



Direction Européenne de la
Qualité du Médicament & Soins de Santé



Avant-propos



Au cours de l'année 2010, la DEQM a concentré la plus grande partie de ses efforts à l'établissement de normes de pharmacopée régissant la qualité des médicaments – et des étalons nécessaires à la mise en œuvre de ces normes – afin de maintenir la Pharmacopée Européenne à jour.

Le Dr Marianne Ek, de l'Agence Suédoise du Médicament, a pris la succession du Prof. Dr. Hendrik de Jong à la Présidence de la Commission européenne de Pharmacopée en juin 2010, et en juillet 2010 est parue la 7^e Édition de la Pharmacopée Européenne – entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2011. A la grande satisfaction des utilisateurs, la version électronique sur DVD a été à cette occasion remplacée par une clé USB, davantage en phase avec les techniques actuelles et plus conviviale. La publication de la 7^e Édition a par ailleurs été marquée par la tenue à Prague d'une conférence internationale sur la qualité des médicaments, qui a permis à tous les acteurs concernés de débattre des mesures et évolutions à envisager afin que la Pharmacopée Européenne reste à même d'assumer sa mission de protection de la santé publique. Le nouveau Présidium de la Commission européenne de Pharmacopée, qui se compose de la Présidente et de deux Vice-présidents – le Prof. Dr. Jos Hoogmartens (Belgique) et Mme An Lé (France) – a défini les axes de travail prioritaires pour les trois années à venir et pris un engagement très clair en faveur du renforcement de l'harmonisation internationale et de la prise en compte des exigences liées à la nouvelle législation environnementale dans les travaux de la Commission européenne de Pharmacopée. Cette prise en compte impliquera la révision d'un certain nombre de monographies dans les années à venir, pour éviter l'emploi en routine, dans les contrôles qualité, de substances classées par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) comme « extrêmement préoccupantes ». Lors de sa session de novembre 2010, la Commission européenne de Pharmacopée a aussi procédé à la nomination, pour un mandat de 3 ans, des présidents, experts et spécialistes qui contribuent aux travaux des quelque 60 groupes d'experts et groupes de travail actuellement actifs de la Pharmacopée Européenne. Ainsi la Pharmacopée se trouve-t-elle, nous en sommes convaincus, préparée à affronter les enjeux à venir, et à se maintenir au rang de référence mondiale afin d'assurer la qualité des médicaments.

Au niveau international, la coopération avec la Pharmacopée Japonaise (JP) et l'United States Pharmacopeia (USP) s'est poursuivie dans le cadre du Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP), initiative informelle qui vise à l'harmonisation internationale des exigences de pharmacopée. Depuis sa création en 1990, le GDP se réunissait traditionnellement deux fois par an en parallèle de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Cependant, suite à la décision prise par le Comité Directeur de l'ICH de ne pas prolonger, sous sa forme actuelle, le mandat du groupe ICH Q4B chargé d'évaluer l'interchangeabilité réglementaire des textes de pharmacopée harmonisés, le Comité Directeur de l'ICH a exprimé sa gratitude au GDP pour le travail accompli sur la voie de l'harmonisation des pharmacopées. A partir de 2011, les trois Pharmacopées organiseront les rencontres du GDP indépendamment de l'ICH, et la première de ces rencontres, consacrée à la

2 ▶ Avant-propos

5 ▶ LA DEQM EN BREF : valeurs, objectifs, activités

7 ▶ 1. ACTIVITÉS

7 ▶ 1.1 La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.)

11 ▶ 1.2 Étalons de référence

13 ▶ 1.3 Activités du laboratoire

14 ▶ 1.4 Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne

16 ▶ 1.5 Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

21 ▶ 1.6 Transfusion sanguine et transplantation d'organes

22 ▶ 1.7 Réseau pharmaceutique

24 ▶ 1.8 Cosmétiques, emballages alimentaires et pharmaceutiques

25 ▶ 2. ACTIVITÉS DE SOUTIEN


25 ▶ 2.1 Systèmes de management de la qualité et de l'environnement

26 ▶ 2.2 Activités liées aux technologies de l'information et aux publications

27 ▶ 2.3 Communication, événements marquants

29 ▶ 2.4 Collaboration internationale

30 ▶ Liste des comités de la DEQM



discussion des ajustements à apporter aux procédures de travail pour optimiser les résultats, se déroulera au cours de l'été 2011. Le projet pilote de coopération bilatérale mis en place en 2008 avec l'USP pour l'harmonisation prospective des monographies de substances actives a déjà produit des résultats tangibles, puisque les deux premières monographies qui en sont issues ont été adoptées en 2010 par la Commission européenne de Pharmacopée.

La rationalisation de la procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne, instituée en 2008, a permis à la DEQM de réduire encore les délais de traitement des nouveaux dossiers et des demandes de révision, qui sont désormais conformes aux calendriers établis. À partir de 2011, des statistiques mensuelles sur les activités de la Certification et les inspections associées seront publiées sur le site internet de la DEQM.

Le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), que coordonne la DEQM, a adopté lors de son assemblée annuelle un guide technique relatif à la surveillance de la qualité des stocks constitués de médicaments. Alors même que les autorités nationales compétentes réfléchissent de plus en plus aux moyens de se préparer au mieux à des situations de pandémie, ce document fournit des lignes directrices sur les différents aspects de la contribution que peuvent apporter les OMCL, individuellement ou à travers leur réseau, pour aider à la prise de décisions et à la transparence des résultats relatifs aux stocks de médicaments. Le réseau des OMCL a également poursuivi sa réflexion sur la meilleure façon de contribuer au monitoring de la qualité des substances actives et à la lutte contre les médicaments illégaux ou de contrefaçon.

Dans le domaine de la transfusion sanguine et de la transplantation d'organes, de nouvelles recommandations ont été élaborées pour assurer la qualité des matériels et pratiques, parallèlement à la révision et à la mise à jour du « Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins » et du « Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité de la transplantation d'organes, tissus et cellules », prêts pour publication depuis début 2011.

