, plus tard étendue aux soins de santé. L'année 2014 marquait donc le 50<sup>e</sup> anniversaire de la Ph. Eur., mais aussi le 20<sup>e</sup> anniversaire de la procédure de Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne et du Réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments.

### Visites officielles

■ En février, l'EDQM a reçu la visite de la Secrétaire Générale adjointe du Conseil de l'Europe, M<sup>me</sup> Gabriella Battaini-Dragoni, venue se familiariser avec les activités de l'EDQM et les défis imposés par la mondialisation. Dans un échange ouvert avec l'équipe de direction, M<sup>me</sup> Battaini-Dragoni s'est dite particulièrement fière du travail réalisé par la Ph. Eur. et de sa renommée internationale, évoquant plusieurs exemples de situations dans lesquelles l'EDQM a été citée pour ses travaux en matière de contrôle de la qualité des médicaments et de lutte contre la contrefaçon des médicaments.

■ En avril, la présidente de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe (APCE), M<sup>me</sup> Anne Brasseur, a également été accueillie dans les locaux de l'EDQM. Elle a rencontré M<sup>me</sup> Susanne Keitel, directrice de l'EDQM, qui a fait le point avec elle sur les travaux et activités de l'EDQM, en mettant l'accent sur l'étroite collaboration tissée avec les États membres du Conseil de l'Europe et les différentes institutions européennes.

Pendant sa visite, M<sup>me</sup> Brasseur a pu découvrir les coulisses du Laboratoire de l'EDQM et ses installations techniques.

■ Plus tard dans le mois, l'EDQM a rencontré une délégation de Rozdranadzor de la Fédération de Russie. Cette visite était axée sur les différentes activités de l'EDQM, leur impact et leurs résultats, ainsi que sur les possibilités de coopération future.

### Conférence internationale « 50 ans à l'avant-garde de la qualité des médicaments – Tracer la voie vers l'avenir »

■ Début octobre, ce sont presque 300 délégués et experts de 45 pays qui se sont réunis à Strasbourg pendant 3 jours pour participer à une conférence marquant le 50<sup>e</sup> anniversaire de l'EDQM et de la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne*.

■ La conférence a accueilli des représentants d'autorités réglementaires et d'autorités de santé du monde entier – Commission Européenne, EMA, Swissmedic, plusieurs pays observateurs auprès de la Ph. Eur. (Australie, Brésil, Canada, Singapour...), OMS, pharmacopées sœurs et des associations industrielles.

■ La conférence a été ouverte par M<sup>me</sup> Gabriella Battaini-Dragoni, Secrétaire Générale adjointe du Conseil de l'Europe, et par M<sup>me</sup> Anne Brasseur, Présidente de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe. Toutes deux ont exprimé la valeur attachée par l'Organisation aux travaux de la Ph. Eur. et de l'EDQM en faveur de la protection de la santé publique. Le Dr Jean Louis Robert, Président de la Commission européenne de Pharmacopée, a quant à lui évoqué ses propres espoirs et aspirations pour la Commission, et remercié les délégations pour leur appui constant et leur dévouement.



■ Le programme de la conférence comportait plusieurs ateliers, dont un compte rendu a été présenté à la Commission en novembre, afin qu'elle puisse en prendre les résultats en considération et notamment les intégrer dans ses futures orientations. Les grandes lignes de ce compte rendu étaient les suivantes :

- ▶ *Monographies de la Pharmacopée Européenne, expériences et attentes* : le retour sur l'utilisation des monographies et chapitres généraux de la Ph. Eur. a été très positif. La Ph. Eur. est perçue comme proche de ses utilisateurs et collaborant étroitement avec les différentes parties concernées. Au nombre des recommandations pour l'avenir figurent la mise à disposition plus précoce des étalons de référence, l'établissement de lignes directrices sur la validation des méthodes alternatives, et un rythme de révision plus soutenu, permettant de répondre aux changements de profils d'impuretés et aux évolutions scientifiques et réglementaires. La Ph. Eur. a également été encouragée à poursuivre ses efforts en faveur de l'harmonisation/convergence avec les autres pharmacopées.
- ▶ *Qualité par la conception (QbD, Quality by Design)* : la Ph. Eur. propose déjà un cadre pour l'application du concept QbD, dans ses *Prescriptions Générales* et dans plusieurs chapitres spécifiques. L'atelier a réfléchi au rôle que pourrait jouer la Ph. Eur. en matière de QbD, spécialement sous l'aspect de l'application de cette approche radicalement nouvelle aux méthodes analytiques, et des impacts potentiels sur les monographies. Les méthodes de la Ph. Eur. restent la référence des autorités réglementaires, et il apparaît nécessaire de disposer de davantage de recul dans l'application du concept QbD. Il faudrait en premier lieu se pencher sur les méthodes plus « faciles », avant de s'attaquer aux plus complexes, pour examiner la qualité des méthodes d'analyse en conjonction avec la qualité du produit et son processus de fabrication.
- ▶ *Monographies de produits finis* : cet atelier était l'occasion idéale de débattre de la décision prise par la Commission d'élaborer des monographies sur des produits finis (médicaments) constitués de substances définies chimiquement. L'essai de dissolution a été identifié comme critique, et la nécessité que cet essai soit discriminant a été soulignée. Les participants ont également exprimé le souhait que les monographies des différentes pharmacopées soient harmonisées, que davantage d'informations soient fournies sur les principes régissant l'élaboration ou la révision de ces monographies, et que l'industrie soit impliquée dans ces discussions.

- ▶ *Impuretés* : les nouvelles *guidelines* concernant des types d'impuretés particuliers, par exemple les impuretés génotoxiques ou élémentaires, ont été largement discutés, ainsi que les défis analytiques posés par leur contrôle et les stratégies de mise en œuvre de ces *guidelines*. Les monographies de la Ph. Eur. apportent un haut degré de transparence, en listant les impuretés spécifiées et non spécifiées, ainsi que les différentes impuretés contrôlées par chaque méthode. Une collaboration étroite avec l'industrie est jugée cruciale pour obtenir toutes les informations nécessaires sur les impuretés, ainsi que les échantillons nécessaires. L'importance de trouver le juste équilibre entre exigences réglementaires et faisabilité pratique pour les industriels a été soulignée, et les différents acteurs ont exprimé le besoin d'un support pour l'implémentation du nouveau *guideline* ICH sur les impuretés élémentaires (ICH Q3D).
- ▶ *Rôle du Réseau OMCL* : les participants ont pu bénéficier d'informations de première main sur l'approche qualité harmonisée suivie par les laboratoires de contrôle et sur l'impact des contrôles indépendants qu'ils effectuent dans différents domaines (produits). Plusieurs pistes de croissance et de développement ont été identifiées : collaboration entre OMCL, évaluateurs et inspecteurs programme de surveillance post-mise sur le marché (PMS) et études de surveillance du marché (MSS).
- ▶ *Lutte contre les médicaments illégaux* : l'atelier a exploré les différentes facettes, complémentaires, d'une approche globale de lutte contre les pratiques illégales dans le domaine pharmaceutique. Un des sujets de préoccupation mis en avant concerne la qualité et l'authenticité des compléments alimentaires, et la nécessité de renforcer la législation sur les médicaments faussement présentés comme simples compléments alimentaires. L'approche de mise en réseau adoptée par le Conseil de l'Europe/EDQM pour lutter contre les médicaments illégaux/contrefaits, telle qu'elle s'exprime dans la Convention MEDICRIME et le modèle des points de contact uniques (SPOC pour *Single Point of Contact*), a été saluée. Plusieurs recommandations ont été formulées : encourager la mise en œuvre de stratégies de sensibilisation et de dépistage, fournir des monographies conformes à l'état des connaissances, développer de nouvelles approches – comme l'établissement de liens avec les signalements de pharmacovigilance.
- ▶ *Harmonisation inter-pharmacopées* : la session a permis de faire le point sur les diverses initiatives en cours en matière d'harmonisation des pharmacopées, et d'en discuter les perspectives

et enjeux. Le souhait a été émis de davantage de transparence sur le processus d'harmonisation, et d'une priorisation des textes soumis à harmonisation. La phase pilote, bilatérale, d'harmonisation prospective pour les substances actives a reçu un retour positif, et un grand intérêt a été exprimé pour la poursuite de cette initiative et son ouverture à d'autres substances actives et excipients. Enfin, les participants ont également manifesté leur soutien aux efforts développés en faveur de l'harmonisation mondiale des normes de pharmacopée, à travers le développement de « Bonnes Pratiques de Pharmacopée » sous l'égide de l'OMS.

- ▶ **Produits biologiques** : cet atelier a porté sur le bilan des développements récents dans le cadre de la Ph. Eur., et les défis spécifiques posés par les biothérapies innovantes. Dans l'ensemble, les participants ont exprimé une opinion favorable sur les chapitres généraux et monographies générales actuels dans le domaine des produits biologiques ; cependant, l'accent a été mis sur l'importance de la flexibilité et la nécessité d'une harmonisation accrue. L'application de la procédure P4 apparaît comme un processus en 2 phases : tout d'abord une évaluation des besoins des utilisateurs et l'élaboration d'une monographie sur le produit de l'innovateur puis, lorsqu'apparaissent des biosimilaires, une évolution et un effort de standardisation. Une collaboration étroite entre pharmacopées, industrie et autorités réglementaires est également jugée importante. Les travaux de la Ph. Eur. sur les produits de thérapie innovante apparaissent utiles, même si l'existence de monographies portant sur des produits spécifiques est encore loin d'être une réalité.
- ▶ **Certification** : un bilan a été dressé de l'utilisation des certificats de conformité au niveau mondial, et du programme d'inspection associé. Les discussions ont porté principalement sur l'adaptation optimale de la procédure aux besoins des utilisateurs, qu'il s'agisse des autorités compétentes ou de l'industrie. Les utilisateurs apprécient la clarté des procédures et calendriers de la Certification. Des encouragements ont également été exprimés en faveur de l'évolution des procédures en parallèle à celle de l'environnement réglementaire international, et de la reconnaissance des CEP par d'autres autorités que celle des États membres. Dans le domaine des inspections, une plus grande collaboration internationale est souhaitée afin d'alléger le fardeau que constituent ces inspections pour les fabricants, et d'économiser des ressources tout en assurant une meilleure surveillance.

- ▶ **Plantes** : les nouvelles approches pour le contrôle analytique des médicaments à base de plantes, et les défis liés à la détection d'impuretés et contaminants spécifiques, ont été au cœur des discussions. Le recours à la CCMHP pour le contrôle de la qualité des drogues végétales a été débattu, mais doit être étudié plus avant avec les acteurs concernés. La très large palette d'essais appliquée aux drogues végétales séchées ne paraît pas adaptée aux drogues végétales fraîches. Les participants ont plutôt recommandé la création de différents niveaux d'exigence analytique en fonction de la provenance de la drogue végétale fraîche et des méthodes de traitement appliquées pour sa transformation en préparation à base de drogue végétale. Par ailleurs, il ne paraît pas justifié d'exiger l'application générale et systématique d'une recherche de pesticides dans les huiles essentielles et de l'arsenic dans les drogues végétales.

■ Le programme de la conférence ainsi que les présentations et un résumé détaillé des recommandations qui en sont issues peuvent être téléchargés sur le site de l'EDQM.

## Ateliers à l'intention des médias

■ Pour la première fois, l'EDQM a organisé 3 ateliers spécifiquement destinés aux médias (à Strasbourg, Vienne et Bruxelles), pour permettre aux professionnels de l'information d'acquérir une connaissance personnelle et étroite du travail et du rôle de l'organisation. En fonction de l'assistance, ces ateliers ont porté sur différentes thématiques qui font fréquemment l'objet d'une couverture médiatique et de l'attention du grand public : contrefaçon des médicaments, remboursement des frais médicaux, médicaments génériques, contrôle de la qualité des médicaments...

■ Aujourd'hui, le rythme de renouvellement de l'information, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, et la multiplication des sources d'information disponibles imposent une compétition féroce pour capter l'attention du public. Pour bénéficier d'une bonne couverture médiatique et gagner en visibilité, il est devenu essentiel d'émerger de la masse et de produire les nouvelles les plus récentes de la façon la plus attractive possible.

■ Ces ateliers ont donc constitué pour l'EDQM l'occasion de construire une relation plus efficace avec les différents médias, d'identifier les « récits » et thèmes les plus attractifs, mais aussi de sonder les médias pour avoir une meilleure idée de ce qu'ils savent, disent ou pensent de l'EDQM. Ils ont permis à l'EDQM de nouer des relations directes avec la presse afin d'améliorer sa couverture médiatique.

■ Les pays dans lesquels se sont déroulés deux de ces ateliers ont été choisis pour coïncider avec les Présidences successives du Conseil de l'Europe, et ont été organisés avec le soutien des agences de santé nationales: l'AGES (*Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit*) pour l'Autriche et l'AFMPS (*Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé*) pour la Belgique.

## Exposition sur l'EDQM

■ Lors de la session de juin de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, l'EDQM a inauguré une exposition créée pour son 50<sup>e</sup> anniversaire: «L'EDQM à 50 ans: Santé!». Au nom de la Secrétaire Générale adjointe du Conseil de l'Europe, M<sup>me</sup> Gabriella Battaini-Dragoni, M<sup>me</sup> Snežana Samardžić-Marković, Directrice générale pour la Démocratie, a inauguré cette nouvelle exposition, qui montre l'importance et l'impact quotidien des travaux conduits par l'EDQM pour la protection de la santé publique. Les Représentants permanents auprès du Conseil de l'Europe, les vice-Présidents des Commissions, les membres de la Sous-commission de la santé publique ont été rejoints par le personnel de l'EDQM et du Conseil de l'Europe dans le hall de l'hémicycle pour voir l'exposition. Celle-ci se composait de 11 panneaux regroupés en 3 thèmes: la Pharmacopée Européenne, le Réseau OMCL et la Certification de conformité. Des contributions personnelles de Jean-Louis Robert (Président de la Commission européenne de Pharmacopée/ Laboratoire national de santé (LNS), Luxembourg), de Christa Wirthumer-Hoche (AGES, Autriche), de Philippe Girard (Swissmedic, Suisse) et Andrea Cseh Palos (Institut national de Pharmacie, Hongrie) ont permis aux visiteurs de mieux ressentir l'importance et la diversité des travaux réalisés par

l'EDQM, à travers des regards croisés. Ces témoignages d'experts montrent en quoi la coopération et le partage du travail et des ressources au niveau européen ont une telle importance.

■ L'exposition a voyagé à Berne (Swissmedic, mai), Luxembourg (LNS, septembre) et Bruxelles (*Service public fédéral Emploi, Travail et Concertation sociale*, novembre). Elle était accompagnée d'une brochure et d'un clip vidéo, qui peut être visionné sur le site de l'EDQM et sur YouTube. Depuis septembre 2014, une version trilingue de l'exposition (anglais, français et allemand) est présentée devant le bâtiment de l'EDQM.

## Événements organisés en liaison avec la ville de Strasbourg

■ L'EDQM a pris part en avril à la 10<sup>e</sup> édition des «Dialogues de Strasbourg», un forum lancé conjointement par la ville de Strasbourg et le Conseil de l'Europe pour associer les citoyens, au niveau local, aux débats sur des thèmes en rapport avec les travaux de l'Organisation. Le thème choisi pour cette édition était la contrefaçon des médicaments, et le débat a été ouvert par M<sup>me</sup> Gabriella Battaini-Dragoni, Secrétaire Générale adjointe du Conseil de l'Europe.

■ L'EDQM a également participé en mai à la «Fête de l'Europe» et aux «Courses de Strasbourg», deux événements annuels marquants de la vie locale. L'objectif était de mieux sensibiliser le public au rôle de l'EDQM et à la célébration de son 50<sup>e</sup> anniversaire, avec la distribution de supports promotionnels visant à apporter des informations générales sur nos activités au quotidien et à répondre aux questions du grand public.





# Activités fondamentales

## LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

### Ses buts, ses moyens

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) établit des normes qualité – les « monographies » – pour la fabrication et le contrôle des médicaments, en Europe et au-delà. Ces normes – qui représentaient 2267 monographies et 349 autres textes fin 2014 – couvrent principalement les excipients et les substances actives, dans leur état initial ou sous la forme de préparations pharmaceutiques. Elles sont juridiquement contraignantes pour les 38 Parties signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne du Conseil de l'Europe.<sup>2</sup>

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

de la Pharmacopée Européenne apporte un appui en assurant le secrétariat technique de ses groupes d'experts et groupes de travail, avec l'assistance d'autres entités de l'EDQM.

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

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

■ Le programme de travail (élaboration de monographies / textes généraux nouveaux, ou révision de textes existants) est adopté par la Commission lors de ses 3 sessions annuelles. En général, si 2 États membres au moins expriment le souhait d'élaborer un texte, la Commission ajoute ce texte au programme de travail. Les modifications apportées au programme de travail sont publiées sur le site internet de l'EDQM ainsi que sur *Pharmeuropa en ligne*, disponible en libre accès (voir aussi section publications du présent chapitre, page 19).

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

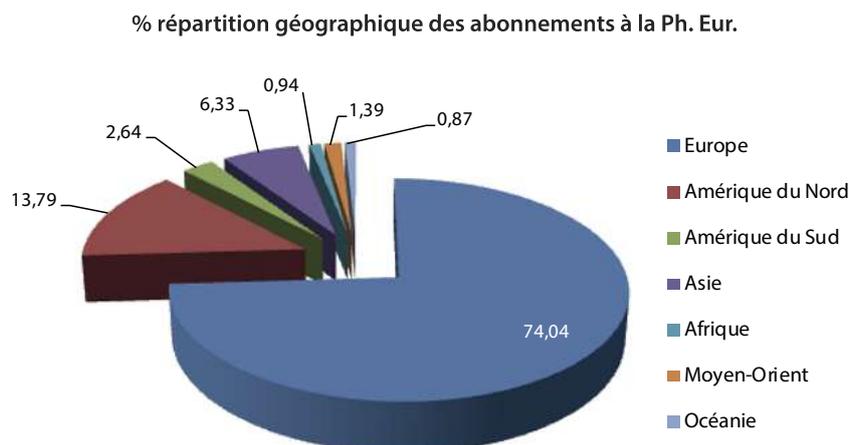
## L'importance de la Pharmacopée Européenne au-delà de l'Europe

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

## Décisions prises lors des sessions de 2014 de la Commission

### 26 nouvelles monographies adoptées

- 2 monographies de substances actives sous brevet, élaborées en étroite collaboration avec les autorités réglementaires et les innovateurs concernés (procédure P4) : *Imatinib (mésilate d')* (2736) et *Rosuvastatine calcique* (2631)



Il n'est donc pas surprenant que la Ph. Eur., bien qu'étant une organisation européenne, soit aussi utilisée largement au niveau international. Certains pays non européens, comme l'Australie ou le Canada, la citent même dans leur législation nationale comme l'une de leurs pharmacopées officielles. Des observateurs de pays non-membres ou d'organisations internationales participent aux sessions de la Commission et aux réunions de ses groupes d'experts. En 2014, leur nombre s'élevait à 27 (dont 25 États, l'Azerbaïdjan étant le dernier à avoir rejoint le réseau).

### Quelques faits et chiffres

#### Un rayonnement de plus en plus large

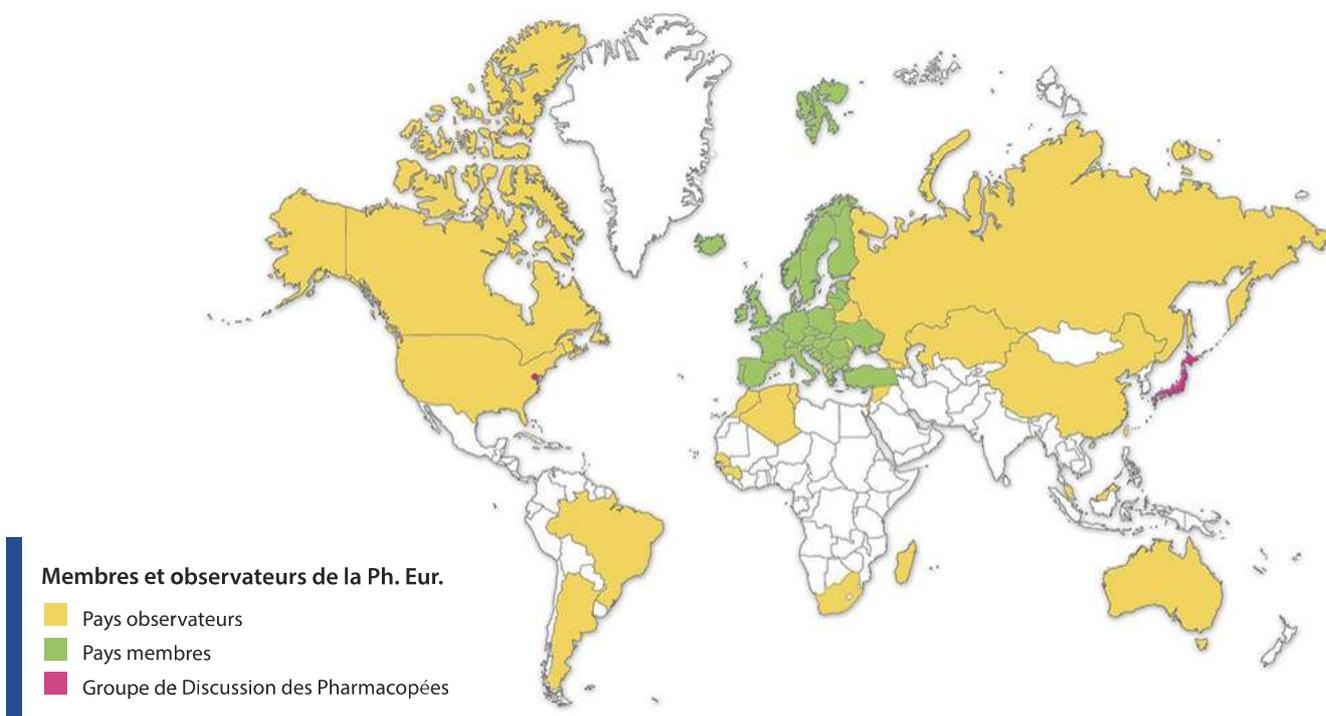
37 États membres, ainsi que l'Union Européenne, sont signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne*.