La DEQM a aussi apporté sa contribution à la lutte menée à l'échelle mondiale contre la contrefaçon de produits médicaux, en poursuivant l'organisation de formations intersectorielles à l'intention des fonctionnaires nationaux. En 2010, pour la première fois, des représentants de gouvernements non européens ont participé à ces formations. La présidence suisse du Conseil de l'Europe a par ailleurs été pour la DEQM l'occasion de co-organiser avec Swissmedic, l'agence suisse des produits thérapeutiques, et la Direction générale des droits de l'homme et des affaires juridiques du Conseil de l'Europe une conférence internationale sur la mise en œuvre pratique de la convention MEDICRIME. Cette Convention internationale sur la lutte contre la contrefaçon des produits médicaux et les activités assimilées comportant un risque de santé publique a été adoptée en décembre 2010 par le Comité des Ministres – organe dirigeant du Conseil de l'Europe – et sera ouverte à tous les pays du monde. La DEQM s'est, pour sa part, engagée dans plusieurs initiatives concrètes de lutte contre la contrefaçon, notamment le développement d'un système de traçabilité des médicaments ; avec le développement d'un pilote, ce projet est passé à une phase supérieure et, dans le courant du second semestre 2011, tous les acteurs concernés en Europe seront

invités à apporter leurs contributions et commentaires. Quant aux « nouvelles » activités transférées du Conseil de l'Europe en 2009, dans le domaine des cosmétiques et celui des matériaux pour contact alimentaire, leur intégration aux activités de la DEQM s'est déroulée de façon harmonieuse.

L'année 2010 a également été, pour la DEQM, une année de renforcement de son action en matière de collaboration internationale. En mai 2010, elle s'est vu confier par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la responsabilité de l'établissement, la production et la distribution des Substances Chimiques de Référence Internationales (SCRI), nécessaires pour l'application des monographies de la Pharmacopée Internationale qu'élabore l'OMS. La décision prise par l'OMS de confier à la DEQM cette importante activité témoigne de la réputation internationale dont jouit la DEQM dans ce domaine. La DEQM a par ailleurs signé, avec le « National Institute for Food and Drug Safety (NIFDS) » de Corée et le « National Institute for Food and Drug Control (NIFDC) » de la République populaire de Chine, des protocoles d'accord qui permettront le renforcement de la collaboration entre organisations chargées de protéger la santé publique.

La modernisation de l'infrastructure et des systèmes informatiques de la DEQM a réalisé des progrès marquants avec le déploiement de la première partie d'un système de gestion intégrée (ERP) et la migration vers un système de gestion électronique des documents et archives (EDRMS). Le développement d'un système de gestion des informations de laboratoire (LIMS) a été finalisé, et il sera pleinement opérationnel courant 2011. Grâce à ces trois projets informatiques majeurs, la DEQM sera armée, techniquement, pour affronter les enjeux qui l'attendent.

Enfin, la DEQM est fière que l'audit ISO 9001 effectué en novembre 2010 par l'Afnor – l'organisme français de normalisation – ait confirmé la certification ISO 9001 de ses activités dans le domaine de la certification de conformité (évaluation et inspection), et étendu le certificat aux activités en rapport avec les études de surveillance du marché (MSS) portant sur les médicaments autorisés par la voie centralisée (CAP) et par la voie nationale, avec les procédures de reconnaissance mutuelle (MRP) et d'autorisation décentralisée (DCP), et avec la libération officielle des lots de produits immunologiques (vaccins) et de produits sanguins humains (procédure OCABR).

L'année 2010, dans son ensemble, aura été pour la DEQM une année riche de défis, mais aussi de succès. Ces succès, obtenus grâce à l'enthousiasme et au dévouement du personnel de la DEQM, n'auraient cependant jamais été possibles sans les nombreux experts délégués par les 36 États signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, auxquels je veux ici saisir l'occasion d'exprimer notre immense gratitude. Leur expertise, leur dévouement et leur soutien sont essentiels aux travaux de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses Groupes d'Experts et Groupes de Travail, ainsi que des Comités et Groupes d'Experts qui œuvrent dans les domaines de la transfusion sanguine, de la transplantation d'organes, des produits et pratiques pharmaceutiques, de la protection des consommateurs, du réseau OMCL, et des évaluations/inspections conduites dans le cadre de la Certification.

Susanne Keitel
Directrice



LA DEQM EN BREF : valeurs, objectifs, activités

■ La Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM) : 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 démocratique et juridique commun, en veillant au respect de valeurs fondamentales : les droits de l'homme, la démocratie et la prééminence du droit.

Droits de l'homme... Démocratie... Etat de droit

Fondements d'une société tolérante et civilisée, ces valeurs sont indispensables à la stabilité, à la croissance économique et à la cohésion sociale du continent. Elles nous guident dans la recherche de solutions communes aux principaux problèmes : terrorisme, criminalité organisée et corruption, cybercriminalité, bioéthique et clonage, racisme et préjugés, violences à l'égard des femmes et des enfants, et traite des êtres humains. La coopération de tous les Etats membres est le seul moyen de régler les grandes questions de notre temps.

Objectifs du Conseil de l'Europe

- Défendre les droits de l'homme, la démocratie pluraliste et la prééminence du droit.
- Favoriser la prise de conscience et la mise en valeur de l'identité culturelle de l'Europe et de sa diversité.
- Rechercher des solutions communes aux problèmes de nos sociétés.
- Développer la stabilité démocratique en Europe en soutenant les réformes politiques, législatives et constitutionnelles.

■ Les missions de la EDQM

La mission de la DEQM 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 par :

- l'établissement et la mise à disposition de 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,
- la garantie de l'application de ces normes officielles aux substances utilisées pour la fabrication des médicaments,
- la coordination d'un réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments, pour établir des coopérations et des partages de compétences entre les états membres et optimiser l'utilisation des ressources disponibles,

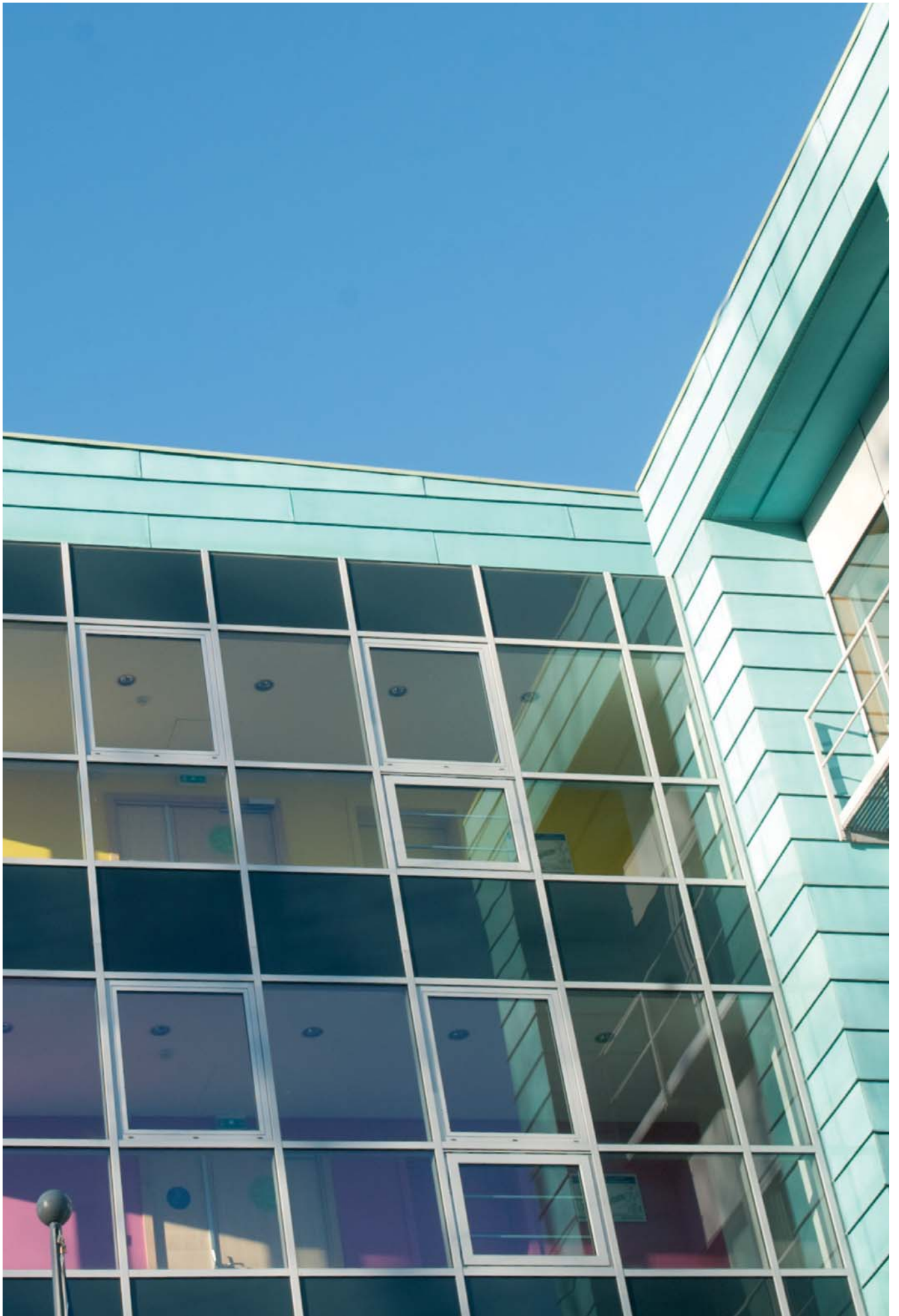
- l'établissement de normes de qualité et la promotion de pratiques éthiques concernant :
 - la collecte, la préparation, la conservation et l'utilisation des composants sanguins, en relation avec la médecine transfusionnelle,
 - la transplantation d'organes, tissus et cellules,
- la collaboration avec des organisations nationales et internationales dans la perspective d'éliminer les médicaments et produits médicaux illégaux et contrefaits,
- la définition de politiques et d'approches modèles visant à une utilisation sûre des médicaments en Europe, via notamment des lignes directrices relatives au suivi pharmaceutique,
- l'établissement de normes et la coordination des contrôles en matière de produits cosmétiques et d'emballages alimentaires.



La Direction de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM)

La DEQM, dont les origines remontent à 1964, est devenue, au fil du temps, une direction administrative du Conseil de l'Europe. En 2010 la DEQM compte 200 employés à temps plein et est structurée en 9 entités administratives.

Elle a été mise en place en vertu de l'article 9 de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, signée par 8 États membres du Conseil de l'Europe en 1964 en vue de créer une Pharmacopée commune européenne. D'abord connue pendant de nombreuses années sous le nom de « Secrétariat de la Pharmacopée Européenne », cette entité administrative du Conseil de l'Europe a vu son appellation évoluer pour traduire au plus près les missions qui lui ont été progressivement confiées.



1. ACTIVITÉS

1.1 La Pharmacopée Européenne

Objet

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle de la qualité des médicaments dans les états signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne. Composée d'un ensemble de normes officielles, elle constitue la base scientifique et juridique du contrôle qualité associé au développement, à la production et à la mise sur le marché des médicaments.

Ces normes définissent les critères de qualité et les essais applicables aux médicaments, aux matières premières utilisées pour leur production, et aux intermédiaires de synthèse. Tous les producteurs de médicaments et/ou substances pour usage pharmaceutique sont donc tenus de les appliquer pour pouvoir commercialiser leurs produits dans les pays signataires de la Convention.