Les pays observateurs peuvent participer aux travaux scientifiques de la Commission et de ses groupes d'experts et groupes de travail. Ils peuvent également assister aux sessions de la Commission et participer à d'autres activités de l'EDQM, par exemple les Réseaux OMCL et OCCL, la transfusion sanguine, la transplantation d'organes ou la lutte contre la contrefaçon. Le statut d'observateur facilite en outre le développement d'une relation mutuellement bénéfique et le partage d'expertise sur les questions relatives au secteur pharmaceutique et au secteur de la santé.

- 24 autres nouvelles monographies : *Eplérenone* (2765), *Tizanidine (chlorhydrate de)* (2578), *Toltérodine (tartrate de)* (2781), *Polyoxypropylène (éther stéarylique de)* (2602), *Zanamivir hydraté* (2611), *Lyciet de barbarie (fruit de)* (2612), *Fluoroéthyl-L-tyrosine (18F) (solution injectable de)* (2466), *Vaccin vivant atténué de la grippe, intranasal* (2772), *Macrogol (éther isotridécyclique de)* (2730), *Perméthrine (25:75)* (1762), *Triclabendazole pour usage vétérinaire* (2609), *Anemarrhena asphodeloides (rhizome d')* (2661), *Belladonna pour préparations homéopathiques* (2489), *Cuivre (tétrafluoroborate de tétramibi-) pour préparations radiopharmaceutiques* (2547), *Exémestane* (2766), *Hamamélis (écorce d')* (2532), *Renouée des teinturiers (feuille de)* (2727), *Nicorandil* (2332), *Pétrole pour préparations homéopathiques* (2683), *Pirféridone* (2856), *Sodium (sélénite de)* (2740), *Solifénacine (succinate de)* (2779), *Somatropine (solution injectable de)* (2370), *Staphysagria pour préparations homéopathiques* (2289).

### 2 nouveaux chapitres généraux

- Toluène sulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives* (2.5.40)
- Monographies d'extraits de drogues végétales* (5.23.) Le chapitre informatif constituera une source d'informations et une aide supplémentaires pour faciliter l'interprétation de la monographie générale *Extraits de drogues végétales* (0765).



## 191 textes révisés

■ Au total, 191 textes ont été révisés, notamment les suivants :

- ▶ Étalons de référence (5.12.). Ce chapitre a fait l'objet d'une révision générale afin qu'il reflète les pratiques actuelles en matière d'étalons de référence et soit conforme aux définitions et spécifications des guides ISO correspondants ; les étalons de référence végétaux (ERV), les préparations biologiques de référence (PBR) et les substances chimiques de référence destinées à l'analyse de produits biologiques ont également été ajoutés.
- ▶ La monographie générale relative aux *Extraits de drogues végétales (0765)* (auparavant intitulée « Extraits ») a été révisée en profondeur et n'inclut désormais que les extraits de drogues végétales. Elle donne des explications plus détaillées sur les principes fondamentaux du texte et fournit un glossaire.
- ▶ 2014 a marqué le lancement d'une campagne visant à supprimer le mercure des réactifs et équipements utilisés dans les monographies de la Ph. Eur. Ces travaux ont abouti à la révision de plusieurs monographies et chapitres généraux, notamment ceux portant sur l'intervalle de distillation, le point d'ébullition et le titrage potentiométrique, pour y supprimer l'utilisation d'électrodes au calomel ou de thermomètres au mercure.

## Quelques points marquants du programme de travail

■ Lors de sa 148<sup>e</sup> session, la Commission a décidé d'engager une phase pilote sur la rédaction de monographies spécifiques portant sur des anticorps monoclonaux (AcM), dans le cas de produits multi-sources, dans le but d'étudier les possibilités d'élaboration de plusieurs méthodologies générales applicables à une large gamme d'AcM. La rationalisation des méthodes améliore la standardisation des différents produits déjà sur le marché mais également en cours de développement. En choisissant un AcM spécifique, la Commission souhaitait tester la robustesse d'une telle approche.

■ Lors de sa 148<sup>e</sup> session, la Commission a également approuvé les principes généraux relatifs aux monographies de produits finis contenant des substances actives chimiquement définies (*pour plus de détails, voir document correspondant sur le site web de l'EDQM*). Le projet de monographie *Phosphate de sitagliptine monohydraté, comprimés (2927)* a été publié sur *Pharmeuropa en ligne* pour enquête publique. Cette monographie a été élaborée par la procédure P4. Huit monographies de produits finis contenant des substances actives chimiquement définies ont été ajoutées au programme de travail du groupe d'experts chargé des substances encore sous brevet (P4), 3 à la 149<sup>e</sup> session et 5 à la 150<sup>e</sup> session.

■ Lors de sa 149<sup>e</sup> session, la Commission a décidé d'ajouter à son programme de travail une monographie sur les excipients obtenus par co-procédé. Ce sont des combinaisons de deux ou plusieurs excipients traités ensemble pour améliorer leurs propriétés, sans engendrer de modification chimique notable. Une monographie générale sur les excipients obtenus par co-procédé permettrait d'en donner une définition appropriée. Une terminologie commune permettrait également de prévenir l'utilisation abusive du terme ; en particulier, le recours aux essais décrits dans les sections « Identification » et « CLF » de la monographie doit permettre d'établir une distinction claire entre un simple mélange physique et un véritable excipient obtenu par co-procédé. La monographie générale pourra être utilisée comme guide. Elle aidera également à contrôler la qualité et les caractéristiques liées à la fonctionnalité (CLF) des excipients obtenus par co-procédé, mais ne servira pas à contrôler les composants individuels de ces excipients.

■ Lors de sa 148<sup>e</sup> session, la Commission a nommé les membres du Groupe de travail sur les produits biotérapeutiques vivants (LBP). Ce groupe sera chargé d'élaborer une monographie sur les médicaments biologiques contenant des micro-organismes vivants, comme des bactéries ou des levures. Un produit biotérapeutique vivant peut être administré par voie orale, vaginale ou intravésicale. Un grand nombre de ces produits sont actuellement autorisés sur le marché européen et il a été jugé nécessaire d'établir des critères de qualité harmonisés.

■ L'insuffisant développement de médicaments visant spécifiquement la population pédiatrique est reconnu depuis des années. Les formulaires nationaux, pour les médicaments ne disposant pas d'une AMM spécifique pour l'usage pédiatrique, continuent de ce fait d'occuper une place importante en pédiatrie.

■ Cependant, les différents formulaires des pays membres de la Ph. Eur. ne sont pas harmonisés et les monographies élaborées par certains selon des critères connus et approuvés pourraient être utiles aux autres.

■ Le but du projet « PaedForm » mené sous l'égide du CD-P-PH en étroite coopération avec la Commission (pour plus de détails sur le CD-P-PH, voir page 44) est d'améliorer l'accès à des médicaments pédiatriques adaptés aux tranches d'âge visées en sélectionnant soit des préparations hors AMM acceptables parmi celles figurant dans les formulaires nationaux, soit des formulations individuelles existantes, décrites par les experts nationaux concernés des pays membres de la Ph. Eur.

■ Les membres du groupe de travail PaedForm (PaedF) de la Commission ont été nommés lors de la 150<sup>e</sup> session de la Commission. Ce groupe sera chargé de l'élaboration, puis de la révision des futures monographies relatives aux préparations pédiatriques,

selon des critères et lignes directrices approuvés par le CD-P-PH. Il sera également chargé d'établir et de maintenir un *Guide technique pour l'élaboration et l'actualisation des monographies relatives aux préparations pédiatriques*.

## Système qualité

■ En décembre 2014, les activités de l'EDQM relatives à la gestion de l'élaboration, des révisions, des corrections et des suppressions des textes de la Ph. Eur., leur publication en format imprimé et électronique ainsi que leur distribution ont fait l'objet d'un nouvel audit ISO 9001:2008 mené par AFNOR Certification, qui s'est déroulé avec succès.

## Orientations et politiques générales

### Évolutions en 2014

■ Pour rester utile et d'actualité, une pharmacopée doit constamment être mise à jour. Ce processus de révision prend en compte les avancées scientifiques, techniques, juridiques et réglementaires, la demande croissante de produits génériques et biosimilaires, les risques émergents en matière de santé publique et la mondialisation des échanges et du commerce. Les évolutions suivantes, notamment, ont un impact sur la Ph. Eur.

- ▶ *Mise en œuvre du guideline ICH Q3D sur les impuretés élémentaires* : la Commission et ses groupes ont poursuivi leurs discussions sur les moyens de mettre en application ce nouveau *guideline* dans la Ph. Eur. Un communiqué de presse spécifique a été publié en 2014. Le chapitre actuel sur les résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques (5.20), qui reproduit le *guideline* EMA relatif aux limites de teneur en résidus de catalyseurs ou réactifs métalliques (EMA/CHMP/SWP/4446/2000), sera révisé et reprendra le nouveau *guideline* ICH Q3D lorsque celui-ci entrera en vigueur en Europe. Le chapitre actuel sur le dosage des résidus de catalyseurs ou de réactifs métalliques (2.4.20), qui met l'accent sur la préparation des échantillons et la conformité de la méthode, sera également révisé. Comme d'autres chapitres généraux liés à l'analyse des impuretés élémentaires, il sera réexaminé en détail pour mise en conformité avec les exigences les plus récentes du *guideline* ICH Q3D et les possibilités qu'il offre. Enfin, les renvois au chapitre *Métaux lourds* (2.4.8) seront supprimés des différentes monographies relatives aux substances pour usage pharmaceutique, humain ou vétérinaire (pour plus de détails, voir communiqué de presse sur le site web de l'EDQM).
- ▶ *Endotoxines bactériennes (BET)* : lors de sa 149<sup>e</sup> session, la Commission a approuvé la

nouvelle politique de la Ph. Eur. concernant les endotoxines bactériennes dans les substances pour usage pharmaceutique. Cette politique a fait l'objet en septembre 2014 d'une publication sur le site web de l'EDQM et sur *Pharmeuropa en ligne*.

Selon cette politique, les nouvelles monographies de substances pour usage pharmaceutique ne comprennent plus d'essai des endotoxines bactériennes, sauf dans le cas où une méthode spécifique doit être décrite (par exemple, s'il faut utiliser une méthode spécifique de préparation des échantillons ou une méthode d'essai spécifique). Si un essai figure dans la monographie, aucune limite n'est spécifiée. Les exigences de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* s'appliquent.

Dans le cas des monographies existantes de substances pour usage pharmaceutique, les spécifications relatives aux endotoxines bactériennes sont maintenues, ainsi que les limites existantes; celles-ci, étant bien établies, pourront ainsi continuer d'être utilisées.

Pour permettre l'application de cette politique, les modifications suivantes seront apportées à certains textes de la Ph. Eur.:

- Le chapitre général *Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10)* sera complété par de nouvelles considérations relatives à la fixation des limites.
- La monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* sera légèrement remaniée pour prendre en considération la nouvelle politique.

On trouvera davantage d'informations à ce sujet dans le document d'orientation publié sur le site web de l'EDQM et dans *Pharmeuropa 26.4*.

- ▶ *Principes généraux concernant les monographies de produits finis*: Les principes publiés sur le site web de l'EDQM sont à lire en conjonction avec les *Prescriptions Générales* de la Ph. Eur., la monographie relative à la forme pharmaceutique considérée et la monographie générale *Préparations pharmaceutiques (2619)*. La Commission n'élabore de monographies que pour des produits qui sont autorisés dans au moins un des États signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne*, et qui contiennent une substance active faisant l'objet d'une monographie de la Ph. Eur. (déjà publiée ou inscrite au programme de travail). De même que pour les autres monographies de la Ph. Eur., l'élaboration et la révision de monographies de produits finis comprend une procédure d'enquête publique, et prend en compte l'état des connaissances

scientifiques et l'ensemble des médicaments autorisés. La Commission a décidé de commencer par l'élaboration de monographies portant sur des produits mono-sources pour lesquels existe une possibilité de génériques futurs (pour plus de détails, voir document publié sur le site web de l'EDQM).

- ▶ *Degré d'hydratation dans le titre des monographies de substances pour usage pharmaceutique*: le Guide de rédaction de la Ph. Eur. a été révisé et une nouvelle politique a été mise en place concernant l'indication du degré d'hydratation dans les titres des monographies.

Quand une monographie couvre un hydrate, qu'il soit bien défini ou pas, le degré d'hydratation est indiqué dans le titre, la formule chimique et la dénomination chimique. Quand une monographie couvre à la fois des formes hydratées et non hydratées, aucune indication n'est ajoutée dans le titre et la dénomination chimique, mais «xH<sub>2</sub>O» est indiqué dans la formule chimique. Ces exceptions sont clairement identifiées par le libellé suivant sous Définition: «Le ... peut être anhydre ou contenir une quantité variable d'eau». Pour les non-hydrates, le terme «anhydre» ne figure plus dans le titre sauf exception justifiée.

Une proposition concernant la mise en œuvre de cette nouvelle politique sera publiée dans *Pharmeuropa 27.2* pour commentaires (*pour plus d'informations à ce sujet, voir le Guide de rédaction de la Ph. Eur., disponible sur le site web de l'EDQM*).

- ▶ *Méthodes générales*: la Ph. Eur. contient actuellement plus de 300 chapitres généraux (méthodes et textes généraux). Cette panoplie d'outils analytiques s'est constituée au fil des ans au rythme de l'innovation dans le domaine des instruments et des méthodes. Celle-ci est une quête éternelle et, si certains textes essentiels sont mis à jour régulièrement, d'autres sont restés en l'état; certains de ceux-ci nécessitent une simple mise à jour, d'autres une réécriture totale. Face à cette situation, et considérant la quantité de travail mise en jeu, la Commission a décidé de mettre en place une nouvelle stratégie en matière de révision. Un groupe de travail a été créé à cet effet, et sera également chargé de définir le programme de travail général et d'en établir les priorités.

Un premier inventaire sera réalisé pour passer en revue les textes et hiérarchiser les besoins en matière de révision. Dans l'intervalle, le groupe sera chargé de déléguer ou d'assurer lui-même les éventuelles révisions jugées impératives. A terme, il est attendu de lui qu'il présente à la Commission des propositions concrètes sur

la meilleure façon de faire face aux besoins de révision des méthodes générales.

Ce groupe aura également pour mission de réfléchir au contenu et au niveau de détail à fournir dans les méthodes générales, l'objectif étant à terme d'élaborer un guide sur l'élaboration de méthodes générales. Ce guide pourrait par la suite servir de base aux futurs programmes de révision et d'élaboration de textes. Les membres du groupe ont été nommés lors de la 150<sup>e</sup> session de la Commission.

- ▶ Seconde identification. Les membres du groupe de travail SIT (seconde identification) ont élaboré une version révisée d'un document guide qui a été approuvée par la Commission lors de sa 150<sup>e</sup> session. Plusieurs monographies seront ainsi révisées en 2015 afin d'y améliorer ou supprimer la seconde identification.

## Termes normalisés

■ Depuis 1996, l'EDQM publie des listes de termes normalisés, qui constituent un vocabulaire harmonisé sur les formes pharmaceutiques, les voies d'administration et les emballages (notamment récipients, systèmes de fermeture et dispositifs d'administration). Ces listes, initialement rédigées en réponse à une demande de la Commission Européenne (UE), couvrent les médicaments à usage humain et vétérinaire. Les termes normalisés sont utilisés dans le formulaire européen de demande d'autorisation de mise sur le marché, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), l'étiquetage des produits et les communications électroniques.

■ Des demandes de nouveaux Termes normalisés sont soumises à l'EDQM par les autorités nationales, l'EMA ou l'UE, puis évaluées par le Groupe de Travail sur les Termes normalisés (STWP, *Standard Terms Working Party*), composé d'experts élus par la Commission. Le STWP traite la plupart des demandes par voie électronique, ce qui permet des décisions rapides, mais il se réunit également lorsque cela est nécessaire, en général au moins une fois par an. Tout terme normalisé accepté désignant un concept entièrement nouveau est ensuite envoyé à la Commission pour adoption par correspondance avant publication. Les termes publiés sont mis à la disposition des autorités nationales pour permettre à leurs experts de fournir des traductions qui seront soumises au Secrétariat de l'EDQM pour publication.

■ En novembre 2014, une toute nouvelle version de la base de données des termes normalisés a été lancée après refonte complète en termes de structure, interface et contenu. Conformément à la norme internationale ISO 11239:2012, la structure de la base de données a été réorganisée et quantité d'informations ont été ajoutées, notamment en ce qui concerne la caractérisation et la description des formes pharmaceutiques. Un autre

changement majeur est l'accès désormais gratuit à la base de données ; un mois après son lancement, près de 2000 utilisateurs étaient enregistrés.

■ Cette révision était l'occasion idéale d'améliorer les fonctionnalités de navigation et de recherche existantes, pour un environnement utilisateur enrichi ; autre atout, la base de données est maintenant utilisable dans un contexte élargi, ce qui revêt une importance particulière au regard du projet en cours visant à établir un système harmonisé d'identification des médicaments (IDMP) en Europe, aux États-Unis et au-delà. Le projet IDMP est appelé à jouer un rôle majeur dans la communication par voie électronique d'informations sur les médicaments, en particulier dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans sa nouvelle version, la base de données des termes normalisés jouit d'une position idéale pour continuer à apporter une contribution essentielle au projet.

■ Fin 2014, les termes étaient disponibles en 32 langues : albanais, allemand, anglais, bulgare, chinois, croate, danois, espagnol, estonien, finnois, français, grec, hongrois, islandais, italien, kazakh, letton, lituanien, macédonien, maltais, néerlandais, norvégien, polonais, portugais, roumain, serbe, slovaque, slovène, suédois, tchèque, turc et ukrainien. La base de données contenait 860 termes normalisés (dont 735 avec le statut « en vigueur ») et plus de 25 000 traductions.

## Le Programme de standardisation biologique

■ Le Programme de standardisation biologique (PSB), initiative conjointe de l'EDQM et de la Commission Européenne, vise à établir des matériels biologiques de référence, à développer et valider de nouvelles méthodes d'analyse, ainsi qu'à valider des méthodes alternatives fondées sur le concept des 3R.

■ Depuis le début du programme en 1992, 139 projets PSB ont été engagés. En 2014, 26 projets ont été poursuivis dans différents domaines :

- ▶ vaccins pour usage humain : 6 projets
- ▶ vaccins pour usage vétérinaire : 5 projets
- ▶ produits dérivés du plasma : 8 projets
- ▶ produits biotechnologiques : 7 projets

■ Parmi ces projets, 6 – tous dans le domaine des vaccins humains et vétérinaires – portaient sur l'établissement de méthodes alternatives visant à remplacer des essais sur animaux, 3 sur le développement ou l'amélioration de méthodes de dosage et les 17 restants sur l'établissement de matériels de référence destinés à l'analyse de produits biologiques.

■ Ces travaux ont conduit à l'établissement d'un nouvel étalon de référence (Érythropoïétine pour essais physicochimiques) et de trois lots de remplacement d'étalons de référence (Érythropoïétine, *Vaccin de*

l'hépatite A et *Gamme d'immunoglobulines pour la recherche d'anticorps anti-D* (pour plus de détails, voir chapitre *Étalons de référence*, page 22). En 2014, 13 projets étaient en cours pour l'établissement de lots de remplacement d'étalons existants, tous motivés par des baisses de stock; il n'a jamais été nécessaire d'interrompre l'utilisation d'un étalon de référence pour des problèmes de qualité.

■ L'engagement à appliquer le concept des 3R dans le domaine du contrôle de la qualité des produits biologiques a été maintenu en 2014. Les efforts déployés par l'EDQM, dans le cadre du PSB, pour élaborer, valider et mettre en application des méthodes d'analyse conformes au principe des 3R sont largement reconnus. Le projet de remplacement des essais sur animaux pour la détermination de la dose létale minimale (*Minimal Lethal Dose*, MLD) et le test d'antigénicité (*Total Combining Power*, TCP) sur souris prescrits par la Ph. Eur. pour le vaccin de *Clostridium septicum* pour usage vétérinaire a atteint la phase d'évaluation et les résultats sont attendus en 2015.