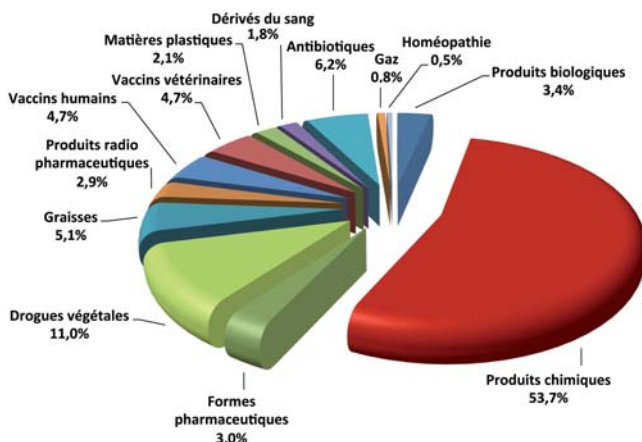
Une référence officielle au service de la santé publique

Les normes qualité de la Ph. Eur. font non seulement partie des exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, elles sont aussi juridiquement contraignantes pendant tout le cycle de vie d'un médicament. Elles garantissent l'accès à des médicaments de même qualité à travers toute l'Europe.

Une large ouverture pour couvrir l'ensemble des questions de santé publique

La Ph. Eur. compte 2161 monographies – dont des monographies générales qui s'appliquent à des groupes d'ingrédients ou des formes pharmaceutiques – ainsi que 333 méthodes générales d'analyse. Comme le montre le diagramme ci-dessous, le champ des substances couvertes va bien au-delà des médicaments «classiques» obtenus par synthèse chimique.

Couverture des monographies de la Ph. Eur.



Des normes adoptées et appliquées officiellement dans tous les États membres

Toutes les normes de la Ph. Eur. sont adoptées par consensus par la Commission européenne de Pharmacopée, constituée de délégués des 36 États membres. Ces normes, après adoption,

deviennent d'application obligatoire, à la même date, dans tous les États signataires de la Convention.

Les Observateurs auprès de la Commission, qui sont au nombre de 23 et représentent tous les continents (l'Algérie, l'Australie, le Brésil, le Canada, la Syrie, les États-Unis en font par exemple partie), peuvent participer aux délibérations de la Commission ainsi qu'aux travaux de ses Groupes d'Experts et Groupes de Travail.

Des normes qualité élaborées et révisées en continu

Le maintien à jour de la Ph. Eur. est assuré par le Service de la Pharmacopée Européenne (SPE), au sein duquel des agents scientifiques assurent le Secrétariat des Groupes d'Experts et Groupes de Travail chargés d'élaborer les textes de la Ph. Eur. (plus de 60 groupes comptant plus de 800 experts de toute l'Europe).

Le SPE compte également des traducteurs, qui assurent la traduction de la Ph. Eur. en anglais et en français, les deux langues officielles du Conseil de l'Europe. La Ph. Eur. est également traduite en espagnol en collaboration avec les autorités espagnoles. Sa traduction vers d'autres langues nationales de pays signataires de la Convention (allemand, hongrois ou polonais par exemple) est effectuée sous la responsabilité de chaque pays concerné.

Régulièrement, de nouveaux textes sont élaborés et des textes existants sont réexaminés et révisés pour que la Ph. Eur. reste à la pointe des connaissances en reflétant :

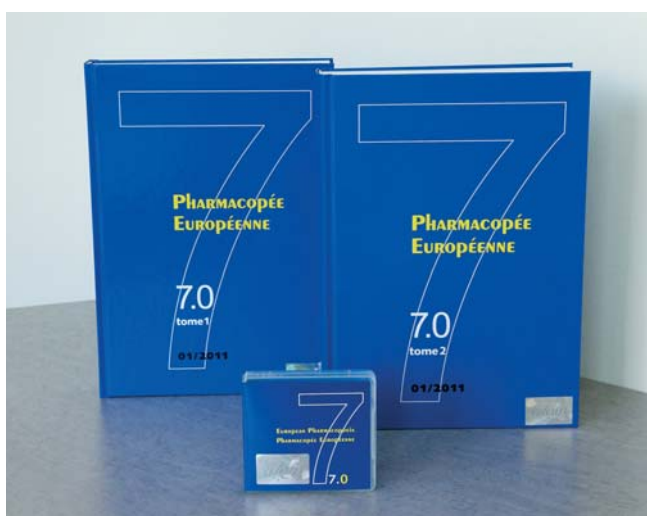
- l'évolution de l'environnement réglementaire, par ex. notes explicatives, ICH Q8/Q9/Q10/Q11, REACH,
- les progrès scientifiques/ techniques, par ex. CL rapide, PIR, PAT, molécules nouvelles, thérapies nouvelles (cellulaires),
- la demande croissante de génériques et biosimilaires, par ex. nouvelles sources,
- l'évolution des modes de fabrication et mondialisation, par ex. fabrication en continu, voies de synthèse modifiées,
- les risques nouveaux pour la santé publique, par ex. impuretés génotoxiques, EST, contamination / falsification (héparines).

Un nouveau Présidium, élu pour trois ans

En mars 2010, la Commission a élu à sa présidence le Dr Marianne Ek, pour un mandat allant jusqu'à juin 2013. Le Dr Marianne Ek est à la tête de la Commission suédoise de Pharmacopée et directrice adjointe du laboratoire de l'Agence suédoise du Médicament située à Uppsala, Suède. Elle est la 16^e à assurer la présidence de la Commission depuis 1964, et succède au Prof. Dr. Hendrik de Jong qui présidait la Commission depuis juin 2007. Conformément à la procédure en vigueur, la Commission a ensuite procédé, en juin 2010, à l'élection de deux nouveaux vice-présidents : le Prof. Dr. Jos Hoogmartens (Belgique) et Mme An Lé (France). Le Présidium ainsi formé aidera la Commission à définir les axes de travail et les objectifs prioritaires pour les trois années à venir.

Et un nouveau mandat de trois ans pour les groupes d'experts et leurs présidents

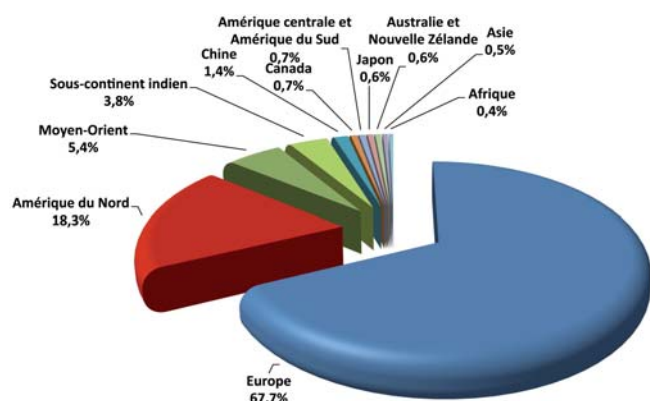
Dans la suite de l'élection de la Présidente et des Vice-présidents, la Commission a, lors de sa session de novembre, procédé à une nouvelle nomination des Groupes d'Experts et Groupes de Travail, pour une durée de trois ans. Ces groupes, dont les activités couvrent les principales disciplines scientifiques en rapport avec le contrôle qualité des médicaments et de leurs constituants, sont composés d'experts à la pointe des connaissances scientifiques et techniques dans leur discipline, issus de différents horizons : autorités réglementaires – notamment laboratoires officiels de contrôle des médicaments –, industrie pharmaceutique et chimique, universités, instituts de recherche.



La publication d'une nouvelle édition de la Pharmacopée Européenne

La 7^e Édition de la Pharmacopée Européenne a été publiée en juillet 2010 et est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2011. Elle est disponible, en anglais et en français, sous trois formats : ouvrage papier, version en ligne et clé USB (avec les mêmes fonctionnalités que la version en ligne).

Abonnements à la Ph. Eur. en 2010 par zone géographique



La traduction en espagnol de la Ph. Eur. couvre désormais l'intégralité de la 6^e Édition et est accessible aux abonnés de l'actuelle version en ligne. La plupart des textes traduits (jusqu'au supplément 6.5) ont été approuvés par l'autorité nationale compétente, l'AEMPS (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*). La traduction de la 7^e édition est en cours.

L'harmonisation internationale - Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP)

La mondialisation et l'expansion du commerce international dans le domaine du médicament renforcent la nécessité de développer des normes qualité ayant une portée mondiale. Ces normes sont un instrument vital pour l'autorisation de mise sur le marché, la surveillance du marché, la libre circulation et le libre-échange des médicaments d'un pays à l'autre, d'où l'importance et la difficulté que représente le processus d'harmonisation des trois principales Pharmacopées du monde, les Pharmacopées Européenne (Ph. Eur.), Japonaise (JP) et Américaine (USP). Dans le cadre de ce processus, la Ph. Eur. est représentée par la DEQM. Tous les groupes d'experts concernés sont mis à contribution.

Le **Groupe de Discussion des Pharmacopées (GDP)**, après examen des propositions émanant des associations nationales de fabricants de produits pharmaceutiques et d'excipients, sélectionne les méthodes générales d'analyse et les monographies d'excipients à inscrire à son programme de travail. Chaque Pharmacopée est responsable de certains projets d'harmonisation internationale.

A l'heure actuelle, 27 chapitres généraux (sur 35) et 41 monographies d'excipients (sur 62) ont ainsi été harmonisés, et 9 des 10 chapitres généraux identifiés par le *guideline* ICH Q6A sont harmonisés.

Parmi les textes signés en 2010 dans le cadre de l'harmonisation figurent les chapitres généraux *Uniformité des préparations unidoses* et *Dissolution*, ainsi que des corrections apportées au chapitre *Électrophorèse capillaire* déjà harmonisé. La signature d'une version révisée du chapitre *Uniformité des préparations unidoses* a résolu le problème que posait la non-acceptation par la *Food and Drug Administration* américaine de la condition dérogatoire (écart type de 2%) prévue pour l'application du nouvel essai d'uniformité dans le chapitre harmonisé.

Pour les excipients, les textes signés en 2010 comprennent la monographie *Crospovidone* (nouvelle harmonisation) ainsi que des révisions des monographies *Parahydroxybenzoate de butyle*, *Lactose anhydre*, *Acétate phtalate de cellulose*, *Acide citrique anhydre*, *Acide citrique monohydraté*. Ces trois dernières révisions sont le résultat du réexamen effectué par le GDP des monographies d'excipients déjà harmonisées, afin d'aller plus loin dans l'harmonisation.

Suite à une réunion entre experts des trois régions, le chapitre général sur les techniques chromatographiques a été officiellement inscrit au programme de travail du GDP. La Ph. Eur. est par ailleurs, de même que ses organisations sœurs, observateur auprès du groupe d'experts ICH Q3D, qui travaille sur les impuretés métalliques.



L'harmonisation prospective de monographies de substances actives

L'harmonisation des monographies de substances actives n'étant pas du ressort du GDP, l'idée d'une harmonisation prospective a été lancée à l'initiative de deux fabricants de substances actives, et un projet pilote a été mis en place en 2008 par la Ph. Eur. et l'USP, la JP préférant être tenue régulièrement informée de l'évolution du processus en qualité d'observateur.

Le projet pilote porte sur quatre monographies de substances actives : *Benzoate de rizatriptan* (antimigraineux), *Montélukast sodique* (prophylaxie et traitement chronique de l'asthme), *Célécoxib* (anti-inflammatoire non stéroïdien à structure sulfonamide utilisé dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, de la douleur aiguë, des règles douloureuses et du syndrome prémenstruel), et *Citrate de sildénafil* (traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertension artérielle pulmonaire).

État d'avancement du projet

Les monographies *Benzoate de rizatriptan* et *Montélukast sodique* ont été adoptées par la Commission en 2010. La première a déjà été approuvée également par le comité d'experts concerné de l'USP, la seconde le sera début 2011.

La monographie *Célécoxib* a été publiée dans *Pharmeuropa* 22.4, celle du *Citrate de sildénafil* est à paraître dans *Pharmeuropa* 23.2. Toutes deux ont également été publiées dans *Pharmacopeial Forum*.