■ Un nouveau projet a été lancé pour remplacer l'essai sur animaux prescrit par les monographies de la Ph. Eur. relatives aux vaccins tétaniques pour usage humain et pour usage vétérinaire. Le but est de démontrer l'absence de toxine et l'irréversibilité de l'anatoxine. Un essai fonctionnel *in vitro* très sensible (dosage BINACLE) est proposé. Une étude collaborative sera menée en 2015.

## Harmonisation internationale et Groupe de Discussion des Pharmacopées

■ Le Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP) – qui comprend la Ph. Eur., la Pharmacopée japonaise (JP) et l'*United States Pharmacopeia* (USP) comme membres et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme observateur – s'est réuni à deux reprises en 2014. Ces rencontres ont été accueillies par l'USP à Rockville (États-Unis) en juin et par l'EDQM à Strasbourg (France) en novembre.

■ À ce jour, 29 des 36 chapitres généraux et 48 des 62 monographies d'excipients inscrits au programme de travail du GDP ont été harmonisés. Trois nouvelles monographies d'excipients ont été signées lors de ces réunions – *Hydroxypropylcellulose, faiblement substituée* (2083), *Glucose monohydraté/anhydre* (178/177) et *Laurylsulfate de sodium* (0098) – ainsi qu'un nouveau chapitre général *Analyse thermique* (2.2.34) et la révision du chapitre général *Électrophorèse en gel de polyacrylamide* (2.2.31). A également été signée la monographie d'excipient révisée *Saccharine sodique* (0787). Vingt-sept autres points inscrits au programme de travail ont fait l'objet d'un examen approfondi pour régler les questions en suspens.

■ Suite aux discussions tenues lors de leur précédente réunion, les membres du GDP ont convenu de mesures concrètes pour améliorer leurs procédures

de travail et la transparence de leurs travaux vis-à-vis des parties concernées. Une synthèse des temps forts de la réunion de juin 2014 sera disponible sur les sites internet des trois pharmacopées.

■ Au vu de la signature anticipée du *guideline* ICH Q3D sur les impuretés élémentaires, les membres du GDP ont convenu d'harmoniser leurs chapitres généraux sur les méthodes liées aux impuretés élémentaires. Ils ont également décidé d'ajouter au programme de travail un chapitre général sur la diffusion dynamique de la lumière. La JP sera la pharmacopée coordinatrice des travaux.

## Autres initiatives en matière d'harmonisation

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

■ L'Assemblée mondiale des Pharmacopées organisée sous l'égide de l'OMS rassemble les différentes pharmacopées pour discuter des moyens de renforcer la collaboration et l'harmonisation inter-pharmacopées, par exemple à travers l'élaboration des « Bonnes pratiques de Pharmacopée » précitées. Deux réunions ont eu lieu en 2014, en avril à Londres et en octobre à Strasbourg.

## Publications, bases de données et sites web

■ La 8<sup>e</sup> édition de la Ph. Eur., avec ses mises à jour de 2014 (8.3, 8.4 et 8.5), contient 2267 monographies – dont des monographies générales s'appliquant à des groupes d'ingrédients ou des formes pharmaceutiques – et 349 textes généraux décrivant notamment des méthodes d'analyse.

■ Le format pour tablettes tactiles, qui vient en complément de la version en ligne classique et permet un accès optimisé pour les smartphones et tablettes, continue d'être pris en charge.



■ Pharmeuropa, forum de la Ph. Eur., est entièrement électronique et accessible gratuitement en ligne. Les projets de textes publiés pour consultation sur *Pharmeuropa en ligne* sont ainsi plus largement et facilement accessibles. L'objectif est d'optimiser les interactions entre la Commission et ses partenaires, de laisser à ces derniers plus de temps pour commenter les projets et d'ouvrir l'accès à Pharmeuropa aux utilisateurs du monde entier. Les textes sont publiés en continu, mais le principe des dates limites d'envoi des commentaires (4 par an) a été maintenu, tout comme les voies et procédures de transmission de ces commentaires. En 2014, *Pharmeuropa en ligne* a été consulté à partir de 140 pays dans le monde.

■ En novembre 2014, une toute nouvelle version de la base de données des termes normalisés a été lancée (*pour plus de détails sur la base de données des termes normalisés, voir page 18*).

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ La Ph. Eur. fait partie intégrante du système réglementaire qui assure le contrôle de la qualité des médicaments. Pour conserver son utilité, elle doit constamment s'adapter aux besoins de ses utilisateurs, qui sont notamment les experts chargés des demandes d'AMM – auprès des fabricants pour la préparation des dossiers, ou des autorités compétentes pour leur évaluation. A la différence de l'AMM, où chaque dossier est préparé et évalué individuellement pour un produit particulier, la Ph. Eur. prescrit des normes uniformes et communes applicables à de nombreux produits et constitue de ce fait un outil indispensable de communication et de normalisation. Cependant, cet outil ne peut servir au mieux ses utilisateurs que si ceux-ci font connaître leurs opinions et leurs besoins afin que les révisions nécessaires soient apportées : c'est pourquoi la collaboration avec les autorités compétentes et l'industrie est cruciale.

## Coopération avec les autorités réglementaires nationales et européennes

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

- ▶ la Ph. Eur. définit des spécifications normalisées, juridiquement contraignantes, pour les préparations pharmaceutiques, leurs constituants et les récipients qui les contiennent,

- ▶ les *guidelines* de l'EMA donnent des recommandations sur la façon la meilleure ou la plus appropriée de se conformer aux obligations légales.

■ Des représentants des autorités nationales sont membres de la Commission et de ses quelque 70 groupes. L'EMA, de même que les autorités nationales, participe également aux travaux de la Ph. Eur. en présentant des demandes de révision et en examinant les projets de textes publiés sur *Pharmeuropa en ligne*. Des membres des groupes de travail de l'EMA (c'est à dire dont l'EMA assure le secrétariat) ou du secrétariat de l'EMA lui-même sont observateurs auprès de certains groupes d'experts et groupes de travail de la Commission.

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

## Communication avec les autorités nationales de pharmacopée

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

■ L'EDQM organise annuellement une réunion des Secrétaires autorités nationales de pharmacopée (ANP) des États membres de la Ph. Eur. pour faciliter et coordonner les activités d'intérêt commun et permettre des échanges informels d'informations. En 2014, cette réunion annuelle s'est tenue à Londres en avril, accueillie par la MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*). Vingt-trois des 37 États membres y ont participé. Les discussions ont notamment porté sur les sujets au programme de travail du QWP (EMA) qui peuvent avoir un impact sur la Ph. Eur., par exemple l'utilisation de cocristaux et autres formes solides de substances actives dans les médicaments, ou la qualité des dispositifs transdermiques ; la réunion a également été l'occasion d'échanger sur les bonnes pratiques assurant une bonne circulation de l'information entre les pharmacopées et les autorités réglementaires responsables de la qualité des médicaments. L'importance du maintien de cette collaboration avec les autorités de santé au bénéfice des patients a été soulignée.

## Coopération avec les fabricants et les associations industrielles

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

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

■ L'EDQM organise par ailleurs des rencontres bilatérales annuelles avec les associations industrielles pour favoriser les échanges sur tous les aspects relatifs à ses travaux.

## Coopération avec l'OMS

■ L'EDQM continue de collaborer avec l'OMS et participe à de nombreuses réunions et consultations organisées par celle-ci, notamment le programme sur les Dénominations communes internationales (DCI), le comité d'experts de la standardisation biologique (ECBS) et le comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (ECSP).

## Événements

■ L'EDQM a organisé plusieurs webinaires au cours de l'année.

En février s'est tenue une réédition du webinaire consacré aux développements actuels dans le domaine de la Ph. Eur. Les présentations étaient consacrées à des aspects spécifiques de la Ph. Eur. comme les impuretés élémentaires, la mise en application de l'approche PAT/QbD, les produits biologiques et les produits biotechnologiques. Elles ont été suivies d'une séance de questions / réponses avec les intervenants.

En juillet puis en septembre, l'EDQM a organisé en webinaire plusieurs démonstrations « en direct » de la nouvelle version de l'Extranet, dans le but d'informer les experts des importants changements apportés à l'outil, des fonctionnalités ajoutées et améliorées et des meilleurs moyens de les utiliser dans leurs travaux pour la Commission.

■ Sessions de formation spécifiques

Deux sessions de formation sur la 8<sup>e</sup> édition de la Ph. Eur. ont eu lieu à Strasbourg (France), en février et en juillet. Elles étaient conçues pour permettre aux participants de développer leurs connaissances



et de se familiariser avec les travaux et procédures de la Ph. Eur. La première session était consacrée aux produits biologiques (produits biotechnologiques, peptides, vaccins humains, produits sanguins, produits de thérapie cellulaire et génique), la deuxième aux produits chimiques.

En mars, l'EDQM a organisé une session de formation d'une journée pour l'ensemble des présidents des groupes d'experts et plus particulièrement pour les titulaires nouvellement élus. Le but était de leur fournir des informations générales sur la Ph. Eur., d'échanger sur les bonnes pratiques et de mettre en évidence les domaines dans lesquels le Secrétariat pourrait apporter une aide. La session de formation était également ouverte aux observateurs.

Plus tard dans l'année, l'EDQM a organisé conjointement avec l'Association européenne de médecine nucléaire (EANM) une formation sur les produits radiopharmaceutiques, à Strasbourg (France). Outre la présentation des fondements et concepts généraux de la Ph. Eur., le programme portait sur les préparations radiopharmaceutiques TEMP et TEP et les précurseurs chimiques des préparations radiopharmaceutiques.

■ En septembre, l'EDQM a assisté à l'Assemblée mondiale des pharmacopées organisée à Imaty, Kazakhstan, à l'occasion de la publication de la 3<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée du Kazakhstan.

■ Plus tard en septembre, l'EDQM et l'Indian Pharmaceutical Association (IPA) ont organisé une conférence technique conjointe sur « la qualité des ingrédients pharmaceutiques – appliquer les connaissances à la pratique ». Cet événement coïncidait avec la célébration du 75<sup>e</sup> anniversaire de l'IPA et a réuni des professionnels du secteur pharmaceutique de l'ensemble du pays. Le programme comportait des thèmes concernant la Ph. Eur. comme les monographies de produits finis et l'harmonisation des pharmacopées.

■ Du 6 au 8 octobre, près de 30 délégués et experts de 45 pays se sont réunis à Strasbourg (France) pour une conférence de 3 jours organisée à l'occasion du 50<sup>e</sup> anniversaire de l'EDQM et de la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne*.

Plusieurs ateliers interactifs ont été organisés durant la conférence pour encourager les échanges sur des thèmes présentant un intérêt spécifique pour la Ph. Eur., notamment les monographies : expériences et attentes, QbD, monographies de produits finis, impuretés, harmonisation des pharmacopées, produits biologiques et drogues végétales. Les recommandations auxquelles ils ont donné lieu ont été présentées à la Commission en novembre pour un examen plus approfondi (*pour plus de détails sur la conférence, voir le chapitre consacré au 50<sup>e</sup> anniversaire, voir page 9*).

Au lendemain de la conférence, l'EDQM a accueilli la quatrième Assemblée mondiale des Pharmacopées, organisée sous l'égide de l'OMS.

Cette réunion, qui a rassemblé des représentants de pharmacopées du monde entier, a été ouverte par la Secrétaire Générale adjointe du Conseil de l'Europe, M<sup>me</sup> Gabriella Battaini-Dragoni, et par le Coordinateur qualité et sécurité des médicaments auprès de l'OMS, le Dr Lembit Räägo. Elle était axée sur les bonnes pratiques de pharmacopée et les moyens d'harmoniser les normes de pharmacopée à l'échelle mondiale.

En décembre, l'EDQM a participé à une session de formation à Pékin (Chine) coorganisée par l'EUCTP II (*EU-China Trade Project II*) et la Chambre de commerce chinoise pour l'importation et l'exportation de médicaments et de produits de santé (CCCMHPIE).

L'EUCTP, qui agit dans le cadre du dialogue commercial entre l'UE et la Chine, aide le gouvernement chinois à développer, rationaliser et harmoniser son infrastructure qualité. Le but de la session de formation était de présenter aux délégués des informations actualisées sur la Ph. Eur. et sur la Pharmacopée chinoise, et leurs normes qualité. L'EDQM a mis l'accent sur les activités de la Ph. Eur. et en particulier ses procédures de travail, l'élaboration des monographies (drogues végétales) et son programme de travail sur les médicaments traditionnels chinois. Plusieurs sessions de questions / réponses ont ensuite permis aux délégués de soulever des points particuliers et de poser des questions sur les thèmes abordés dans les présentations.

Cette année encore, l'EDQM a participé aux salons *CPhI China* (Shanghai) et au *CPhI India* (Bombay). L'EDQM a ainsi pu mettre en valeur ses travaux, faire la promotion la dernière édition en date de la Ph. Eur. et rencontrer ses clients en direct (*voir le chapitre « Événements » de la section « Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. » page 26*).

## Visites officielles

En août 2014, l'EDQM a rencontré la Pharmacopée chinoise (ChP) et le *Chinese National Institute for Food and Drug Control* (NIFDC). Parmi les sujets abordés figuraient la collaboration future en matière de contrôle

qualité et de normalisation des médicaments. À cette occasion, le Dr Susanne Keitel, Directrice de l'EDQM, s'est entretenue avec le Dr ZHANG Wei, Secrétaire Général de la ChP, et avec le Dr LI Bo, Directeur général du NIFDC.

## ÉTALONS DE RÉFÉRENCE

### Pourquoi des étalons de référence ?

#### Les étalons de référence de la Ph. Eur.

Les étalons de référence officiels (ER) sont établis par le Laboratoire de l'EDQM, qui en assure également le monitoring. Leur production et leur distribution sont, elles, assurées par le service des étalons de référence de l'EDQM (DRS). Ces étalons sont une composante indispensable de l'application de la plupart des textes de la Ph. Eur. Ils comprennent les substances chimiques de référence (SCR), les étalons de référence végétaux (ERV), les préparations biologiques de référence (PBR), les réactifs biologiques de référence (RBR) et les spectres de référence. Ils font l'objet d'une adoption officielle par la Commission et font seuls autorité en cas de litige.

Le catalogue des ER de la Ph. Eur. comporte actuellement près de 2600 articles, que distribue l'EDQM. La gestion de ce catalogue comprend notamment sa mise à jour pour y intégrer de nouveaux ER en rapport avec l'adoption de nouveaux textes ou monographies, ou de leur révision, ainsi que le remplacement des lots en cours au fur et à mesure de l'épuisement des stocks.

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



## Étalons de l'OMS

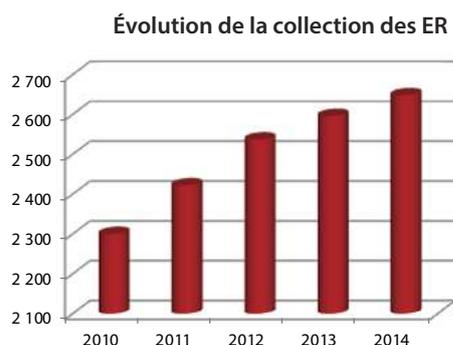
Depuis mai 2006, l'EDQM est chargée de l'établissement, du stockage et de la distribution des étalons internationaux d'antibiotiques (ISA) de l'OMS. Ces étalons jouent un rôle essentiel pour la standardisation et le contrôle qualité des substances et médicaments antibiotiques. Ils servent à la réalisation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

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

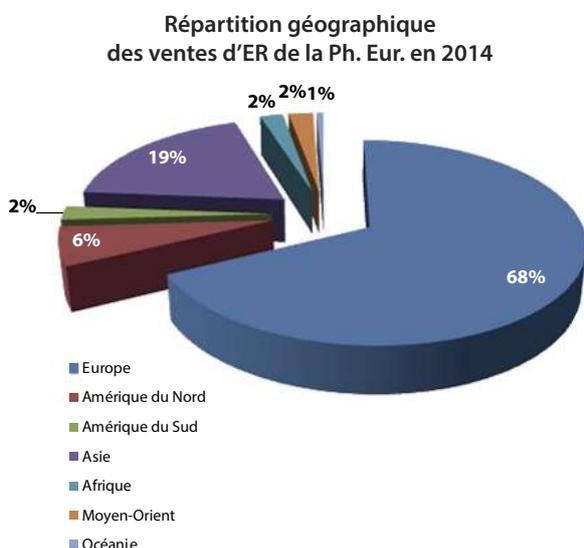
## Quelques faits et chiffres

### Étalons de référence de la Ph. Eur.

Fin 2014, le catalogue de la Ph. Eur. comportait 2648 étalons de référence.



La mondialisation de l'industrie pharmaceutique fait que les ER de la Ph. Eur. sont utilisés dans le monde entier. En 2014, ils ont ainsi été distribués dans 112 pays.



## Nouveaux étalons de référence adoptés en 2014

En 2014, la Commission a adopté 76 nouveaux étalons de référence et 172 lots de remplacement; 55 étalons de dosage ont été établis, dont 27 ont nécessité une étude collaborative.

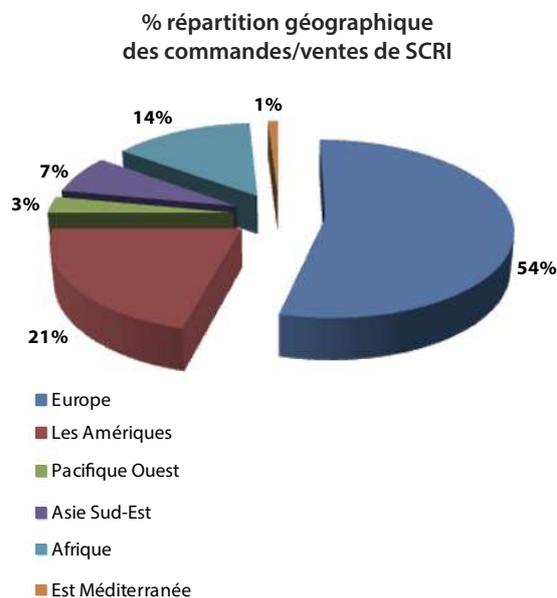
Les études collaboratives internationales conduites en 2014 dans le cadre du PSB ont conduit à l'adoption de 4 ER par la Commission (voir aussi Chapitre Pharmacopée Européenne, page 18):

- ▶ 3 lots de remplacement de PBR: *Gamme d'immunoglobulines pour la recherche d'anticorps anti-D PBR* (lot 2) Érythropoïétine PBR (lot 4), *Vaccin de l'hépatite A (inactivé, non adsorbé) PBR* (lots 2 et 3),
- ▶ 1 nouvelle SCR: Érythropoïétine pour essais physicochimiques SCR (lot 1).

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

### Substances Chimiques de Référence Internationales (SCRI)

6 rapports d'établissement ont été adoptés en 2014 par le Comité compétent: *Fumarate de ténofovir disoproxil SCRI 1*; *Efavirenz SCRI 2*; *Impureté B d'efavirenz SCRI 1*; *Alpha-artéméther SCRI 1*; *Ritonavir SCRI 2*, *Artéméther SCRI 2*.



## Étalons internationaux d'antibiotiques (ISA)

Un projet a été lancé en 2014 dans l'objectif de remplacer l'actuel étalon international de bléomycine. L'ECBS a adopté le 2<sup>e</sup> étalon international de bléomycine A2/B2 lors de sa réunion d'octobre 2014. Un nouveau projet a également été lancé en 2014 pour l'établissement du 4<sup>e</sup> étalon international de streptomycine. Les résultats de ce projet seront présentés à l'ECBS lors de sa réunion d'octobre 2015.

## Orientations et politiques générales

■ Le Laboratoire de l'EDQM utilise désormais en routine la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) pour caractériser et analyse les substances pour usage pharmaceutique. Les capacités d'analyse par RMN seront étendues dans l'avenir à des applications quantitatives.

## Publications, bases de données, internet



■ En 2014, l'EDQM a publié des notices d'information pour tous les étalons de référence de la Ph. Eur.; ces notices fournissent aux utilisateurs des renseignements utiles tels que référence des monographies, informations scientifiques, conditions de conservation et, s'il y a lieu, pictogrammes et mentions de danger au format CLP du Règlement (CE) n° 1272/2008.

  
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare  
European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)  
7, Allée Kastner CS 50030, F-67081 Strasbourg (France)  
Tel. +33 (0)3 88 41 20 35 Fax. + 33 (0)3 88 41 27 71  
For any questions: www.edqm.eu (HelpDesk)

---

**INFORMATION LEAFLET Ph. Eur. Reference Standard**  
**Celecoxib impurity B CRS batch 2**

---

- 1. Identification**  
Catalogue code: Y0001447      Unit Quantity: ca 10 mg
- 2. Scientific Information**
  - 2.1 Intended use**  
Reference Standard for laboratory tests as prescribed in the European Pharmacopoeia only. Established for use with the monograph(s): 2591.
  - 2.2 Analytical information related to intended use, when applicable**
  - 2.3 Uncertainty of the assigned value, when applicable**  
According to ISO Guide 34 and ISO Guide 35, for this Pharmacopoeial standard the uncertainty of the assigned value is not stated since it is considered to be negligible in relation to the defined limits of the method-specific assays for which the reference standard is used. Please also refer to Ph. Eur. chapter 5.12.
  - 2.4 Validity**  
A statement on the validity of the batch (Batch Validity Statement) can be printed directly from the EDQM website (Reference Standards Database).
  - 2.5 Instructions for use**  
Allow the closed container to equilibrate at ambient temperature before breaching to avoid uptake of moisture. Use "as is". Do not dry/desiccate before use. Once the container has been breached, stability of the contents cannot be guaranteed. It is for immediate use.
- 3. Storage conditions**  
Store the original container at +5°C ± 3°C, protected from light. The container should not be opened until required for use.
- 4. Safety**
  - CLP Hazard Classification**  
For laboratory use only. Handle in accordance with good occupational hygiene, safety and laboratory practices and take precautions to avoid exposure.

  
**Danger.**

For substances subject to GHS classification, the corresponding safety data sheet can be accessed via the EDQM website (Reference Standards Database) or is available upon request from the EDQM (Helpdesk-FAQ section).

  
Cat. Code: Y0001447    Date of issue: 19/12/2014    Rev.1    00Y001447    1/2

■ Par ailleurs, l'EDQM établit des Fiches de données de sécurité pour tous les étalons de référence de la Ph. Eur. et de l'OMS; ces fiches sont désormais directement accessibles sur le site de l'EDQM, avec leur traduction dans les langues européennes.

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ Certains ER (généralement ceux destinés aux dosages / titrages d'activité) sont établis par la voie d'études collaboratives faisant intervenir plusieurs laboratoires. La collaboration continue avec les laboratoires nationaux et les centres d'excellence est fondamentale pour la réalisation de ces études, pour laquelle a été mis en place un réseau de laboratoires nationaux: fin 2014, ce réseau comprenait 32 laboratoires, de 23 pays différents, participant aux études collaboratives.

■ Des échanges avec les autorités de pays non européens ont également lieu régulièrement. Un membre du personnel du Laboratoire de l'EDQM a effectué une visite en Chine auprès du NIFDC en décembre 2014.

## Événements

■ Le Laboratoire de l'EDQM a contribué à la session de formation organisée à Strasbourg (France) à l'intention des utilisateurs de la Ph. Eur., qui comprenait des présentations spécifiques sur les étalons de référence.

## Visites officielles

■ L'EDQM a rencontré en avril les Douanes Françaises pour expliquer ses activités et permettre aux représentants des douanes de mieux comprendre le contexte des nombreuses importations de produits chimiques ou biologiques, en provenance du monde entier, que contrôlent leurs services.

■ L'EDQM a également rencontré, en juillet, la *Food and Drug Administration* de la République de Corée (KFDA). Cette rencontre n'avait pas pour seul objectif de partager des connaissances et savoir-faire techniques, il s'agissait aussi de renforcer les relations entre les deux organisations.

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



### La Certification plus que jamais d'actualité

■ Dans une économie mondiale en constante évolution, la production de substances pharmaceutiques à l'extérieur de l'Europe devient de plus en plus courante. Cette situation place les autorités face à de nouveaux défis en termes de surveillance et de contrôle de la qualité des substances utilisées dans la fabrication des médicaments.

■ La procédure de Certification de conformité a été mise en place par l'EDQM pour évaluer et valider la capacité des monographies de la Ph. Eur. à contrôler la qualité des substances utilisées pour la production des médicaments. Pour demander un certificat (CEP), les fabricants doivent présenter un dossier décrivant le procédé de fabrication et le processus de contrôle qualité de leur produit. La décision de l'EDQM de délivrer un CEP repose sur l'évaluation des données figurant dans ce dossier. La procédure permet de centraliser l'évaluation des données, au bénéfice des autorités réglementaires et de l'industrie, et contribue à la mise à jour des monographies de la Ph. Eur.

■ En parallèle, l'EDQM conduit des inspections de sites de fabrication et/ou de distribution des substances actives couvertes par des CEP, pour s'assurer que les BPF y sont respectées et que les informations fournies dans le cadre de la procédure de Certification sont exactes.

■ De plus en plus d'autorités d'enregistrement dans le monde acceptent la présentation de CEP pour appuyer (tout ou partie) des données relatives à la qualité des substances actives utilisées dans les médicaments.

### Quelques faits et chiffres

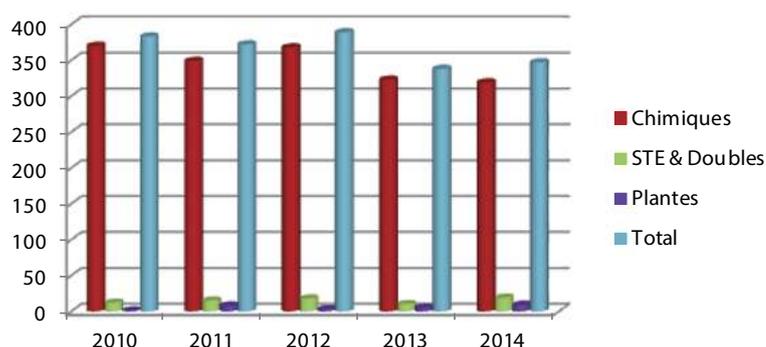
■ 347 nouvelles demandes ont été reçues en 2014, ce qui représente une légère hausse par rapport à 2013 (338 dossiers), tandis que le nombre de demandes de révision a augmenté de près de 15 pour cent (1632 demandes).

■ 355 nouveaux certificats et 1374 certificats révisés ont été délivrés au cours de l'année. Fin 2014, le nombre de certificats en cours de validité – qu'ils couvrent la pureté chimique, le risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes ou les préparations à base de drogues végétales – s'élevait à plus de 3800. Globalement, plus de 90 pour cent des dossiers reçus ont été traités dans les délais établis.

■ L'année a été marquée par une légère progression de l'activité dans le domaine des drogues végétales et préparations à base de drogues végétales : 9 nouveaux certificats ont été délivrés pour ce type de produits et un nombre croissant de nouvelles demandes ont été reçues.

■ Des inspections ont été conduites sur 34 sites de fabrication – situés principalement en Asie – avec la participation d'inspecteurs appartenant aux corps d'inspection nationaux. Par ailleurs, 16 autres sites ont fait l'objet d'une évaluation de conformité aux BPF sur la base d'informations obtenues dans le cadre d'actions prises concernant les CEP après publication d'une déclaration de non-conformité par une autorité de surveillance au sein de l'UE/EEE, ainsi que dans le cadre d'échanges de données avec les corps d'inspection des États membres et d'autres partenaires internationaux. Le taux de non-conformité des sites inspectés par l'EDQM en 2014 a sensiblement baissé par rapport aux années précédentes (12 %).

Nombre de nouvelles demandes reçues



## Système qualité

■ En décembre 2014, les activités de l'EDQM en matière d'évaluation des dossiers de demande de certificats de conformité aux monographies de la Ph. Eur. et de gestion du programme d'inspection des sites de fabrication et des distributeurs associés ont fait l'objet d'un nouvel audit ISO 9001 :2008 mené par AFNOR Certification, qui s'est déroulé avec succès.

## Orientations et politiques générales

■ L'EDQM a publié en 2014 un certain nombre de documents dans le domaine de la Certification, parmi lesquels :

- ▶ la révision du Mandat,
- ▶ la politique des deux séries d'évaluation pour les demandes de CEP,
- ▶ la révision du Guide sur les exigences relatives aux demandes de révision/renouvellement de CEP et les documents associés,
- ▶ le Guide sur l'utilisation d'un CEP dans une demande de CEP,
- ▶ la politique révisée en matière de suspension/annulation d'un CEP et de clôture des demandes.

■ En 2014 se sont déroulées une réunion du Comité directeur de la Certification, et trois réunions du Comité technique consultatif pour l'évaluation de la pureté chimique.

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ En 2014, le Comité directeur a accepté la demande de la *Therapeutics and Goods Administration* australienne (TGA) de participer à l'évaluation des demandes de CEP, et le premier assesseur de la TGA a été nommé.

■ En 2014, l'EDQM a poursuivi sa participation à diverses plateformes de collaboration internationale, par exemple l'*International Generic Drugs Regulatory Pilot* (IGDRP), le programme international d'inspection des sites de production de substances actives, le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) et le groupe de travail sur la mise en œuvre de l'ICH Q7 (Bonnes pratiques de fabrication des substances actives).

■ L'EDQM a participé aux réunions du Comité des officiels du PIC/S et prend part aux activités du PIC/S pour l'inspection des sites de production de substances actives. En outre, elle fait partie du comité de coordination du cercle d'experts sur les substances actives et a été associée aux ateliers de ce cercle d'experts tenus à Rome en 2014.

■ Dans le cadre de sa collaboration avec l'OMS et l'*United States Food and Drug Administration* (USFDA), l'EDQM a conduit 2 inspections conjointes avec ces organisations en 2014.

■ La procédure de Certification est également à l'ordre du jour des rencontres annuelles que l'EDQM organise avec les associations industrielles pour échanger sur tous les aspects des travaux de l'EDQM et obtenir de la part des acteurs concernés des retours sur l'utilisation des CEP.

## Événements

■ L'EDQM a pris part à plusieurs événements et salons internationaux au cours de l'année.

■ Elle a également organisé plusieurs webinaires. En septembre a eu lieu une réédition du webinaire de 2013 sur le thème « Comment se préparer à une inspection ». Les présentations portaient sur les attentes de l'EDQM, la façon de préparer et de gérer l'inspection, les éléments à réunir pour démontrer la conformité et ce que recherchent les inspecteurs. Elles traitaient également des suites et conséquences possibles d'une inspection. Les participants étaient majoritairement originaires d'Asie, et le webinaire s'est conclu par une séance animée de questions / réponses.

■ La Division Certification de l'EDQM a également apporté une contribution à la session de formation organisée en juillet sur la 8<sup>e</sup> édition de la Ph. Eur. La seconde journée du programme de formation était consacrée à la procédure de Certification : les aspects pratiques de la préparation des dossiers, la révision des certificats et une vue d'ensemble du programme d'inspection y ont été présentés.

■ En mai, après la signature d'un accord de confidentialité entre l'EDQM et la *Taiwan Food and Drug Administration* (TFDA), les deux organisations ont organisé conjointement un symposium sur la Ph. Eur. et la procédure de Certification. Le but de cette réunion était de doter les autorités locales, les professionnels de l'assurance qualité et du contrôle qualité, les fabricants et d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique des connaissances et compétences nécessaires pour assurer et améliorer la qualité des médicaments. À l'issue de la réunion, le personnel de l'EDQM a répondu aux questions spécifiques des participants sur la procédure proprement dite et la préparation des différents types de demandes et d'inspections.

■ Également en mai, des représentants de l'EDQM ont participé à un atelier destiné aux responsables de l'autorité de santé brésilienne, l'ANVISA. Celui-ci a été suivi d'une conférence internationale organisée par l'ANVISA pour l'industrie, qui a porté sur les politiques d'évaluation des dossiers, les matières premières de substances actives et le programme d'inspection de l'EDQM.



■ En septembre, la conférence technique conjointe EDQM/IPA sur le thème « Qualité des ingrédients pharmaceutiques – appliquer les connaissances à la pratique » a également abordé des sujets liés à la procédure de Certification, et notamment les règles applicables aux demandes de CEP, l'évaluation des demandes et les inspections (voir la section Événements dans le chapitre « Pharmacopée Européenne » page 21).

■ En 2014, l'EDQM a célébré le 20<sup>e</sup> anniversaire du lancement officiel de la procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur., à laquelle un atelier entier a été consacré lors de la conférence d'octobre. Cet événement a été l'occasion de faire le point sur l'utilisation des CEP dans le monde et les moyens d'adapter la procédure pour répondre au mieux aux besoins des utilisateurs (autorités et industrie) (voir le chapitre consacré au 50<sup>e</sup> anniversaire (page 11)).

■ En novembre, l'EDQM a été invitée à faire une présentation sur les politiques d'évaluation des demandes de CEP à une conférence internationale organisée par l'Agence serbe des médicaments et des dispositifs médicaux (ALIMS) pour son 10<sup>e</sup> anniversaire. Cette conférence, à laquelle ont participé des représentants des autorités sanitaires des pays des Balkans, a constitué une excellente occasion pour l'EDQM d'établir de nouvelles relations et de discuter des expériences de chacun.

■ Cette année encore, l'EDQM a participé aux salons CPhI China (Shanghai) et au CPhI India (Bombay). L'EDQM a ainsi pu mettre en valeur ses travaux, faire la promotion de la dernière édition de la Ph. Eur. et rencontrer ses clients en direct. En plus de la communication d'informations sur les activités de l'EDQM, plusieurs réunions planifiées ont eu lieu entre des visiteurs du salon et le personnel de l'EDQM. Elles avaient pour objet d'informer les demandeurs sur les aspects pratiques de la procédure, de clarifier d'éventuels malentendus et de résoudre les difficultés qu'ils pourraient rencontrer.

## Visites officielles

■ En 2014, l'EDQM a accueilli des représentants de la Saudi Arabia Food and Drug Administration pour leur présenter la procédure CEP d'évaluation de la qualité des substances pharmaceutiques et le programme d'inspection.

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

### Pourquoi un Réseau européen ?

■ En 1994, la Commission de l'Union européenne et le Conseil de l'Europe ont créé un Réseau de laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) afin d'éviter que des médicaments de qualité inférieure ne parviennent aux patients et compromettent l'efficacité des traitements.

■ Coordonné par l'EDQM depuis 1995, le Réseau OMCL aide les autorités réglementaires à contrôler la qualité des médicaments pour usage humain ou vétérinaire présents sur le marché. Exerçant en totale indépendance vis-à-vis des fabricants, et sans conflit d'intérêt, les 69 OMCL des 40 États actuellement membres du Réseau<sup>3</sup> contrôlent ces médicaments et facilitent l'échange de connaissances entre les autorités réglementaires européennes.

3. Le Réseau général européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (GEON) est ouvert aux 37 pays signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, ainsi qu'aux 26 pays observateurs auprès de la Commission européenne de Pharmacopée, sous réserve qu'ils répondent à certains critères (indépendance, financement public, application de la Ph. Eur. et Eur. et des guidelines spécifiques du Réseau OMCL comme référence commune, mise en application de la norme ISO/CEI 17025).

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

■ Depuis 2008 en particulier, outre les activités fondamentales du Réseau, plusieurs initiatives ont été prises : nouveaux programmes de contrôle portant sur les médicaments falsifiés et plus généralement les médicaments illégaux, contrôle des préparations pharmaceutiques non enregistrées, contrôle de la qualité des substances actives pharmaceutiques sur le marché européen. Des études collaboratives ont aussi été menées dans le domaine du contrôle des produits de thérapie génique. Enfin, des documents d'orientation destinés aux OMCL pour la surveillance des stocks constitués de médicaments ont été élaborés par des groupes de travail dédiés.

■ A l'occasion de la conférence internationale organisée par l'EDQM pour marquer le 50<sup>e</sup> anniversaire de la Ph. Eur., un atelier a été spécialement consacré aux réalisations du Réseau européen général des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (GEON) qui célébrait, cette même année, son 20<sup>e</sup> anniversaire.

## Programme de management de la qualité

■ Le programme de management de la qualité (MQ) du Réseau OMCL vise à élaborer une approche commune harmonisée pour la mise en œuvre, le maintien, l'évaluation et l'amélioration des systèmes de management de la qualité des OMCL. Il apporte également une assistance aux OMCL désireux de parfaire leurs compétences techniques, à travers des visites de formation au sein d'autres OMCL et des cours de formation spécifiques organisés par l'EDQM. Grâce au ferme engagement pris par les OMCL pour la mise en œuvre d'exigences de haut niveau et à la précieuse contribution des experts du Réseau, le programme MQ ne cesse de se développer.

## Audits mutuels conjoints/ Visites mutuelles conjointes (AMC/VMC)

■ Les audits/visites mutuels conjoints sont conçus pour évaluer la conformité des systèmes de management de la qualité des OMCL aux exigences de la norme ISO/IEC 17025, aux *guidelines* du Réseau européen général des OMCL sur le management de la qualité et à la Ph. Eur. Au cours de l'année 2014, 11 AMC ont été réalisés sur des sites d'OMCL, deux d'entre eux

ont été effectués conjointement avec les organismes nationaux d'accréditation concernés et un avec l'OMS. Depuis le lancement du programme MQ en décembre 1997, 118 AMC, 50 VMC, 2 tutoriels et 18 visites de formation ont été réalisés au sein du Réseau OMCL.

## Les *guidelines* MQ du Réseau OMCL

■ Les *guidelines* MQ du Réseau OMCL sont rédigés par des experts du Réseau pour aider les laboratoires à mettre en œuvre les exigences de la norme ISO/IEC 17025. En 2014, le Réseau OMCL a adopté un nouveau *guideline* sur la sous-traitance des essais. Deux *guidelines* sur la validation des procédures analytiques et sur l'évaluation et le compte-rendu des résultats ont été révisés et publiés. Le *guideline* sur l'étalonnage et la qualification des pH-mètres est actuellement en cours de révision et sera élaboré parallèlement à la révision du chapitre général 2.2.3 de la Ph. Eur. « *Détermination potentiométrique du pH* ».

## Collaboration avec l'EA

■ L'EDQM a pris certaines mesures afin d'établir une relation avec l'EA (*European Cooperation for Accreditation*) ; le but est d'évaluer la possibilité d'une future coopération sur des objectifs tels que l'échange de savoir-faire, les audits conjoints entre organes nationaux d'accréditation et auditeurs EDQM/AMC ainsi qu'une participation mutuelle aux assemblées en tant qu'observateur. En 2013, l'EDQM a été reconnue comme intervenant à part entière (*Recognised Stakeholder*) de l'EA. Deux audits conjoints avec des organes nationaux d'accréditation ont respectivement été réalisés en 2013 et 2014. En 2014, un représentant des organes nationaux d'accréditation était présent au premier jour d'un AMC en qualité de témoin de l'audit, comme le prévoit le programme des AMC. La coopération entre les organes nationaux d'accréditation et les auditeurs EDQM/AMC doit se poursuivre en 2015.

## Formations / Ateliers

■ L'EDQM a organisé deux formations pour les nouveaux auditeurs, en juin et en septembre 2014. Elle a ainsi pu compléter son équipe d'auditeurs disposant de l'expertise et des qualifications nécessaires pour réaliser des audits au sein du Réseau OMCL.

## Programme d'essais d'aptitude

■ Les essais dits d'aptitude (PTS, *Proficiency Testing Studies*) organisés par l'EDQM offrent aux laboratoires un moyen objectif d'évaluer et de démontrer la fiabilité de leurs données. Ce programme constitue un élément important de l'évaluation externe des systèmes de management de la qualité, et contribue à instaurer entre les OMCL la confiance mutuelle, essentielle dans un système commun de contrôle de la qualité des médicaments. En 2014, 5 études ont été organisées dans le domaine physico-chimique, avec la participation moyenne de 43 laboratoires de contrôle

nationaux et 34 autres laboratoires de contrôle pharmaceutique relevant du secteur privé – industrie ou secteur hospitalier. Le programme 2014 comprenait des études sur le titrage potentiométrique, la densité, l'essai de dissolution, la chromatographie liquide et la spectrophotométrie d'absorption atomique. Quatre études ont été organisées dans le domaine biologique, avec la participation moyenne de 25 laboratoires; elles portaient sur le titrage d'activité du facteur VIII de coagulation humain, sur la détection du virus de l'hépatite C par amplification des acides nucléiques, sur la détection du parvovirus B19 par amplification des acides nucléiques et sur la distribution de taille moléculaire de l'albumine humaine (étude en cours).

■ La vérification expérimentale de la faisabilité des deux premières études du 6<sup>e</sup> programme PTS établi avec l'OMS – à savoir un essai d'aptitude sur la rotation optique et un essai d'aptitude sur le titrage – a également été réalisée en 2014.

## Activités du GEON

### Études générales de surveillance du marché

■ Les études de surveillance du marché (MSS) apportent une vision d'ensemble de la qualité des produits présents sur le marché européen, pour une catégorie de produit donnée. Elles peuvent, le cas échéant, conduire à la révision des monographies et/ou chapitres généraux/méthodes de la Ph. Eur. concernés, ainsi qu'à des actions spécifiques des autorités d'enregistrement ou de surveillance. En 2014, 2 MSS classiques ont été organisées: MSS046 – Telmisartan (substance active et comprimés), et MSS047 – Pramipexole (substance active et comprimés).

■ Les phases expérimentales de deux MSS « atypiques » ont été finalisées en 2014: MSS045 - « Collyres et préparations nasales enregistrés comme dispositifs médicaux » et MSS045 - « Héparine de faible masse moléculaire (substances actives et produits finis) ». Il a également été convenu au cours de l'assemblée annuelle du GEON d'organiser une MSS sur la sécabilité des comprimés.

■ La deuxième étude de surveillance du marché sur des produits illégaux (MSSIP), portant sur les compléments alimentaires présentés comme stimulants sexuels, a été finalisée en 2014. Vingt OMCL ont transmis leurs résultats sur environ 520 échantillons de lots prélevés sur les chaînes de distribution légales et illégales (environ 80% des échantillons). Ces résultats ont montré que près de la moitié des échantillons analysés (49 pour cent) contenaient des substances actives non déclarées. Une MSSIP sur les produits anabolisants illicites (MSSIP003), qui compile les résultats obtenus par les OMCL sur une période s'étalant de 2012 au milieu de l'année 2014, a également été lancée.