Quelques chiffres clés pour 2010

Au cours de ses trois sessions, la Commission européenne de Pharmacopée a adopté :

- **38 monographies portant sur des ingrédients pharmaceutiques, notamment :**
 - 8 monographies de substances actives élaborées en étroite collaboration avec les fabricants concernés, dans le cadre de la procédure P4 (applicable aux substances encore sous brevet) : *Hydrogénosulfate de clopidogrel* (antiplaquettaire), *Phosphate d'oseltamivir* (antiviral), *Atorvastatine calcique* (anticholestérolémiant), *Benzoate de rizatriptan*, *Montélukast sodique*, *Voriconazole* (antifongique), *Candésartan cilexétel* (antagoniste de l'angiotensine II), *Fulvestrant* (anti-œstrogène) ; la monographie du *Sucralose*, un excipient, a également été élaborée par la procédure P4.

- 8 monographies portant sur des médicaments issus de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) : *Écorce d'acanthopanax*, *Racine d'Angelica dahurica*, *Racine d'Angelica pubescens*, *Racine de pastel*, *Racine de Pueraria lobata*, *Racine de Pueraria thomsonii*, *Racine de scutellaria baicalensis*, *Bouton floral de Sophora*.

- **143 monographies révisées**, dont celles de *l'héparine sodique* et de *l'héparine calcique*, qui ont été mises en application rapide au 1^{er} août 2010 et ont ensuite fait l'objet d'une nouvelle révision visant à assurer un contrôle qualité approprié de l'héparine non fractionnée. Le style et la présentation de tous ces textes ont par ailleurs été alignés sur la version la plus récente du Guide de rédaction.

La monographie *Toxine botulinique type A pour préparations injectables* a également fait l'objet d'une révision portant sur l'addition d'un paragraphe où est soulignée l'importance d'utiliser des méthodes alternatives plus satisfaisantes en termes de bien-être animal, s'inscrivant ainsi dans une démarche globale d'incitation des utilisateurs à développer et valider des méthodes alternatives pouvant remplacer les titrages *in vivo*.

- **17 chapitres généraux, dont 6 nouveaux**, notamment :
 - *Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans l'acide méthanesulfonique* (2.5.37). L'élaboration de ce chapitre a été demandée à la suite d'un incident survenu en rapport avec la présence d'une impureté potentiellement génotoxique dans des comprimés de mésilate de nelfinavir, un antirétroviral utilisé dans le traitement du VIH.
 - *Méthanesulfonate de méthyle, d'éthyle et d'isopropyle dans les substances actives* (2.5.38).
 - *Caractérisation des préparations pour nébulisation* (2.9.44), méthode générale élaborée pour répondre aux exigences de la monographie *Préparations pour inhalation* de la Ph. Eur., ainsi que de la note explicative de l'EMA *Note for Guidance: Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products*, concernant le contrôle du débit et de la quantité totale de substance active délivrée, ainsi que l'évaluation aérodynamique des aérosols produits par nébulisation.

Le texte résulte des efforts consacrés au niveau international à l'élaboration d'un nouveau chapitre qui serait publié à la fois dans la Ph. Eur. et dans l'USP. Les méthodes ont été testées dans plusieurs laboratoires industriels et une étude collaborative, planifiée par les membres de l'EPAG (*European Pharmaceutical Aerosol Group*), s'est déroulée en 2006. L'OMCL suédoise a participé à cette étude.

- **Six textes généraux (nouveaux ou révisés), dont quatre équipes techniques :**
 - Guide technique pour l'élaboration des monographies (5^e Édition) ;
 - Guide technique pour l'élaboration des monographies de préparations radiopharmaceutiques ;
 - Guide technique pour l'élaboration des monographies de produits dérivés du plasma ;
 - Guide technique pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de vaccins et médicaments immunologiques à usage vétérinaire.

Ce dernier guide a été adopté par la Commission, par correspondance, en janvier 2010. Il a pour objectif de rendre plus transparentes les interrelations entre les différents textes de la Ph. Eur. (*monographies générales, monographies spécifiques, chapitres généraux, Prescriptions générales*) et apporter des clarifications sur le statut obligatoire / non obligatoire des différentes sections des monographies de produits immunologiques vétérinaires. Il a été élaboré par le Groupe d'Experts de la Ph. Eur. responsable des monographies de vaccins vétérinaires, en étroite collaboration avec l'*Immunologicals Working Party* (IWP) de l'EMA et après consultation de l'*International Federation for Animal Health Europe* (IFAH).

Un programme spécial de révision pour mise en conformité avec le règlement REACH de l'UE

La Commission a par ailleurs approuvé 184 demandes de révision, dont l'une concernant la mise en conformité de 215 monographies au règlement REACH (enregistrement, évaluation, autorisation et restrictions des substances chimiques) de l'UE.

La poursuite des efforts de la Commission en faveur de la réduction des essais sur animaux

Dans le cadre des efforts qu'elle consacre à la réduction des expérimentations animales, la Commission a donné le feu vert à la révision de toutes les monographies de vaccins vétérinaires (soit environ 80 monographies), suite aux travaux conduits dans le cadre VICH (*International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products*). La suppression de l'essai de surdosage sur les vaccins inactivés, suite à l'entrée en vigueur du *guideline 44 (Target Animal Safety)* du VICH, a eu des répercussions sur l'essai d'innocuité du lot sur l'espèce cible (TABST) prescrit dans les monographies de vaccins inactivés. L'essai de surdosage, effectué en cours de développement, était en effet auparavant nécessaire pour définir les critères à appliquer dans le cadre du TABST, essai réalisé pour la libération de chaque lot de vaccin. Si la révision des monographies concernées (suppression systématique du TABST) aboutit, un grand pas aura été fait en matière de protection des animaux, grâce à une réduction significative du nombre d'animaux soumis à l'essai.