## Groupe de travail sur les substances actives

■ La mondialisation de la fabrication et du commerce des substances actives a rendu nécessaire un contrôle accru de leur qualité. Autre élément important, la mise en œuvre de la Directive européenne 2011/62/UE sur les médicaments falsifiés dans les pays de l'UE en 2013 a nécessité l'intervention des OMCL dans le suivi des substances actives sur le marché européen.

■ Le Groupe de travail « API », créé en 2011, a pour mandat de favoriser la collaboration entre OMCL contrôlant la qualité des substances actives sur le marché européen, et de sensibiliser à la contribution des OMCL dans ce domaine. Ses objectifs spécifiques sont notamment:

- ▶ l'amélioration du partage entre OMCL d'informations sur le contrôle des substances actives – à cet effet, une base de données des essais réalisés sur des substances actives, un module distinct de la base de données PRM/PDC, a été développée et lancée en février 2013;
- ▶ l'aide au développement et au maintien d'un outil général d'évaluation du risque, pour la planification des programmes nationaux de surveillance du marché, visant les substances actives critiques – dans ce cadre, le groupe travaille en étroite collaboration avec un groupe des HMA (*Heads of Medicines Agencies*) chargé de rédiger une approche d'analyse du risque pour le contrôle des produits, qui a inscrit cet objectif dans son programme de travail;
- ▶ la randomisation, dans la mesure du possible, de l'échantillonnage des substances actives – dans ce contexte, une collaboration plus étroite avec les inspections nationales et les autorités douanières est recherchée;
- ▶ la promotion des études de surveillance du marché pour les API via des discussions scientifiques et, le cas échéant, des formations – deux nouvelles MSS « classiques » sur le Pramipexol et le Telmisartan ont été lancées en 2014 en parallèle au Programme CAP Génériques 2014; en outre, une formation sur la chimométrie pour les OMCL a été organisée dans les locaux de l'EDQM mi-2014.

■ Le groupe de travail s'est réuni deux fois en 2014. Un sujet de discussion important a été l'examen des enseignements tirés de la MSS de *fingerprinting* sur les statines et les antibiotiques macrolides. Il s'agissait de la première étude organisée après la réorientation en 2013 du projet « API Fingerprint ». Les activités de suivi de cette étude de surveillance du marché sont prévues pour 2015 (*pour plus de détails sur le projet Fingerprint, voir le chapitre sur les activités anti-contrefaçon, page 45*).

## Groupe de travail sur les médicaments contrefaits/illégaux



■ Un autre élément crucial des activités du Réseau OMCL est sa contribution aux efforts de l'EDQM dans la lutte contre la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires. Un Groupe de travail sur les médicaments contrefaits/illégaux a été créé après le premier symposium sur la contrefaçon pour les OMCL, en 2011.

■ Ce groupe d'experts s'est réuni deux fois en 2014. Un des objectifs de ces réunions était d'analyser les conclusions et de discuter du suivi du deuxième symposium pour les OMCL sur la lutte contre les médicaments contrefaits et autres médicaments illégaux, organisé les 10-11 septembre 2014 à Strasbourg. Plus de 80 participants ont assisté à cet événement qui comprenait une journée ouverte pluridisciplinaire et une journée à huis clos réservée aux membres du Réseau OMCL. Au cours de la session ouverte, des représentants de laboratoires médico-légaux et douaniers, d'autorités nationales de santé, des services de répression et de la Commission Européenne ont fait part de leurs points de vue sur le problème de la falsification des médicaments, ont échangé avec les OMCL sur leur expérience en matière de lutte contre les médicaments falsifiés et illégaux, et ont discuté des moyens d'améliorer la collaboration. La session restreinte a donné l'occasion aux OMCL de présenter leur travail dans le domaine de l'analyse des médicaments illégaux et d'aborder des problèmes techniques rencontrés lors de l'analyse d'échantillons inconnus.

■ Au cours de ses réunions, le Groupe de travail sur les médicaments contrefaits/illégaux a en outre identifié de nouveaux sujets de MSSIP pour les années à venir (voir également plus haut « Études générales de surveillance du marché » page 29).

■ Deux nouvelles formations techniques à l'intention des OMCL ont été organisées conjointement par l'EDQM et les OMCL autrichienne

(Vienne, janvier 2014) et française (Montpellier, novembre 2014). La session organisée à Vienne était axée sur les méthodes de dépistage CPG-SM et UHPLC-MS développées par l'OMCL autrichien, tandis que la session de Montpellier portait sur la présentation de différentes techniques : spectrométrie de fluorescence-X, l'ICP-MS, spectroscopie Raman, spectroscopie dans le proche infrarouge, analyse d'images et profils d'impuretés / *fingerprinting* des substances actives. Des formations supplémentaires à Montpellier et à Berne (Suisse) sont prévues pour 2015. La dernière mettra l'accent sur les produits biologiques falsifiés, à travers une session pratique.

■ Au cours des dernières années, le Groupe de travail a également aidé le Secrétariat à mettre en place la base de données *Know-X*, qui a finalement été lancée en mars 2014 et rassemble des informations sur les médicaments illégaux confisqués par les douanes ou la police, puis transmis aux autorités de santé ou contrôlés par des OMCL (pour plus de détails sur cette question et les autres activités de anti-contrefaçon coordonnées par l'EDQM, voir page 45). Ce nouvel outil informatique devrait favoriser la communication entre les différents acteurs de la lutte contre les médicaments falsifiés (douanes, police, autorités de santé et OMCL). À ce jour, environ 1700 cas individuels ont été transmis sur cette nouvelle application informatique.

■ Une étude « SUP » (*Suspicious Unknown Product*) a été conduite en 2014. Chacun des 23 laboratoires participants a reçu trois comprimés identiques non identifiés contenant du stanozolol et issus d'une chaîne de distribution illégale. Ils ont été invités à identifier et quantifier la substance pharmaceutique active présente dans ces comprimés en utilisant la/les méthode(s) de leur choix. Ce programme organisé par l'EDQM vise à évaluer si les OMCL du Réseau sont en mesure d'identifier (et si possible quantifier) des substances actives inconnues dans un échantillon donné.

■ Enfin, le Groupe de travail sur les médicaments contrefaits/illégaux a poursuivi en 2014 ses travaux sur une approche harmonisée, au sein du Réseau, pour les rapports d'essai portant sur des médicaments illégaux. Depuis 2012, un rapport d'activité général sur les contrôles effectués sur des médicaments illégaux au sein du GEON est transmis chaque année à la Commission Européenne.

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

■ Ce groupe a pour objectifs principaux d'apporter un conseil sur les stratégies d'échantillonnage, la sélection des méthodes d'essai et l'établissement de spécifications, lorsque nécessaire, et de faire connaître la contribution significative des OMCL au contrôle de la qualité des préparations pharmaceutiques non

soumises à AMM. Comme convenu par le Groupe en novembre 2013, il n'a pas été organisé de réunion en 2014. Un document d'information décrivant la position du Réseau OMCL sur les essais et le contrôle de qualité effectués sur des préparations pharmaceutiques non soumises à AMM a été finalisé et présenté lors de l'assemblée annuelle du GEON. Les conclusions d'une deuxième étude de surveillance du marché portant sur les préparations pour application cutanée (solutions et pommades contenant tout type de substance active) devraient être disponibles à l'automne 2015.

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

■ Le Groupe de travail GTP des OMCL a été mis en place en 2008 afin de préparer les OMCL au rôle qu'ils sont appelés à jouer dans la surveillance de la qualité des produits de thérapie génique. Il a pour objectif de favoriser la collaboration entre les OMCL travaillant dans le domaine des thérapies géniques, afin d'optimiser le temps et les ressources en mutualisant les connaissances et les technologies. Onze OMCL participent actuellement activement au Groupe de travail.

■ En 2014, la validation complète d'une méthode de détermination du titre en particules physiques par ELISA a été réalisée. Un article décrivant la méthode en détail sera prochainement publié dans *Pharmeuropa Bio & Scientific Notes*. La 6<sup>e</sup> réunion annuelle du Groupe de travail a été organisée par l'Institut Scientifique de Santé Publique, à Bruxelles (Belgique) en décembre 2014. Au cours de cette réunion, le Groupe de travail a convenu qu'il était nécessaire de réaliser des travaux supplémentaires sur la détermination du titre en génome viral et du titre en génome infectieux des préparations de virus adéno-associés (VAA). En outre, des études collaboratives sur la détection et la quantification de l'ADN résiduel issu de la cellule hôte (bactéries et cellules de mammifères) seront lancées en 2015. Le programme de travail a été maintenu dans sa forme actuelle, car il apparaît – au vu des essais cliniques et des demandes d'autorisation de mise sur le marché – refléter les développements en cours dans le domaine des thérapies géniques.

### 19<sup>e</sup> assemblée annuelle du GEON

■ L'EDQM a organisé la 19<sup>e</sup> assemblée annuelle du Réseau OMCL à Interlaken en mai 2014. La conférence était co-organisée et co-financée par Swissmedic. La réunion s'est déroulée en présence de 235 experts, venus de 36 pays et représentant 60 OMCL, réunis pour partager leurs expériences et discuter de thèmes d'intérêt commun afin de coordonner et d'harmoniser leurs efforts en faveur de la protection de la santé humaine et animale en Europe. L'Institut israélien de normalisation et de contrôle des produits pharmaceutiques, nouveau membre associé du GEON,

participait pour la première fois à la réunion. En 2014, le laboratoire relevant de la *Health Sciences Authority* (HSA) de Singapour a également rejoint le Réseau en qualité de membre associé; il n'était toutefois pas représenté à l'assemblée annuelle.

■ Neuf sessions individuelles ont permis de présenter les résultats et de débattre du contrôle des substances actives, produits pharmaceutiques, médicaments falsifiés et autres médicaments illégaux, préparations pharmaceutiques non soumises à AMM, produits biologiques, ainsi que de la libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR) pour les vaccins à usage humain, les dérivés du sang et du plasma humain, et les médicaments immunologiques vétérinaires.

### Assemblée annuelle des OMCL – session générale

■ Divers sujets ont été abordés lors de la session générale de l'assemblée annuelle, ouverte à tous les membres du Réseau.

- ▶ L'assemblée plénière a proposé d'inclure au programme de travail 2014-2015 du Comité consultatif les questions générales relatives au traitement futur des questionnaires sur les ressources des OMCL et aux règles relatives à l'adoption des documents du GEON. En outre, il a été demandé au Comité de réexaminer la déclaration concernant la sous-traitance dans le mandat du GEON pour l'aligner sur la partie consacrée à la sous-traitance dans le *guideline* de management de la qualité dont l'adoption définitive était prévue pour juin 2014.
- ▶ Sur la base d'un questionnaire lancé au printemps 2014, la décision a été prise d'ajouter au programme de travail du comité consultatif du GEON les points suivants relatifs au management de la qualité: gestion des dossiers, gestion de la verrerie jaugée, incertitude de mesure. Pour les deux premiers, il a été convenu que des recommandations seraient élaborées par de petits groupes de travail. Le troisième sera inscrit à l'ordre du jour de l'atelier des auditeurs AMC prévu pour 2015. En outre, la politique générale consistant à organiser, autant que possible, des audits conjoints du Réseau OMCL/EDQM et d'un organe national d'accréditation a été approuvée par les délégués.
- ▶ Un nouveau document concernant la conduite des études de surveillance du marché «atypiques» a été présenté. Ces études portent sur des produits qui ne sont généralement pas contrôlés selon un protocole d'essai commun (dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques non soumis à AMM, etc.).

- ▶ Pour la première fois, les membres des trois Réseaux spécifiques (Réseau CAP de l'UE/EEE, Réseau OCABR-humain et Réseau VBRN) ont rendu compte oralement de leurs activités. En outre, des représentants du Groupe sur les médicaments contrefaits/illégaux, du Groupe sur les substances actives, du Groupe sur le contrôle des préparations pharmaceutiques non soumises à AMM et du Groupe sur les produits de thérapie génique ont rendu compte de leurs travaux au cours des douze mois précédents.
- ▶ L'assemblée plénière a également décidé de poursuivre ses efforts de sensibilisation sur le travail réalisé par les OMCL et par le Réseau. En particulier, la nécessité d'un travail de relations publiques en interne a été soulignée.
- ▶ Une session spéciale a été consacrée au contrôle des dispositifs médicaux par les OMCL. À cette occasion, un texte d'orientation du Réseau a été présenté, ainsi que des exemples de campagnes nationales de contrôle et les résultats de la première étude de surveillance du marché réalisée sur des dispositifs médicaux par le GEON (étude portant sur les collyres et les préparations nasales classés comme dispositifs médicaux). Enfin, Erik Hansson, chef d'unité adjoint, Technologies de la santé et cosmétiques (DG Sanco, Commission Européenne) a fait le point sur la nouvelle législation relative aux dispositifs médicaux.

## CombiStats™

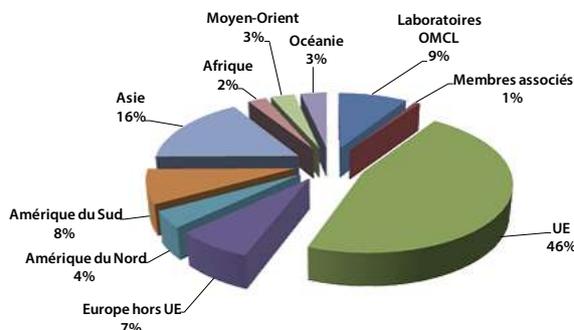
CombiStats™ est un programme informatique destiné à l'évaluation statistique des titrages biologiques par dilution, tels que définis dans le Chapitre 5.3 de la Ph. Eur. Ce logiciel était initialement destiné aux laboratoires du Réseau OMCL, mais depuis novembre 2005 les autres laboratoires (non OMCL) peuvent également obtenir une licence utilisateur. La version actuelle (5.0), sortie en 2013, comprend de nouvelles fonctionnalités (tests d'équivalence, régression robuste, protection par mot de passe des feuilles de données, courbes sigmoïdes asymétriques à 5 paramètres, par ex.). Le manuel d'utilisation est disponible aussi en version imprimée et peut être commandé sur la boutique en ligne de l'EDQM.

Une formation, ouverte également à des participants de l'industrie et du secteur privé, a été organisée en novembre 2014.

Le nombre des utilisateurs ne cesse d'augmenter depuis que le logiciel est d'accès public. En décembre 2014, sur l'ensemble des licences délivrées, 9% l'ont été à des laboratoires OMCL (de 25 pays) et 91% à des utilisateurs non-OMCL (de 43 pays). Le diagramme montre que la moitié environ des licences non-OMCL ont été délivrées au sein de l'UE, l'autre moitié se répartissant sur le reste du monde, notamment des pays non-européens tels que l'Afrique du Sud, l'Algérie,

l'Argentine, l'Australie, le Bangladesh, le Brésil, le Canada, la Chine, la Corée du Sud, l'Égypte, l'Inde, l'Indonésie, Israël, le Japon, le Mexique, la Thaïlande, la Tunisie, l'Uruguay, les USA.

Distribution par région des licences CombiStats™



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

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

Depuis 1995, la Commission Européenne accorde des autorisations de mise sur le marché communautaire pour les nouveaux médicaments à usage humain ou vétérinaire. Il s'agit des produits autorisés par voie centralisée (CAP). Ces produits peuvent être commercialisés dans tous les États membres de l'UE/EEE, d'où la nécessité d'une approche coordonnée pour le contrôle de leur qualité. En juin 1999, un contrat régissant un programme annuel d'échantillonnage et d'analyse des CAP a été signé par l'EMA et l'EDQM. L'EMA est le promoteur du programme, dont elle a la responsabilité globale. L'EDQM, quant à elle, coordonne l'échantillonnage et les essais. Elle rend compte des résultats et propose, si nécessaire, des actions de suivi à l'EMA. Les services d'inspection nationaux collectent des échantillons des produits commercialisés et les membres du Réseau OMCL de l'UE/EEE effectuent les essais. La liste des produits à inclure dans le programme annuel est préparée par le Secrétariat de l'EMA en collaboration avec les Comités scientifiques de l'EMA, selon une approche d'analyse du risque.

Le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés par voie centralisée s'est poursuivi avec succès en 2014, et entre dans sa 16<sup>e</sup> année.

Le programme de travail pour 2014 comprenait 30 médicaments à usage humain (16 produits biologiques, 14 produits chimiques) et 8 médicaments à usage vétérinaire (2 produits immunobiologiques, 6 produits chimiques). Un contrôle des substances actives a été réalisé sur 5 substances. Un essai *ad hoc* a été effectué sur recommandation du rapporteur.

## Programme de surveillance après mise sur le marché des produits autorisés par reconnaissance mutuelle (PRM) ou par voie décentralisée (PDC)

■ Outre le programme CAP régulier, deux programmes ont été menés sur des médicaments génériques, au cours desquels les produits de 11 marques de telmisartan ou de pramipexole (génériques et princeps) ont été contrôlés.

■ Trente-sept OMCL ont participé aux 97 opérations de contrôle du programme CAP 2014. Les contrôles ont montré que la majorité des produits testés étaient de la qualité attendue, avec des résultats conformes aux spécifications autorisées pour presque tous les produits. Un résultat hors spécification a été confirmé et signalé à l'EMA. L'EMA gère le suivi de ces observations.

■ Sur la base de l'expérience acquise lors du programme 2011 de contrôle des génériques du Clopidogrel, une procédure CAP normalisée a été élaborée; le document «*General Procedure for Sampling and Testing of Generic Centrally-Authorised Products*» (PA/PH/CAP (12) 32 10R) a été achevé en 2014 et publié en décembre 2014 après adoption par le Réseau OMCL. La procédure est disponible sur le site internet de l'EDQM. Des informations complémentaires sur le programme CAP sont également disponibles sur le site internet de l'EMA.

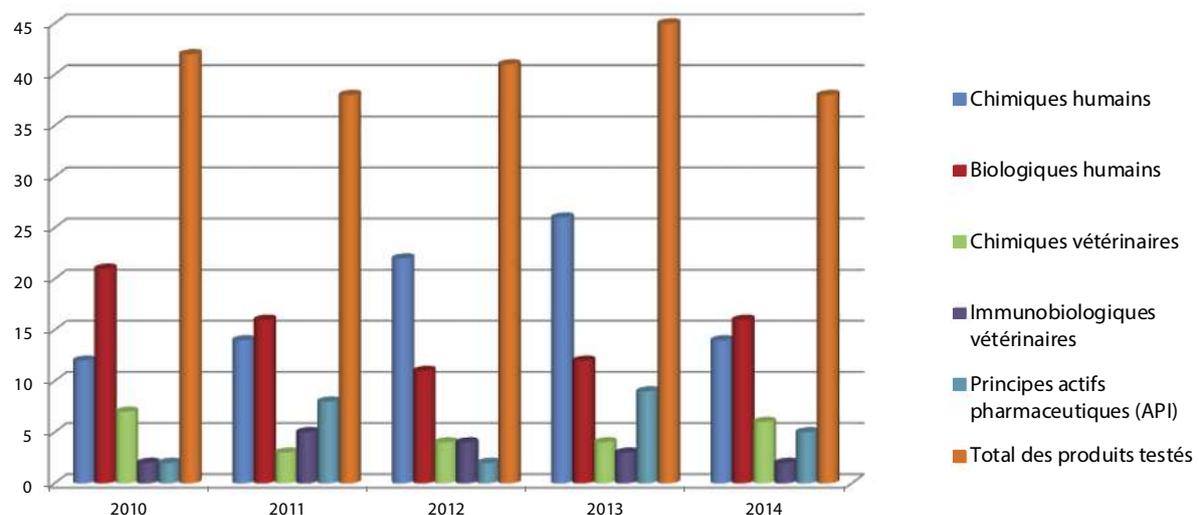
■ Les activités de coordination de l'EDQM pour le programme d'échantillonnage et d'analyse des CAP sont certifiées ISO 9001. Un audit de suivi annuel s'est déroulé avec succès en décembre 2014.

■ Ce programme a été lancé fin 2000, sur la base du volontariat, par les membres du Réseau des OMCL des Etats membres de l'UE/EEE et par l'EDQM, et il s'est largement développé depuis. En évitant la répétition d'essais sur un même produit dans différents Etats membres, le dispositif assure une approche coordonnée et économique de la surveillance post-commercialisation. Les OMCL impliqués se rencontrent régulièrement (deux fois par an) pour évaluer le programme et discuter des moyens d'optimiser la collaboration.

■ En 2014 s'est déroulé le 10<sup>e</sup> programme régulier de surveillance du marché des médicaments autorisés par les procédures PRM/PDC au sein de l'UE/EEE. Quelque 950 contrôles de produits (nombre en augmentation par rapport à l'année précédente) étaient inscrits au programme. Les rapports d'essai pour 2014 provenaient de 26 OMCL différents.

■ Environ 10% des échantillons contrôlés dans le cadre du programme proviennent d'un Etat membre ou d'un OMCL non impliqué dans les essais. Ceci témoigne de la valeur ajoutée du programme, en termes de partage des travaux, et démontre la volonté des OMCL d'inclure des échantillons provenant d'autres Etats membres dans leurs programmes de contrôle nationaux. Pour souligner l'importance de l'échange d'échantillons dans ce programme d'essai, la procédure «*Co-operation in post-marketing surveillance of Mutual Recognition/Decentralised Procedure Products*» (PA/PH/OMCL (06) 116) a été modifiée en 2014. La dernière version du document a été publiée sur le site de l'EDQM en novembre 2014.

Nombre de produits testés dans le cadre des programmes CAP 2010-2014



Les génériques ne figurent pas dans ce graphique.

■ Dans environ 3 pour cent des cas, un problème d'ordre réglementaire (méthode d'essai insuffisamment détaillée, formule de calcul erronée dans la SOP, ...) a été identifié lors du contrôle des produits et, dans 3 pour cent des cas également, au moins un résultat hors spécification a été détecté. Environ 4 pour cent des produits contrôlés étaient des produits à usage vétérinaire et 1 pour cent des produits biologiques, ce qui correspond à la répartition générale des types de produits enregistrés via les procédures PRM/PDC. Depuis 2012, les produits PDC inscrits au programme sont plus nombreux que les produits PRM.

■ Le développement d'une base de données interne au Réseau servant à organiser le contrôle des produits PRM/PDC (planification, échantillonnage, rapport) s'est poursuivi, avec deux nouvelles versions de la base de données datant de janvier et mars 2014. Depuis 2013, les rapports d'essai relatifs à des substances actives sont enregistrés dans un module distinct de la base de données, ce qui permet de rendre compte des activités de contrôle des substances actives indépendamment de celles concernant les produits PRM/PDC enregistrés. Au total, 17 améliorations ont été apportées à la base en 2014, affectant à la fois le module des produits PRM/PDC et le module des substances actives. Ces améliorations ont été introduites à l'initiative tant des OMCL utilisateurs du système que du Secrétariat de l'EDQM.

■ La base de données contient actuellement plus de 6100 rapports de contrôles portant sur des produits PRM ou PDC, auxquels ont contribué 33 OMCL. Sur la période 2002-2014, un État membre ayant participé au contrôle d'un produit a reçu en moyenne des résultats d'essais réalisés par d'autres États membres pour 9 produits commercialisés, ce qui témoigne clairement des avantages du Réseau.

■ Un des objectifs futurs est de progressivement parvenir à l'équilibre entre le nombre d'échantillons qu'un OMCL envoie à un autre membre du Réseau pour contrôle et le nombre d'échantillons provenant d'autres membres du Réseau qu'il accepte pour contrôle. Le groupe a également décidé de se concentrer sur le module « suivi » de la base de données, qui fournit des informations sur les mesures prises en fonction des résultats par les OMCL. À ce jour, les actions de suivi renseignées dans ce module ne concernent qu'un tiers des résultats. En outre, les caractéristiques nouvellement introduites dans la base de données (informations sur le lieu de l'échantillonnage ou sur les activités de contrôle des contrefaçons) feront l'objet d'une surveillance au cours des prochaines années.

■ Les activités de coordination assurées par l'EDQM en matière de surveillance du marché des produits PRM/PDC sont certifiées ISO 9001. Un audit de suivi annuel, réalisé par AFNOR Certification, s'est déroulé avec succès en décembre 2014.



■ Le programme d'essais est décrit plus en détail sur le site de l'EDQM, à la page [go.edqm.eu/surveillancepostMM](http://go.edqm.eu/surveillancepostMM).

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

■ Le Réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain est un groupe d'OMCL spécialisé, au sein du GEON, dont l'objectif principal est d'assurer l'application harmonisée de l'article 114 de la Directive européenne 2001/83/CE, telle que modifiée, pour favoriser la reconnaissance mutuelle des contrôles de libération des lots, pour les vaccins et les dérivés du sang et du plasma humains. Une étroite collaboration, l'échange d'informations lors de réunions et par correspondance, l'élaboration et la mise à jour de lignes directrices communes fournissent un environnement dynamique de coopération et de partage du travail. Les membres du Réseau se consacrent à la défense de la santé publique en assurant la surveillance de la qualité des vaccins et des médicaments dérivés du sang sur le marché de l'UE, au moyen d'un système largement reconnu au-delà des frontières de l'UE. En 2014, plus de 9000 lots de vaccins et de produits dérivés du sang et plus de 8900 mélanges de plasma ont fait l'objet d'une OCABR au sein du Réseau.

■ Environ 80 participants en provenance de 26 États membres ont participé à la 19<sup>e</sup> assemblée annuelle du Réseau OMCL, au cours de laquelle se sont tenues des séances parallèles consacrées aux questions liées au sang et aux vaccins, ainsi qu'une session conjointe traitant de sujets d'intérêt communs. Les participants ont dressé le bilan des activités de l'année précédente et défini des stratégies pour la période à venir. Lors des sessions portant sur le sang et les vaccins, l'accent a notamment été mis sur l'échange de compétences pour traiter des problèmes scientifiques liés au contrôle de produits spécifiques.

■ Des élections ont été organisées lors de la session plénière afin de renouveler le Comité consultatif OCABR. Les titulaires en place ayant été réélus, le Comité se compose de représentants de Belgique, d'Italie, de France, d'Allemagne, des Pays-Bas et du Royaume-Uni.

■ L'atelier annuel consacré au contrôle du vaccin antipoliomyélitique oral en vrac a permis d'harmoniser les pratiques liées à cette technique critique et s'est avéré être une expérience précieuse pour les représentants d'OMCL et des fabricants concernés qui y participaient.

■ La procédure administrative de l'UE relative à l'OCABR ainsi que 5 *guidelines* révisés sur les vaccins et 3 sur les dérivés du sang ont été finalisés en 2014. D'autre part, le Réseau OCABR pour les produits biologiques humains a collaboré avec le VBRN (médicaments vétérinaires) pour élaborer et adopter deux documents encourageant le concept des 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*) pour les essais sur animaux (voir ci-après). Tous les textes (*guidelines*-produits et procédures administratives) sont désormais exclusivement disponibles sur le site web de l'EDQM.

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

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

■ Lors de la 19<sup>e</sup> Assemblée annuelle du Réseau OMCL, 27 participants de 18 États membres ont assisté à la session VBRN, au cours de laquelle ont été présentés les rapports annuels d'activité des différents États membres. Le Comité consultatif du VBRN a été renouvelé à l'issue d'un vote. Les titulaires en place ayant été réélus, le groupe se compose de représentants d'Allemagne, de Hongrie, de Suisse et du Royaume-Uni.

■ Les questions centrales abordées lors de la session comprenaient la finalisation de la nouvelle stratégie permettant de garantir que la liste restreinte des produits éligibles à l'OCABR soit actualisée de manière à refléter la situation actuelle de la production de MIV dans l'UE, et les travaux sur une nouvelle stratégie autorisant des essais réduits pour certains produits spécifiques. Ont été évoquées également les difficultés rencontrées pour appliquer correctement les procédures de libération officielle des lots dans le cas de produits entrés sur le marché des États membres via des canaux de distribution ou d'importation parallèles.

■ L'atelier de formation organisé à Strasbourg, en juin, à l'intention des représentants des autorités compétentes, des OMCL et des fabricants de MIV a rencontré un franc succès. L'atelier a notamment donné un aperçu du système de libération des lots

de MIV dans l'UE et une séance à huis clos réservée aux autorités compétentes et aux OMCL a permis de traiter de questions pratiques liées à l'évaluation des protocoles.

■ Le VBRN a pris l'initiative d'élaborer pour le Réseau OMCL deux documents d'orientation sur le concept des 3R dans le contexte de la validation des méthodes et du maintien des compétences. Les deux documents ont été adoptés en 2014 et sont disponibles sur le site de l'EDQM. De plus, les versions révisées de 2 *guidelines*-produits et d'un modèle de protocole à l'usage des fabricants ont été finalisées en 2014, de même que la procédure administrative de l'UE relative à l'application de l'article 82 pour la libération officielle des lots de MIV par les autorités de contrôle.

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

### **Visites officielles**

■ En décembre, une délégation de l'agence turque des médicaments et dispositifs médicaux a visité l'EDQM. Elle a ainsi pu avoir un aperçu des travaux de la Ph. Eur., du Réseau OMCL, de son système de management de la qualité (AMC/VMC) et du contrôle qualité des vaccins.

## **TRANSFUSION SANGUINE**

### **Pionniers depuis 60 ans de la sécurité des produits du sang**



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

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

■ Le CD-P-TS est à ce jour constitué de 47 représentants (35 membres et 12 observateurs) : des États membres du Conseil de l'Europe, les signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne*, ainsi que des observateurs comme la Commission Européenne de l'UE, l'OMS et le Comité de Bioéthique du Conseil de l'Europe. Les membres et les observateurs sont représentés au sein des groupes d'experts du CD-P-TS.

■ Le CD-P-TS a tenu en juin une réunion de bureau (constitué du Président et du Vice-président du Comité et des présidents des différents groupes d'experts) et en novembre une session plénière dans les locaux de l'EDQM.

## Quelques faits et chiffres

■ La collaboration entre 35 États membres et 12 observateurs a permis de développer plusieurs activités dans le domaine de la transfusion sanguine en 2014.

- ▶ Quatre B-PTS ont été réalisés en 2014, et le nombre moyen de laboratoires participants par étude a augmenté de 30 pour cent.
- ▶ Dans le domaine du sang, trois visites de formation (*Blood Training Visits* ou B-VF) et 2 visites mutuelles conjointes (B-VMC) ont été menées en 2014.

## Orientations et politiques générales

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

■ Le projet «Comportements à risque ayant un impact sur la gestion des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle» a débuté en février 2010, avec l'aide de l'UE, de l'EMA, du CEPCM (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies), de l'EBA (*European Blood Alliance*), de la

FDA, de Santé Canada, de la TGA australienne et de l'OMS. Une grande étape a été franchie en 2013, avec l'adoption par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe de la Résolution CM/Res(2013)3 relative aux «*Comportements sexuels chez les donneurs de sang ayant un impact sur la sécurité transfusionnelle*» et le mémorandum technique qui l'accompagne. Les conclusions du groupe de travail ont en outre servi de base à un article scientifique publié en 2014 dans un journal scientifique reconnu (R. Offergeld, *et al.*, *Vox Sanguinis* (2014) **107**,420-427).

■ La recommandation N° 5 de la Résolution CM/Res(2013)3 appelle à la collecte normalisée et continue des données épidémiologiques sur l'incidence et la prévalence des infections sexuellement transmissibles dans la population générale, parmi les donneurs de sang et les individus ayant des comportements sexuels à risque, l'objectif étant de s'appuyer sur ces données pour pouvoir modifier à l'avenir les politiques de sélection des donneurs. Le CD-P-TS a désigné en 2014 un nouveau groupe de travail chargé de s'attaquer à ces questions.

### Programme d'essais d'aptitude dans le domaine du sang (B-PTS)

■ La coopération interinstitutionnelle avec la Commission Européenne (selon la Convention de Subvention directe 2011 51 01) s'est poursuivie à travers le programme européen d'évaluation externe de la qualité, avec la participation volontaire des établissements du sang à des essais d'aptitude.

■ Le programme B-PTS est une forme d'évaluation externe des systèmes de management de la qualité utilisant des comparaisons entre laboratoires pour évaluer la performance de laboratoires de dépistage chargés de contrôler les dons de sang individuels. Ce programme complète les procédures internes de contrôle qualité de chaque laboratoire en fournissant une mesure externe de leurs capacités de contrôle. Depuis 2010, 17 essais B-PTS ont été organisés dans les domaines suivants :

- ▶ techniques d'amplification des acides nucléiques : virus de l'hépatite C (VHC), de l'hépatite B et de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- ▶ sérologie (antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), anticorps dirigés contre le VIH, antigène p24, anticorps dirigés contre le VHC) ;
- ▶ immunohématologie (ABO, Rhésus, Kell, phénotypage étendu et anticorps irréguliers).

■ Le bon accueil reçu par le programme B-PTS auprès des établissements du sang a entraîné un regain d'intérêt envers la participation à ce dispositif.

■ Quatre essais B-PTS ont été réalisés en 2014, et le nombre moyen de laboratoires participants par étude a augmenté de 30 pour cent.

## Programme de Management de la qualité dans le domaine du sang

■ Le programme de management de la qualité dans le domaine du sang (B-MQ) a été lancé par l'EDQM en 2012, en vue de proposer aux établissements du sang (ES) européens des outils communs leur permettant de développer, mettre en place, évaluer, maintenir et améliorer, de manière harmonisée, leurs systèmes de management de la qualité (SMQ). Le programme a débuté par une phase pilote de deux ans, durant laquelle 6 B-VMC ont été réalisées.

■ De plus en plus de pays et d'ES européens sont prêts à participer au programme B-MQ, car aucun programme de la sorte n'existait jusqu'à présent. Avec le solide soutien du CD-P-TS, le programme B-MQ a été élargi en 2014 aux options suivantes ;

- ▶ visite de formation : visite et formation sur site destinée au personnel de l'ES et portant sur des sujets techniques et les questions liées au SMQ. Formation sur mesure basée sur chaque situation particulière observée ;
- ▶ visites mutuelles conjointes pour le sang (B-VMC) : examen du SMQ en cours de développement dans l'ES et proposition de recommandations d'améliorations et/ou de conseils quant à la mise en application du SMQ ; observation du niveau de mise en application des normes minimales du *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins* (voir Section suivante) et des autres normes en usage dans l'ES ;



- ▶ audit mutuel conjoint pour le sang (B-AMC) : vérification de la conformité du SMQ en place par rapport au Guide, aux lignes directrices applicables et aux normes utilisées au sein de l'ES. À l'issue de l'audit B-AMC, l'ES reçoit une attestation indiquant sa conformité ou sa non-conformité aux normes en vigueur dans l'établissement.

■ Ces programmes sont menés par des auditeurs provenant d'établissements du sang européens, qui mettent en commun leurs expériences à l'occasion de ces VF/B-VMC/B-AMC. En 2014, 3 VF et 2 B-VMC ont été réalisées.

■ En outre, un document d'orientation sur le management de la qualité dans les ES est en cours de rédaction.

■ La tenue en avril 2015 d'une formation sur le management de la qualité, dédiée aux ES, sera un événement clé du programme B-MQ.

## Publications, bases de données, internet

### Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins – 18<sup>e</sup> Édition

■ Un groupe d'experts dédié du CD-P-TS, constitué de membres européens, australiens, néo-zélandais et américains, a pour tâche de mettre à jour le Guide afin qu'il continue de refléter les progrès scientifiques les plus récents, avec une édition révisée programmée tous les deux ans. Le Guide définit des normes qualité et sécurité communes, harmonisées, pour la collecte, la préparation et la distribution des composants sanguins, sur la base de dons volontaires non rémunérés. Il décrit également des normes communes pour les systèmes de qualité à mettre en œuvre dans les établissements du sang et les dépôts de sang hospitaliers, et vise à faciliter la transcription de ces normes dans les législations nationales.

■ Le projet final de la 18<sup>e</sup> édition du « Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins », approuvé par le CD-P-TS en novembre 2014 lors de sa session plénière, sera publié en 2015. Une version électronique du guide sera gratuitement mise à la disposition des acheteurs de l'édition papier.

## Règles de bonnes pratiques / Critères applicables aux systèmes qualité

■ Le guide « *Good Practice Guidelines for Blood Establishments and Hospital Blood Banks required to comply with EU Directive 2005/62/EC* » a été élaboré dans le cadre d'une coopération *ad hoc* entre l'EDQM/ Conseil de l'Europe et la Commission Européenne, selon les conditions de la Convention de Subvention directe n° 2010 53 05. Le document a été formellement adopté par le CD-P-TS et sera désormais partie intégrante du « Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins », à compter de sa 18<sup>e</sup> édition.

■ La DG SANCO, de la Commission Européenne, réfléchit actuellement à la possibilité d'accorder à ces lignes directrices un statut officiel au sein de la législation européenne.

## Utilisation optimale des facteurs de coagulation et des immunoglobulines

■ À la suite du symposium Kreuth III organisé en 2013, le CD-P-TS a examiné en novembre 2014 les avant-projets de deux résolutions sur les principes gouvernant les traitements de l'immunodéficience et de l'hémophilie. Ces travaux se poursuivront en 2015.

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

### Commission Européenne/DG-SANCO

■ En avril et novembre 2014, à Bruxelles, l'EDQM a participé en qualité d'observateur aux réunions des autorités compétentes de la Commission Européenne sur les composants sanguins, organisées par la DG SANCO. Outre les accords de coopération *ad hoc* (Conventions de Subvention n° 2010 53 05 et n° 2011 51 01), la collaboration avec la Commission Européenne permet des échanges d'informations; l'enquête annuelle intitulée « Rapport sur la collecte, le contrôle et l'utilisation du sang et des composants sanguins en Europe » (2010) – qui permet de collecter des données auprès des États membres du Conseil de l'Europe – en constitue un excellent exemple. Ces données seront utilisées par DG SANCO pour rédiger un rapport (« *Landscape of blood and blood components and plasma derivatives in Europe* ») faisant l'état des lieux de la situation en Europe dans le domaine du sang, des composants sanguins et des dérivés du plasma et qui servira à évaluer la nécessité d'une révision des Directives de l'UE relatives au sang et aux composants sanguins.

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

■ L'EDQM est partenaire du dispositif de coopération en matière d'inspection pharmaceutique (PIC/S) et a participé à la 20<sup>e</sup> réunion du Cercle d'Experts PIC/S sur le sang, les tissus et les cellules humains, organisée par la *Taiwan Food and Drug Administration*, dans le cadre de la révision programmée du Guide PIC/S sur les BPF pour les établissements du sang.

## Organisation mondiale de la santé (OMS)

■ Dans le prolongement du forum des décideurs de haut niveau organisé en octobre 2013, l'EDQM a été invitée à faire une présentation lors de l'événement organisé parallèlement à l'Assemblée mondiale de la Santé (AMS) du 19 mai 2014 par la Mission permanente de l'Italie auprès des Nations Unies. Face aux délégués de l'AMS, l'occasion était idéale pour l'EDQM et le CD-P-TS d'attirer l'attention de la communauté internationale sur leurs travaux respectifs dans les domaines des composants sanguins et des produits sanguins.

## Société internationale de transfusion sanguine (SITS)



■ L'EDQM a obtenu le statut d'observateur auprès du Conseil d'administration de la SITS, une société scientifique internationale composée d'environ 1400 professionnels de la transfusion sanguine opérant dans le monde entier, et peut ainsi promouvoir à l'échelle mondiale les valeurs fondamentales du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transfusion sanguine. L'EDQM, qui a participé en 2014 à la réunion du Conseil d'administration qui s'est déroulée lors de la conférence annuelle à Séoul, est également membre de deux groupes de travail de l'ISBT chargés respectivement de la « qualité » et « déontologie ».

## 20<sup>e</sup> Séminaire International IPFA & PEI sur la surveillance et le dépistage des pathogènes transmissibles par le sang

■ L'EDQM participe régulièrement à la conférence annuelle IPFA & PEI, qui cette année se tenait à Rome (Italie). La participation à ces conférences fait connaître les activités du CD-P-TS et de l'EDQM dans le domaine de la sécurité des dons de sang vis-à-vis des pathogènes transmissibles par le sang.

### Événements

#### Journée mondiale des donneurs de sang

■ En tant que partenaire officiel de la Journée mondiale des donneurs de sang (JMDS), l'EDQM a publié plusieurs articles promotionnels et de la documentation électronique à l'intention des États membres du Conseil de l'Europe, traduits dans leurs différentes langues nationales. Dans le cadre de la campagne de promotion, les médias sociaux ont été utilisés pour encourager la discussion et le débat sur le don de sang, et les divers tweets et messages sur Facebook ont permis de toucher un large public.

■ Chaque année, le 14 juin, la JMDS est célébrée dans le monde entier. Cette année, Colombo (Sri Lanka) était l'hôte de cet événement planétaire dont le thème était «Un sang sécurisé pour sauver des mères», car un accès rapide à du sang sécurisé est essentiel pour prévenir des décès maternels.

■ L'EDQM s'est associée à l'Établissement Français du Sang (EFS) et à la Croix-Rouge allemande (*Deutsches Rotes Kreuz*) pour les célébrations organisées à Strasbourg (France). Cette initiative transfrontalière a été un grand succès et a démontré l'importance du travail en commun pour motiver et recruter de nouveaux donneurs de sang. L'EDQM a tenu un stand d'information où le public était invité à se renseigner sur le don de sang et sur les activités de l'organisation dans ce domaine. Outre le matériel promotionnel préparé spécialement pour l'événement, l'EDQM a largement diffusé la campagne via son site web et les réseaux sociaux comme Twitter et Facebook.

■ L'EDQM a également organisé une collecte de sang ouverte au personnel du Conseil de l'Europe et à leurs familles.