Les réalisations dans le domaine de la standardisation biologique

Le Programme de Standardisation Biologique (PSB), initiative conjointe de la DEQM et de la Commission Européenne, poursuit différents objectifs en matière de standardisation des produits biologiques : établissement de préparations biologiques de référence (PBR), développement et validation de nouvelles méthodes d'analyse, validation de méthodes alternatives fondées sur le concept des 3R (**R**emplacem^{ent}, **R**éduction et **R**affinement des essais sur animaux).

À cette fin, des études collaboratives sont organisées avec la participation de tous les partenaires intéressés (notamment les OMCL et les fabricants). Chaque fois que possible, elles sont conduites conjointement avec l'OMS afin d'économiser les ressources des laboratoires participants. Depuis le début du programme, en 1992, 112 projets PSB ont été lancés. En 2010, plusieurs projets ont été poursuivis dans différents domaines :

- vaccins à usage humain : 7 projets
- vaccins à usage vétérinaire : 1 projet
- produits dérivés du plasma : 5 projets
- produits biotechnologiques : 6 projets

Parmi ces projets, 3 sont consacrés à l'établissement de méthodes alternatives pour le remplacement d'essais sur animaux, 3 autres au développement de nouveaux dosages, et 14 à l'établissement de Préparations Biologiques de Référence. Deux projets sont conduits conjointement avec l'OMS.

Dans le domaine des vaccins à usage humain, l'année 2010 a vu la conclusion d'un projet portant sur l'amélioration de la standardisation des méthodes sérologiques utilisées pour l'évaluation clinique des vaccins grippaux dans le cadre de la procédure d'enregistrement annuel instituée par les *guidelines* du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. Ce projet avait été lancé à la demande du groupe de travail sur les produits biologiques (BWP) du CHMP. Les résultats ont été présentés aux comités concernés de l'EMA en 2010, et les suites à donner sont en cours de discussion au sein de l'EMA.

Des efforts considérables ont à nouveau été déployés en 2010 pour appliquer le concept des 3R dans le domaine du contrôle de la qualité des produits biologiques. Ils ont permis de conclure un projet, portant sur le remplacement de l'épreuve directe par une méthode sérologique dans le titrage des vaccins rabiques inactivés à usage vétérinaire. Sur la base des résultats de cette étude, le Groupe d'Experts 15V de la Ph. Eur. a engagé une révision de la monographie pour y incorporer la nouvelle méthode. Cette méthode sérologique utilise elle aussi des animaux, mais en nombre 8 à 10 fois moins élevé que l'épreuve virulente. Elle est, par ailleurs, plus précise et rapide que l'ancienne méthode.

Échanges et discussions avec les autorités nationales de pharmacopée (ANP) membres de la Commission européenne de Pharmacopée

Une fois par an, le Service de la Pharmacopée Européenne organise et préside une rencontre des représentants des ANP des pays signataires de la Convention. En 2010, cette rencontre s'est déroulée à Uppsala, les 10-11 mai. Elle constitue une plate-forme unique d'échange d'informations et de discussion entre les Secrétariats des ANP et la Ph. Eur.

Les sujets suivants ont notamment été discutés :

- les pistes possibles pour optimiser encore le traitement des commentaires reçus sur les projets de textes publiés dans Pharmeuropa, processus dans lequel interviennent les autorités nationales et la DEQM,
- des questions relatives à la nouvelle version du Guide technique pour l'élaboration des monographies,
- les changements systématiques adoptés pour la 7^e Edition de la Pharmacopée Européenne, publiée en juin 2010,
- la mise à disposition de la 7^e Edition sur clé USB (au lieu de DVD),
- le partage de bonnes pratiques en matière d'évaluation des performances, de nomination des présidents et experts des groupes élaborant les textes de la Ph. Eur., et d'élaboration et gestion des formulaires pédiatriques nationaux.



1.2 Étalons de référence

■ Les étalons de référence de la Pharmacopée Européenne

Pourquoi des étalons de référence ?

La plupart des essais et des dosages prescrits dans la Ph. Eur. nécessitent l'emploi d'étalons de référence (c'est-à-dire des échantillons de substances pures et soigneusement étalonnées, destinés au contrôle de la qualité). La production et la distribution de ces étalons constituent donc un volet essentiel des activités de la DEQM pour les utilisateurs de la Ph. Eur.

Substances Chimiques de Référence (SCR)

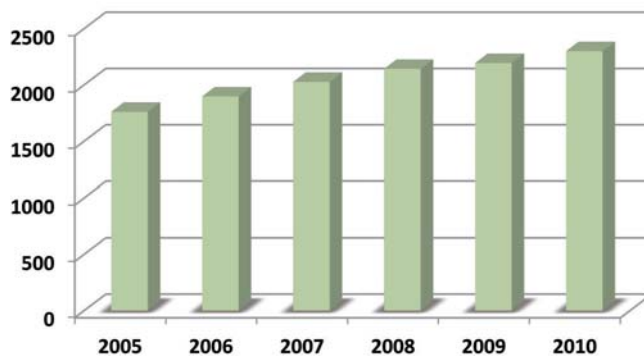
Grâce à la mise en place d'un nouveau processus intégré pour l'établissement des SCR de la Ph. Eur. cet établissement est désormais possible dans les délais requis. Lors de la mise en révision rapide des monographies d'héparines, par exemple, qui a nécessité l'établissement accéléré de 4 nouvelles SCR, celles-ci ont pu être mises à disposition des utilisateurs en temps voulu.

La collection d'étalons

223 SCR, dont 36 étalons de dosage et 48 mélanges, ainsi que 3 étalons de référence végétaux (ERV), ont été établis en 2010 ; 112 nouveaux étalons de référence et 96 lots de remplacement ont été libérés ; 461 lots ont été produits.