#### Journée mondiale de l'hémophilie

■ En 2013, l'EDQM, le *Paul-Ehrlich-Institut* (Langen, Allemagne) et l'Université Ludwig Maximilians (Munich, Allemagne) avaient organisé un symposium sur *l'Utilisation optimale des facteurs de coagulation et des immunoglobulines* à Wildbad Kreuth (Allemagne), au cours duquel ont été formulées des recommandations sur l'utilisation des facteurs de coagulation et des immunoglobulines.

■ En avril, le Consortium européen de l'hémophilie a organisé au *Paul-Ehrlich-Institut* une réunion visant à présenter les normes minimales définies dans les recommandations en matière de traitement des hémophiles en Europe. La réunion s'est déroulée la veille de la Journée mondiale de l'hémophilie, journée internationale de sensibilisation à l'hémophilie qui vise notamment à attirer l'attention du grand public sur les besoins des patients souffrant de cette maladie.



## Expositions et salons internationaux



■ L'EDQM a participé au 33<sup>e</sup> Congrès international de l'ISBT, à Séoul (République de Corée). Le congrès était organisé conjointement avec le 33<sup>e</sup> Congrès de la société coréenne de transfusion sanguine et le Congrès 2014 de la société coréenne d'hématologie. Cet événement a réuni des professionnels de la santé de toute l'Asie travaillant dans le domaine de la transfusion sanguine et de la médecine transfusionnelle. Les visiteurs ont pu s'informer sur les activités de l'EDQM dans ce domaine, en particulier sur la dernière édition du Guide, et apprendre à mieux connaître le programme d'essais d'aptitude de l'EDQM pour les établissements du sang.

## TRANSPLANTATION D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES



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

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

■ Le Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) est le comité directeur en charge des activités liées à la transplantation à l'EDQM. Il promeut activement le principe de non-commercialisation du don d'organes, de tissus et de cellules, la lutte contre le trafic et la mise en œuvre de normes d'éthique, de qualité et de sécurité dans le domaine de la transplantation. Ce comité est composé d'experts internationalement reconnus, issus des États membres du Conseil de l'Europe, de pays observateurs, de la Commission Européenne, de l'OMS, du Comité de bioéthique (DH-BIO) du Conseil de l'Europe, et de plusieurs organisations professionnelles à but non lucratif, comme la Société européenne de transplantation d'organes (*European Society for Organ Transplantation - ESOT*), l'Association européenne des banques de tissus (*European Association of Tissue Banks - EATB*), la TTS (*The Transplantation Society*) et le DTI (*Donation & Transplantation Institute*).

## Quelques faits et chiffres

■ Parmi les réalisations du CD-P-TO dans les domaines prioritaires de son programme de travail pour 2014 figurent notamment :

- ▶ sa contribution à l'adoption en juillet par le Comité des Ministres de la « Convention contre le trafic d'organes humains » et la publication dans la prestigieuse revue médicale *The Lancet* de l'article « *A needed Convention against trafficking in human organs* » [Une convention nécessaire contre le trafic d'organes humains],
- ▶ la publication de l'article intitulé « *Concerted effort to promote donation and transplantation in Europe: the leading role of the Council of Europe and the CD-P-TO* » [Un effort concerté pour promouvoir le don et la transplantation en Europe: le rôle prépondérant du Conseil de l'Europe et du CD-P-TO] dans le journal spécialisé *Organs, Tissues & Cells*,
- ▶ la publication en septembre du bulletin « *Newsletter Transplant 2014* »,
- ▶ le lancement, en décembre, de la consultation ouverte sur la 2<sup>e</sup> édition du « *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* ».

## Orientations et politiques générales

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

■ Suite à la publication en septembre 2013 de la 5<sup>e</sup> édition du « *Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation* », le Groupe de Travail TO057 a été constitué pour élaborer la 6<sup>e</sup> édition; il comprend 17 experts. L'Organisation européenne de coordination des dons et des transplantations (EDTCO, *European Donation & Transplant Coordination Organisation*) et la Commission Européenne jouent un rôle actif dans le processus de rédaction. La 6<sup>e</sup> édition du Guide sera publiée en 2016, puis tous les 2 ans.

■ Suite à la publication en octobre 2013 de la 1<sup>re</sup> édition du « *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* », 2 Groupes de Travail ont été constitués par le CD-P-TO pour l'élaboration de la 2<sup>e</sup> édition: le Groupe TO 055, chargé de mettre à jour les parties existantes du Guide (contenu général et contenu spécifique aux tissus), et le Groupe TO056, qui élaborera le(s) nouveau(x) chapitre(s) sur la procréation médicalement assistée (PMA). Au total, ce sont respectivement 21 et 15 experts qui ont été désignés pour participer aux travaux des groupes TO 055 et TO 056. L'Association européenne des banques de tissus (EATB), l'Association américaine des banques de tissus (AATB), la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) et la Commission Européenne participent activement au processus de rédaction. En décembre 2014, une fois le processus de rédaction terminé, la consultation ouverte sur la 2<sup>e</sup> édition du Guide a été lancée. Cette nouvelle édition du Guide sera publiée en 2015, puis tous les 2 ans.

■ L'élaboration du « *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* » est partiellement financée par la Commission Européenne par le biais de la convention de subvention *ad hoc* 2012 51 01 intitulée « Diffusion des meilleures pratiques en matière de don/transplantation d'organes ». Cette convention vise à promouvoir l'élaboration et la diffusion de normes européennes communes de qualité et de sécurité concernant le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

### Collaboration internationale

■ En juillet 2011, le Conseil de l'Europe a lancé le Projet BSA (*Black Sea Area*). Ce projet de collaboration sur trois ans pour objectif de lutter contre les pénuries d'organes et d'améliorer l'accès aux services de transplantation dans les Etats de la région de la Mer Noire membres du Conseil de l'Europe (Arménie, Azerbaïdjan, Bulgarie, Fédération de Russie, Géorgie, Moldavie, Roumanie, Turquie et Ukraine), en développant des programmes de dons et de transplantation répondant à des normes d'éthique

et de sécurité. Les efforts se sont principalement orientés vers le développement d'un cadre législatif efficace et l'établissement d'autorités, de structures et de programmes nationaux de transplantation, et vers l'analyse des pratiques cliniques en matière de don/transplantation au sein des hôpitaux des pays disposant de programmes de transplantation.

■ Dans le cadre de ce projet, plusieurs activités ont été entreprises pour faire progresser la situation, notamment des réunions avec d'autres initiatives internationales en vue d'explorer les possibilités de collaboration et de visites de sites pour les pays désireux de recevoir une aide internationale pour améliorer leurs systèmes de don/transplantation.

■ Le projet BSA a pris fin en juillet 2014, et un rapport final résume toutes les conclusions et recommandations élaborées pour chaque pays. Ces données précieuses serviront de base à de futures collaborations internationales, pour assurer l'élaboration de programmes adaptés aux besoins spécifiques de chaque pays et au niveau de développement de leurs activités en matière de don et de transplantation.

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

■ La traite d'êtres humains aux fins de prélèvement d'organes (THPO) et le trafic d'organes humains (TOH) aux fins de transplantation sont des faits aujourd'hui bien établis à l'échelle planétaire. Selon les estimations les plus conservatrices, 5 à 10 pour cent des greffes de rein pratiquées chaque année dans le monde résulteraient de ces trafics (soit 3400 à 6800 reins par an). Plusieurs instruments juridiques traitent du problème de la THPO, mais certaines pratiques ont échappé à toute poursuite du fait de l'absence de consensus sur une définition du TOH. Il n'existait donc pas d'instrument juridique contraignant harmonisé permettant d'ériger en infraction le TOH et d'en poursuivre les responsables.

■ Le 9 juillet 2014, le Comité des Ministres a adopté la *Convention contre le trafic d'organes humains*, convention élaborée par le Comité d'experts sur le trafic d'organes humains (PC-TO) avec la participation du CD-P-TO. Cet instrument international est le premier du genre à définir le TOH, à l'ériger en infraction pénale, à protéger les droits des victimes, à faciliter la coopération nationale et internationale et à fournir un mécanisme de surveillance pour assurer que ses dispositions sont effectivement mises en œuvre.

Plusieurs articles parus dans des revues médicales prestigieuses, comme *The Lancet* et l'*American Journal of Transplantation*, ont salué l'adoption de cette Convention.

■ Dans son allocution lors de l'audience papale qui s'est tenue place Saint-Pierre à l'occasion de la 16<sup>e</sup> Journée européenne du Don d'organes et de la Greffe (JEDO) organisée à Rome en octobre 2014, le pape François a lancé un message clair: « Le trafic et la commercialisation d'organes sont immoraux ».

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

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

■ La 5<sup>e</sup> Edition du « *Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation* » est l'ouvrage de référence en Europe pour les professionnels chargés d'identifier les donneurs d'organes, les coordinateurs de transplantation qui gèrent le processus de don, et les médecins responsables de l'attribution et de l'utilisation des organes. Régulièrement révisé, le guide reflète les progrès récents dans le domaine.

■ Il en va de même pour la 1<sup>ère</sup> édition du « *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* », qui fournit les informations les plus récentes dans le domaine aux professionnels concernés par le don, la conservation, la transplantation et d'autres applications cliniques des tissus et des cellules. Cet ouvrage est le premier du genre à définir des orientations éthiques et techniques détaillées dans le domaine des tissus et des cellules en Europe.

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

■ Le bulletin *Newsletter Transplant 2014* a également été publié l'an passé. Il fournit des données chiffrées au niveau international pour l'année 2013 sur le don et la transplantation d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que sur les listes d'attente et les refus de don. Cet exercice de collecte et d'analyse de données est effectué par l'autorité espagnole de transplantation (*Organización Nacional de Trasplantes*, ONT) depuis 1996. Le bulletin présente des informations compilées sur 69 pays, en incluant et analysant des variables chaque année.

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

■ En février 2014, l'EDQM a été invitée par l'OMS à participer à la consultation technique internationale sur le don et la transplantation de cellules, de tissus et d'organes dans la région du Pacifique occidental, organisée à Séoul (Corée du Sud).

■ L'EDQM a participé, en qualité d'observateur, à la Réunion des Autorités compétentes de l'Union européenne en matière d'organes (mars et septembre 2014) et à la Réunion des Autorités compétentes de l'Union européenne en matière de tissus et de cellules (juin et décembre 2013), à Bruxelles (Belgique).

■ En mars 2014, les étudiants de l'Université de Syracuse, à l'occasion d'une visite du Conseil de l'Europe, ont assisté à une conférence sur les travaux de l'EDQM dans le domaine du don et de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.

■ Le CD-P-TO a tenu en avril et octobre 2014 ses réunions plénières annuelles à Strasbourg (France) et à Rome (Italie).

■ En mai 2014, l'EDQM a été invitée à prendre part à la réunion régionale de l'OMS sur le don et la transplantation, à Punta Cana (République dominicaine).



De même, l'EDQM a pu partager son expertise en matière de dons issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAAC) lors du 3<sup>e</sup> atelier international sur les dons issus de DDAAC, en juin 2014 à Barcelone (Espagne).

Lors du dernier trimestre 2014, l'EDQM a été invitée à intervenir lors du congrès annuel de l'Organisation européenne de coordination des dons et des transplantations (EDTCO, *European Donation & Transplant Coordination Organisation*) en octobre, à Budapest (Hongrie), et lors de la Conférence internationale sur les pratiques de haute qualité en matière de don de donneur vivant organisée par le LIDOB (Living Donor Observatory) en novembre, à Barcelone (Espagne).

Toujours en novembre 2014, l'EDQM a aussi été invitée à participer à un échange de vues lors de la réunion du Groupe d'experts sur la lutte contre la traite des êtres humains (GRETA) à Strasbourg (France). L'objectif de cette réunion était de définir les champs d'application de la Convention du Conseil de l'Europe sur la lutte contre la traite des êtres humains (2005) et de la nouvelle Convention contre le trafic d'organes humains, et d'identifier les complémentarités entre les deux textes.

En décembre 2014, les experts et le Secrétariat du CD-P-TO ont assisté à un tour d'horizon organisé par le Comité de bioéthique (DH-BIO) du Conseil de l'Europe et intitulé « Interdiction du profit – Quels problèmes se posent ? ». L'objectif de la réunion était de donner une meilleure vue d'ensemble des problèmes éventuels pouvant résulter de l'application du principe énoncé à l'article 21 de la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, et notamment de l'interprétation de ce qui constitue des paiements ou indemnités versés à des donneurs d'organes, de tissus et de cellules en compensation de dépenses ou de pertes de revenus raisonnables.

## Événements

Lancée en 1998, la Journée européenne du don d'organes et de la greffe est une initiative du Conseil de l'Europe pour promouvoir le don d'organes et les transplantations dans ses États membres. Cette journée est aussi l'occasion de rendre hommage aux donneurs d'organes et à leurs familles, d'où qu'ils soient, et de remercier tous les professionnels de la transplantation, dont le travail remarquable dans toute l'Europe contribue à sauver des vies et à améliorer la qualité de vie de nombreux patients. Chaque année, un État membre différent est choisi pour accueillir l'événement : l'Italie était l'hôte de la 16<sup>e</sup> journée européenne du don d'organe et de la greffe.



L'autorité italienne de transplantation, le *Centro Nazionale Trapianti* (CNT) a accueilli la journée de célébration le 11 octobre, l'événement principal se déroulant à Rome. Un certain nombre d'autres événements ont été organisés dans la capitale italienne, notamment une audience du pape François sur la place Saint Pierre, des animations amusantes et éducatives sur le don, destinées tant aux enfants qu'aux adultes, et un concert de gala avec de nombreux artistes italiens bien connus. Outre l'événement principal organisé à Rome, plusieurs autres célébrations ont eu lieu simultanément dans tous les États membres du Conseil de l'Europe.

## PRODUITS ET SUIVI PHARMACEUTIQUES

### Utilisation optimale des médicaments pour améliorer la qualité de vie des patients

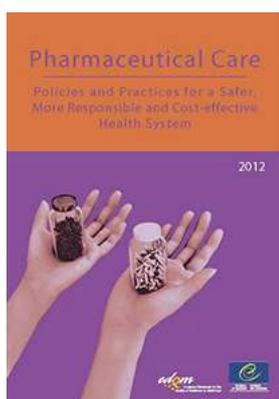
Les autorités publiques, ainsi que les fabricants et les distributeurs, consacrent beaucoup de temps, d'efforts et d'argent à la qualité, la sûreté et l'efficacité des médicaments. Toutefois, le bon usage d'un médicament est également primordial pour permettre à un traitement de donner un résultat optimal chez un patient donné. Le concept du suivi pharmaceutique s'entend comme un concept de qualité et une méthode de travail visant à la délivrance responsable d'un traitement pharmaceutique dans le but d'obtenir des résultats précis qui améliorent la qualité de vie du patient (voir la définition de Hepler et Strand<sup>4</sup>).

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

■ Les activités relatives aux pratiques pharmaceutiques sont conduites par des comités d'experts travaillant sous l'égide du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH).

## Quelques faits et chiffres

■ Le Comité d'experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC) a considérablement progressé dans le développement d'approches utilisant des indicateurs scientifiques pour mesurer la qualité du suivi pharmaceutique en Europe.



■ Des études pilotes ont été menées dans plusieurs pays européens afin de valider ces indicateurs. Pour permettre une amélioration continue de l'état de santé et de la qualité de vie des patients, les indicateurs développés couvrent les domaines fondamentaux suivants du processus du suivi pharmaceutique :

- ▶ respect des règles de pratique clinique convenues au plan national pour les antibiotiques,
- ▶ pour les traitements antibiotiques et anticoagulants, surveillance des plans thérapeutiques et de l'innocuité des médicaments par le prescripteur et le pharmacien, en croisant les informations liées au traitement et au dossier médical du patient,
- ▶ structuration des consultations patient-pharmacien (traitement médical à long terme, polymédication, et patients souffrant de maladies concomitantes), à l'aide du questionnaire intitulé « My CheckList »,
- ▶ mise en œuvre de la philosophie et des méthodes de travail associées au concept du suivi pharmaceutique en Europe.

■ Les études lancées en 2013 ont été finalisées en 2014. Tous ces indicateurs couvrent la prestation d'actes ou de services par les professionnels de santé comme les médecins, les pharmaciens et les infirmiers, et sont axés sur les résultats et sur le patient. Les informations apportées par ces indicateurs auront une utilité pratique, dans une perspective de normalisation, pour les décideurs et les associations professionnelles.

## Appui aux politiques publiques

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

■ Sous l'égide du CD-P-PH, un groupe d'experts *ad hoc* a commencé à élaborer des lignes directrices et définir des critères d'élaboration, de réévaluation et de maintien à jour d'un formulaire pédiatrique. Ces lignes directrices serviront de base à un futur « formulaire européen harmonisé des formulations pédiatriques » (PaedForm), établi grâce à une coopération entre la Commission européenne de Pharmacopée et le CD-P-PH à partir des formulaires nationaux existants (voir le chapitre consacré à la Pharmacopée Européenne, page 16).

■ En 2014, le CD-P-PH/PC a demandé un rapport sur les bonnes pratiques en matière de systèmes de délivrance automatisée (SDA) et leur mise en œuvre en Europe, pour promouvoir l'application de la Résolution CM/ResAP(2011)1 adoptée par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe sur « les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient ». Les conclusions du rapport et de nouvelles consultations menées en 2015 auprès des parties concernées serviront à établir un document guide pour assurer que la mise en place des SDA s'effectue dans les cas appropriés, pour le patient et ses besoins cliniques spécifiques, et avec le soutien nécessaire.

■ Le CD-P-PH/PC a également poursuivi la préparation d'un document guide sur des normes générales de qualité et de sécurité permettant de porter le médicament à la concentration ou la forme voulue pour l'administration, par ajout de liquide (reconstitution). Une nouvelle consultation sur le projet de document d'orientation sera organisée en 2015 auprès des parties concernées.

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

## Publications, bases de données, internet

■ La mise à jour annuelle par le CD-P-PC/PHO des recommandations de classification pour 2014 a été menée à bien; elle est disponible sur le site de l'EDQM<sup>5</sup>. En outre, la révision de la classification des agents chimiothérapeutiques pour application locale a été finalisée et publiée sur le site de l'EDQM. La classification des corticostéroïdes pour application locale a été examinée et sera publiée sur le site en 2015.

■ La base de données MELCLASS a été mise à jour tout au long de l'année. Publiée sur le web ([www.edqm.eu/melclass](http://www.edqm.eu/melclass)), cette base de données donne des informations sur la classification (vente libre ou sur prescription) des médicaments dans les différents États membres.

## Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ Une réunion avec les acteurs industriels s'est tenue à l'automne 2014 pour connaître leurs vues sur les méthodes de travail du Conseil de l'Europe dans le domaine de la classification des médicaments (Comité d'experts CD-P-PH/PHO), et discuter de la possibilité de leur permettre de commenter ou de contribuer aux travaux de la CD-P-PH/PHO.

## Événements

■ Les indicateurs de qualité dans le cadre du projet sur le suivi pharmaceutique ont été présentés lors du Symposium de travail du PCNE (*Pharmaceutical Care Network Europe*), en mars 2014 à Sliema (Malte).

■ En novembre 2014, à Zagreb (Croatie), l'EDQM et l'Agence croate des médicaments et des dispositifs médicaux (HALMED) ont conjointement organisé un atelier d'experts portant sur les médicaments en accès direct et l'importance des bonnes pratiques de classification pour promouvoir la sécurité et l'accessibilité des médicaments en Europe. Cet atelier a témoigné de l'engagement des acteurs concernés à adopter une approche constructive d'harmonisation des bonnes pratiques en matière de classification des médicaments en accès direct pour, finalement, promouvoir la sûreté et l'accessibilité des médicaments en Europe. Il a également souligné la nécessité pour le CD-P-PH/PHO de renforcer son rôle éducatif en matière de santé et, quand il émet ses recommandations de classification des médicaments, de tenir compte des problèmes liés aux nouveaux canaux de délivrance de médicaments (internet, par exemple) et à la large distribution de médicaments en accès direct dans certains pays européens, et de mettre à jour la base de données MELCLASS en conséquence.

5. Voir révisions des annexes de la Résolution ResAP(2007)1 sur la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance et la base de données MELCLASS (<http://www.edqm.eu/melclass/>).

## ACTIVITÉS ANTI-CONTREFAÇON

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

■ En 2014, l'EDQM a continué de développer sa stratégie globale de lutte contre la contrefaçon à différents niveaux en ciblant l'Europe, mais aussi le reste du monde, par l'intermédiaire des États membres et des observateurs auprès de la Commission européenne de Pharmacopée. L'EDQM soutient ainsi les autorités dans la lutte contre les criminels, et les professionnels sans scrupules, qui opèrent tant dans des zones non réglementées que dans la chaîne légale de distribution et dont les activités sapent l'intégrité et la qualité des produits médicaux légaux.

### Programmes et projets ciblés

#### MEDICRIME : gestion et prévention des risques

■ La santé publique doit être protégée de la falsification/contrefaçon des médicaments et des infractions similaires. Outre la menace majeure que celles-ci constituent pour les patients, qui sont particulièrement vulnérables, ces infractions compromettent l'intégrité des systèmes de santé, la sécurité publique et le bien-être général des populations.

■ Le Comité Directeur (CD-P-PH) et le Comité d'experts sur la réduction des risques pour la santé publique posés par la contrefaçon de médicaments et la criminalité connexe (CD-P-PH/CMED) travaillent en continu à développer et promouvoir des bonnes pratiques pour la protection de la santé publique contre les médicaments contrefaits et autres médicaments illégaux. Leur programme de travail comprend des stratégies de prévention multisectorielle et de gestion des risques, une aide à la mise en œuvre de législations pertinentes, des transferts de savoir-faire,



des propositions de politiques spécifiques et des outils pratiques. La Convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe offre aux États signataires un cadre juridique efficace pour prévenir et combattre la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires. Elle introduit des normes communes pour une législation efficace, pour la prévention, pour la poursuite en justice des délinquants et pour la protection des victimes. Impliqués dès le départ dans le processus de développement et l'adoption de la Convention, le CD-P-PH et le CD-P-PH/CMED ont contribué de manière significative à promouvoir la signature et la ratification de la Convention MEDICRIME en 2014. En décembre 2014, les États signataires de la Convention MEDICRIME étaient au nombre de 23, dont 3 pays non européens, et 4 pays européens ont juridiquement transcrit (« ratifié ») la Convention dans leur législation nationale.

■ En mars 2014, l'EDQM a lancé « KnowX », une base de données sécurisée et d'accès restreint contenant des données complètes sur des dossiers de « médicrimes » sur lesquels l'enquête criminelle est close (pour plus d'informations, voir page 47).

■ Inspirée par des dispositions spécifiques de la Convention, l'approche visant à établir un réseau de points de contact uniques (PCU) pour lutter contre le médicrime s'appuie sur un modèle de coopération élaboré par le Conseil de l'Europe et maintenu par le CD-P-PH/CMED et son secrétariat.

■ À travers une formation organisée en novembre 2014 par le CD-P-PH/CMED et accueillie par les autorités marocaines, la plateforme de formation de l'EDQM a contribué à la promotion de la Convention MEDICRIME au niveau mondial. Cette formation était organisée en coopération avec CIVI.POL Conseil, dans le cadre du projet REPT financé par l'UE pour lutter contre le trafic de produits médicaux falsifiés.

■ De même, l'EDQM a contribué aux travaux effectués dans le cadre de l'APEC (*Asia-Pacific Economic Cooperation*) par le *Life Science Innovation Forum* (LSIF) pour élaborer un plan stratégique global pour assurer l'intégrité des produits médicaux et la sécurité de la chaîne de distribution. Ce plan comprend une évaluation des insuffisances, le développement d'un ensemble d'outils et la mise en œuvre de formations. L'EDQM a été chargée de diriger le chantier « Point de contact unique (PCU) » et doit aider à mettre en place une approche collaborative harmonisée entre les PCU de la région APEC et d'autres régions du monde. Un tiers des membres de l'APEC sont États membres ou observateurs auprès du Conseil de l'Europe ou de la Commission européenne de Pharmacopée.

■ En 2014, une étude pilote pour l'évaluation d'une approche de détection des dommages sanitaires causés par le médicrime a été réalisée auprès des établissements de santé de 5 pays, sur 300 patients. L'étude a été finalisée, pour poursuite des consultations avec les parties concernées en 2015, et a confirmé l'utilité d'un outil de prise de décision pour aider les médecins à identifier les patients à risque via l'évaluation des facteurs prédisposants (utilisation de médicaments ayant été signalés comme falsifiés et mode de vie).

#### **Service de traçabilité des médicaments pour combattre la contrefaçon**

■ Dans le cadre de sa stratégie globale de lutte contre la contrefaçon, l'EDQM soutient des initiatives anti-contrefaçon comme le développement de systèmes de sérialisation de masse, en encourageant une approche harmonisée en Europe et la gouvernance publique de tous les systèmes de traçabilité afin d'éviter toute utilisation abusive des données.

■ À cette fin, l'EDQM/Conseil de l'Europe a élargi son expertise dans le domaine et entretient – à travers les 37 États membres de la Pharmacopée Européenne et au-delà – des contacts étroits avec les autorités de santé, les acteurs métier (intervenants de la chaîne de distribution des médicaments : fabricants, distributeurs, pharmacies), les professionnels de la santé et les associations de patients, qui travaillent au développement de ces systèmes.

#### **Programme « Fingerprint »**

■ En 2014, une étude pilote de surveillance du marché (MSS) portant sur des groupes prédéfinis de substances actives (antibiotiques macrolides et statines) s'est achevée. Afin de regrouper les sources des substances actives, l'analyse initiale par CPG-SM des solvants résiduels a été complétée par une analyse chimiométrique. Les résultats de l'étude ont permis d'affiner le concept du projet « Fingerprint » qui repose sur des contrôles d'authenticité et des études de surveillance du marché.

## COSMÉTIQUES ET MATÉRIAUX POUR CONTACT ALIMENTAIRE



### Publications, bases de données, internet

■ En mars 2014, l'EDQM a lancé « KnowX », une base de données sécurisée, en accès restreint, contenant des données complètes sur des dossiers de médicrimes pour lesquels l'enquête criminelle est close. KnowX héberge des informations relatives à l'identification chimique/analytique des substances concernées, et des données sur le *modus operandi* et les mesures prises en matière de gestion et de prévention des risques par les autorités compétentes (autorités de santé ou services de répression). Le CD-P-PH/CMED a coopéré avec le groupe de travail OMCL sur les médicaments falsifiés (*voir Chapitre réseau européen OMCL, page 30*) tout au long du développement de la base de données, et il participe également à sa promotion et à la formation des utilisateurs. KnowX permettra aux autorités de santé et aux services de répression d'intervenir plus rapidement en cas de médicaments suspects et aidera les États signataires de la Convention MEDICRIME en matière de surveillance des tendances et de suivi. Environ 50 fonctionnaires des services de répression et des autorités de santé utilisent ce système.

### Communication avec les partenaires et acteurs concernés

■ Le Secrétariat et les délégations auprès du Comité d'experts CD-P-PH/CMED ont assuré la promotion de la Convention MEDICRIME et des activités connexes lors d'un événement organisé par le Bureau viennois du Conseil de l'Europe parallèlement à la session de mai 2014 de la Commission pour la prévention du crime et la justice pénale (CPCJP) de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC). Ils ont également apporté leur contribution à une « Conférence MEDICRIME » régionale organisée en juin 2014, à Skopje (ex-République yougoslave de Macédoine), par le Conseil de l'Europe et les autorités compétentes macédoniennes.

### Protection de la santé du consommateur

■ Chaque jour, les citoyens européens sont amenés à utiliser des cosmétiques ou des matériaux pour contact alimentaire. Ces produits doivent être sûrs et sans danger pour la santé des consommateurs. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009, l'EDQM a intégré à ses activités le renforcement de la protection sanitaire des consommateurs en Europe. Ses travaux dans ce domaine portent notamment sur la bonne utilisation des cosmétiques et sur les matériaux (d'emballage ou autre) pour contact alimentaire.

■ Le programme de travail est établi par le Comité de protection sanitaire du consommateur (CD-P-SC, Comité directeur), qui se compose de représentants de ministères nationaux de la santé. Plus de 200 experts provenant de 34 États membres et 4 pays observateurs auprès de la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne* suivent les travaux ou y contribuent activement. La Commission Européenne (DG SANCO), son Centre commun de recherche (CCR) et l'Autorité européenne de sécurité des aliments ont la possibilité d'envoyer des représentants aux réunions du Comité et de ses groupes d'experts subordonnés.

■ Dans le domaine des cosmétiques, les travaux sont principalement axés sur le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL) nouvellement créé. En ce qui concerne les emballages alimentaires, les exigences de qualité et de sécurité relatives aux matériaux non plastiques sont en cours d'harmonisation et des méthodes d'essai sont élaborées et actualisées.

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

## Quelques faits et chiffres

### Réseau européen des Laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques

■ Le Réseau européen des OCCL nationaux, composé de membres volontaires, a été mis en place en 2010. Plus de 30 OCCL, dont des laboratoires de 16 États membres de l'Union européenne, participent aux activités régulières du Réseau. La tâche principale d'un OCCL est de vérifier la qualité des produits sur le marché. Sous l'égide de l'EDQM, les compétences en matière de contrôle sont enregistrées et l'expérience technique partagée. L'objectif général est d'optimiser l'utilisation des ressources et d'améliorer le management de la qualité dans chaque laboratoire, conformément aux normes internationales. La longue expérience acquise avec le Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) constitue un atout pour la coordination du Réseau. Le Réseau OCCL a établi des contacts étroits avec la Commission Européenne, le CCR et le Comité Européen de Normalisation (CEN). En 2014, les OCCL, le CCR et le CEN ont élaboré une approche commune pour valider les méthodes analytiques développées par des laboratoires individuels.

### Contrôle de la qualité des cosmétiques : études de surveillance du marché (MSS)

■ Les cosmétiques peuvent contenir de nombreux métaux à l'état de traces. La présence de certains métaux est techniquement inévitable. Cependant, la présence d'antimoine, de cadmium, de chrome, de plomb, de mercure ou de nickel peut donner lieu à des problèmes de santé. Pour étudier les quantités de métaux présentes dans les cosmétiques, plusieurs pays ont recueilli des échantillons de maquillage (fond de teint, fard à paupières, eye-liner, brillant à lèvres, etc.). Les résultats de cette MSS, partagés entre les autorités, peuvent servir à établir des valeurs de référence communes.

■ La qualité des produits cosmétiques conçus pour être adaptés aux enfants a été contrôlée dans une MSS achevée en 2014. La conformité aux réglementations européennes ou nationales de plusieurs shampoings, pommades, produits de maquillage, lotions pour le bain et autres types de produits a été contrôlée. Plus d'un tiers des échantillons ont été jugés non conformes ; plusieurs contenaient même des quantités non négligeables de nitrosamines, de colorants interdits ou de plomb.

### Programme d'essais d'aptitude

■ Pour vérifier la performance des laboratoires et veiller à ce que les résultats d'essai soient comparables en Europe, des essais d'aptitude (PTS) sont réalisés. En 2014, le programme d'étude comprenait un essai du formaldéhyde dans les produits cosmétiques contenant des agents de conservation libérateurs de formaldéhyde. Les OCCL de 12 pays européens ont participé à l'étude. Une autre étude – impliquant elle aussi 12 pays – a porté sur les quantités de filtres ultraviolets dans les crèmes solaires.

### Tatouages et maquillages permanents

■ Pour mettre en œuvre les recommandations de la Résolution AP (2008) 1 du Conseil de l'Europe sur les tatouages et les maquillages permanents, des exigences de sécurité et de documentation relatives aux tatouages et aux maquillages permanents sont en cours de préparation. Elles seront compilées dans un document qui devrait être finalisé et publié en 2015, parallèlement aux nouvelles réglementations européennes sur les tatouages et les maquillages permanents en cours d'élaboration par le réseau européen pour la sécurité des consommateurs, sous-groupe sur les tatouages (méthodes d'analyse pour le contrôle des cosmétiques) ; plusieurs délégations du P-SC-COS prennent part à ce processus.

### Matériaux ou objets pour contact alimentaire

■ Le Comité d'experts P-SC-EMB continue de passer en revue les résolutions existantes et les documents techniques élaborés dans le cadre de l'Accord partiel du Conseil de l'Europe dans le domaine social et de la santé publique (dissous le 31 décembre 2008). Ce travail, réparti entre plusieurs rapporteurs chargés de préparer des projets de dispositions sur des matériaux comme le liège, les résines échangeuses d'ions ou le papier et le carton, se poursuivra en 2015.

## Publications, bases de données, internet

■ Un guide pratique intitulé « *Metals and alloys used in food contact materials and articles* », a été publié en 2013, et sa version française (« *Métaux et alliages constitutifs des matériaux et objets pour contact alimentaire* ») en 2014. Ce Guide, destiné aux fabricants et aux autorités réglementaires, définit les exigences de qualité applicables aux matériaux comme le papier d'aluminium, les ustensiles de cuisine, les machines à café, etc. pour lesquels il n'existe aucune réglementation spécifique de l'UE. Les États membres du Conseil de l'Europe ont convenu de limites de libération spécifique (LMS) pour les ions métalliques libérés par les matériaux en contact avec les denrées alimentaires et transférés aux aliments par les emballages ou récipients.



## Événements

■ En avril, l'EDQM a organisé le 3<sup>e</sup> Séminaire OCCL sur la protection contre le soleil. La réunion, organisée par l'Autorité nationale portugaise des médicaments et des produits de santé (Infarmed), a réuni des participants et des experts de 8 pays. Un fournisseur d'équipements a été invité à présenter les essais de contrôle du facteur de protection solaire (FPS) et à répondre aux questions techniques. Les participants ont également pu profiter d'une formation pratique sur les techniques d'application et partager les expériences acquises avec les techniques récemment développées.

■ En novembre, l'EDQM et les autorités slovènes de santé ont conjointement organisé un symposium sur la « Sécurité des métaux et alliages utilisés dans les matériaux en contact avec des aliments ». Les participants, en provenance de 22 pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Sud, représentaient des autorités nationales, des laboratoires de contrôle, des industriels, des sociétés de conseil, des détaillants et des associations de consommateurs, ainsi que le Centre commun de recherche (CCR) de la Commission Européenne et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

■ Le programme comprenait un aperçu de la réglementation et des recommandations européennes applicables aux emballages alimentaires et aux ustensiles sur le marché, et les délégués ont eu l'occasion de discuter des meilleures pratiques en matière de sécurité des produits et de contrôle de conformité. L'harmonisation européenne en cours vise à remédier aux disparités toujours grandes entre les réglementations nationales en Europe. Des mesures transitoires ont été recommandées aux autorités nationales de sécurité alimentaire.

■ Lors de la réunion, le guide pratique de l'EDQM à l'usage des fabricants et des autorités réglementaires a été présenté, ainsi que ses travaux dans le domaine.



# Liste des comités coordonnés par l'EDQM

---

## La Commission européenne de Pharmacopée

---

■ la Commission a été créée en 1964 en application de la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne*. Suite à la ratification de la Convention par l'Ukraine en décembre 2012, elle se compose désormais de 38 membres, tous signataires de la Convention (37 États et l'Union européenne). Les 27 observateurs, originaires du monde entier, démontrent l'importance des travaux de la Commission au niveau international. La Commission décide du programme de travail et adopte les normes relatives à la qualité des médicaments et de leurs composants applicables sur les territoires des États membres. Dix-neuf groupes d'experts permanents et 54 groupes de travail « *ad hoc* » mis en place par la Commission mènent à bien le programme de travail de la Ph. Eur. À la fin de l'année 2014, 2267 normes qualité et 349 textes généraux, comprenant notamment des méthodes d'analyse, avaient ainsi été élaborés, adoptés et mis en application. L'actualisation continue de ces textes permet de les maintenir à jour des progrès scientifiques et techniques en matière de production et de contrôle qualité. La Ph. Eur., actuellement publiée dans sa 8<sup>ème</sup> Édition, joue un rôle essentiel pour la protection de la santé publique. Devenue la référence dans le secteur, elle s'adresse aux professionnels de la santé qui travaillent dans le domaine des médicaments.

## Comité directeur du programme de standardisation biologique

---

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

## Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments, comités consultatifs

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ▶ Comité d'experts sur la classification légale des médicaments en matière de leur délivrance (CD-P-PH/PHO).

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

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

■ Le CD-P-SC est responsable de la gestion du programme de travail et de la prise de décisions dans les domaines des cosmétiques et de l'emballage alimentaire. Les autorités de santé des 37 pays européens signataires la *Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne* et l'Union Européenne sont représentées au sein du CD-P-SC et de ses organes subordonnés. Des États observateurs participent également au programme de travail.

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

- ▶ le Comité d'Experts sur les emballages alimentaires (P-SC-EMB), qui dispose de groupes de travail consacrés aux essais de migration des métaux et alliages, aux papiers et cartons, et aux encres d'imprimerie).
- ▶ le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS), qui étudie les questions relatives à la qualité et l'innocuité des produits. Un document d'orientation a été élaboré à l'intention des évaluateurs de la sécurité et des fabricants pour éviter l'utilisation d'ingrédients cosmétiques potentiellement dangereux.

■ Le P-SC-COS interagit avec le Réseau des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL). L'EDQM coordonne les travaux du Réseau OCCL, qui se concentrent sur le management de la qualité, les méthodes d'analyse et la reconnaissance mutuelle. Les OCCL mettent en application les réglementations nationales et européennes sur les produits cosmétiques. Des essais d'aptitude et des études de surveillance du marché sont organisés dans le but d'améliorer la qualité des produits cosmétiques sur le marché. Des approches communes en matière de contrôle sont développées en étroite collaboration avec la Commission Européenne (CE) et le Centre commun de recherche (CCR).

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

# Glossaire

3R	<i>Replacement, Reduction, Refinement</i> , approche de réduction des essais sur animaux
AFNOR	Association française de normalisation
AGES	Österreichische Agentur für <i>Gesundheit und Ernährungssicherheit</i> , Agence du médicament autrichienne
AMC	Audits mutuels conjoints
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMM	Autorisation de mise sur le marché
API	<i>Active pharmaceutical ingredient</i> , substance active
B-AMC	Audits mutuels conjoints dans le domaine du sang
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPP	Bonnes Pratiques Pharmaceutiques
BPPh	Bonnes Pratiques de Pharmacopée
B-PTS	Essais d'aptitude (PTS) dans le domaine du sang
B-VMC	Visites mutuelles conjointes dans le domaine du sang
CAP	<i>Centrally Authorised Products</i> , produits autorisés par voie centralisée
CCMHP	Chromatographie sur couche mince haute performance
CCR	Centre commun de recherche (UE)
CdE	Conseil de l'Europe
CD-P-PH	Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (Conseil de l'Europe)
CD-P-PH	Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CdE)
CD-P-SC	Comité de protection sanitaire du consommateur (CdE)
CD-P-TO	Comité européen sur la transplantation d'organes (CdE)
CD-P-TS	Comité européen sur la transfusion sanguine (Conseil de l'Europe)
CEP	Certificat de conformité délivré par la Ph. Eur.
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for human use (EMA)</i> , Comité des médicaments à usage humain
ChP	Pharmacopée chinoise
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
DG Sanco	Direction générale Santé et Consommation de la Commission Européenne
ECBS	Comité d'experts de la standardisation biologique de l'OMS
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé
EEE	Espace économique européen
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Agence européenne des médicaments
ER	Étalon de référence
FDA	Food and Drug Administration (USA)
GDP	Groupe de discussion des pharmacopées
GEON	<i>General European Network of Official Medicines Control Laboratories</i> , Réseau général européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments
ICH	International Conference on Harmonisation
IDMP	<i>Identification of medicinal products</i> , système harmonisé d'identification des médicaments
IPA	Indian Pharmaceutical Association
MIV	Médicaments immunologiques vétérinaires
MQ	Management de la qualité
MSS	<i>Market Surveillance studies</i> , études de surveillance du marché
MSSIP	Études de surveillance du marché sur des produits illégaux
NIFDC	<i>National Institute for Food and Drug Control</i> (Chine)

OCABR	<i>Official control authority batch release</i> , libération officielle des lots par les autorités de contrôle
OCCL	Laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques
OMCL	<i>Official Medicines Control Laboratory</i> , laboratoire officiel de contrôle des médicaments
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAT	<i>Process Analytical Technology</i> , contrôle analytique des procédés
PBR	Préparation biologique de référence
PDC	Produits autorisés par voie décentralisée
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PMS	<i>Post-marketing studies</i> , programme de surveillance post-mise sur le marché
PRM	Produits autorisés par reconnaissance mutuelle
PSB	Programme de Standardisation biologique
PTS	<i>Proficiency Testing Studies</i> , essais d'aptitude
Q3D	Code désignant la ligne directrice de l'ICH sur les impuretés élémentaires
QbD	<i>Quality by Design</i> , qualité intégrée à la conception
QbD	<i>Qualité by Design</i> , qualité intégrée à la conception
QWP	<i>Quality Working Party</i> , groupe de travail « Qualité » mixte (CHMP/CVMP) de l'EMA
SCR	Substance chimique de référence
SCRI	Substance chimique de référence internationale
SM	Spectrométrie de masse
Swissmedic	Agence du médicament suisse
TEMP	Tomographie à émission de positons
TEP	Tomographie à émission de monophotonique
TGA	<i>Therapeutics and Goods Administration</i> (Australie)
THPO	Traite d'êtres humains aux fins de prélèvement d'organes
TOH	Trafic d'organes humains (aux fins de transplantation)
UE	Union Européenne
UHPLC-MS	<i>Ultra High Performance Liquid Chromatography – Mass Spectrometry</i>
USP	<i>United States Pharmacopoeia</i>
VBRN	<i>Veterinary Batch Release Network</i> , Réseau pour la libération des lots de médicaments vétérinaires
VMC	Visites mutuelles conjointes

Cette publication passe en revue les travaux menés au cours de l'année 2014 par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, et souligne les résultats obtenus.

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

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Sur ses 47 États membres, 28 sont aussi membres de l'Union européenne. Tous les États membres du Conseil de l'Europe ont signé la Convention européenne des droits de l'homme, un traité visant à protéger les droits de l'homme, la démocratie et l'État de droit. La Cour européenne des droits de l'homme contrôle la mise en œuvre de la Convention dans les États membres.