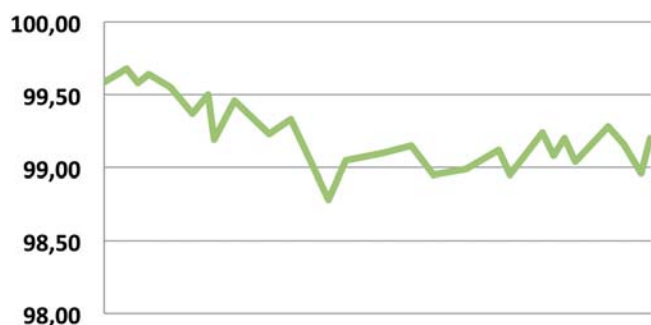
La collection compte désormais 2 300 étalons de référence.

Evolution de la collection des SCR entre 2005-2010



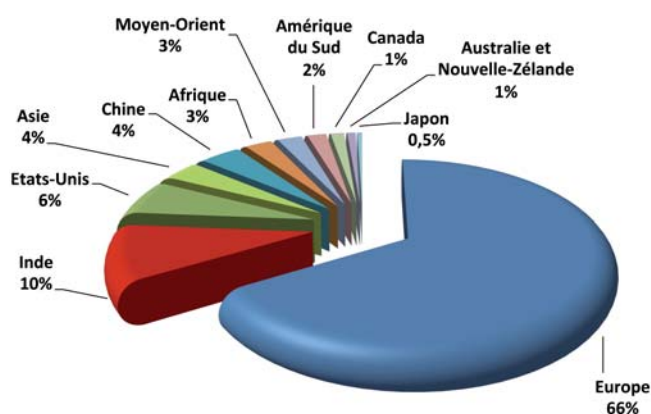
Les SCR font l'objet d'un monitoring régulier pour vérification de leur aptitude à l'emploi ; 473 lots [20,6%] ont ainsi été examinés en 2010. Une planification rigoureuse des activités a permis de réaliser l'objectif visé : garantir à tout moment la disponibilité d'au moins 98 % des étalons de la collection.

Disponibilité de la collection de SCR en 2010



Les étalons de référence de la Ph. Eur. sont de plus en plus largement distribués au-delà des frontières européennes.

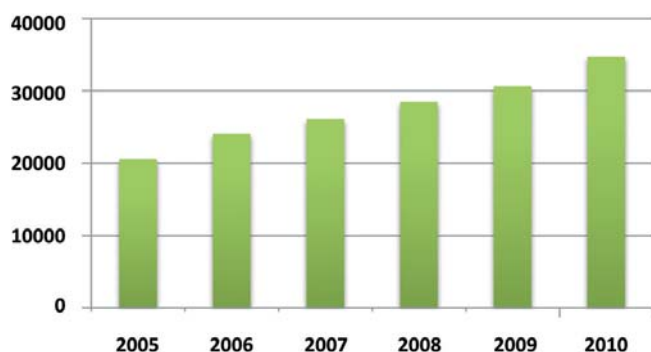
Répartition géographique des commandes/ventes d'étalons de la Ph. Eur.



L'Inde et la Chine occupent une place de plus en plus importante parmi les utilisateurs non-européens des étalons de référence de la Ph. Eur.

La demande globale d'étalons de référence a connu une nouvelle progression en 2010.

Évolution du nombre d'expéditions des SCR entre 2005-2010



Préparations biologiques de référence (PBR)

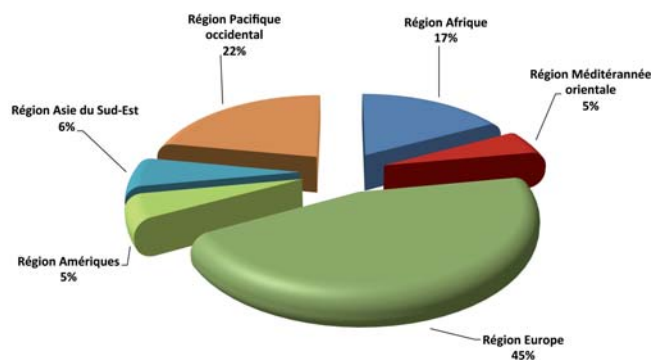
En 2010, les études collaboratives internationales réalisées dans le cadre du Programme de Standardisation Biologique ont conduit à l'adoption de 2 PBR par la Commission européenne de Pharmacopée : le facteur VIII de coagulation humaine PBR (lot 4) et l'héparine de basse masse moléculaire PBR (lots 6, 7 et 8). Le projet d'établissement du vaccin tétanique PBR (lot 3) a été mené à terme et l'adoption de la PBR est prévue début 2011.

■ Les activités conduites par la DEQM pour le compte de l'OMS

Substances Chimiques de Référence Internationales (SCRI)

En 2010, la DEQM s'est vu transférer par l'OMS la responsabilité de l'établissement, du monitoring et de la distribution des SCRI, qui représentent une collection de plus de 200 étalons de référence. Les SCRI sont utilisées dans le monde entier selon les prescriptions de la Pharmacopée Internationale. En 2010, 14 SCRI ont fait l'objet d'un monitoring pour vérification de leur aptitude à l'emploi. La distribution des SCRI a débuté en mai.

Répartition géographique des commandes/ventes de SCRI



Étalons internationaux d'antibiotiques (ISA)

Depuis mai 2006, la DEQM est responsable de l'établissement, du stockage et de la distribution des étalons internationaux d'antibiotiques, tâche jusque-là assumée par le *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC). Les lots auparavant conservés et distribués par le NIBSC sont désormais distribués par la DEQM.

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

En 2010, le 2^e étalon international de vancomycine a été établi, et des travaux ont été engagés pour le remplacement du 2^e étalon international de dihydrostreptomycine.



1.3 Activités du laboratoire

Un objectif constant : améliorer l'organisation interne et l'efficacité

Le Service Laboratoire se compose désormais de deux unités administratives : la Division de Chimie Analytique et la Section Biologie.

En 2010, l'accent a été mis en particulier sur la restructuration organisationnelle de la Division de chimie analytique et la réorganisation des tâches au sein de la Section Biologie.

Une contribution positive aux travaux de la Pharmacopée Européenne

Le processus d'établissement intégré nouvellement mis en place a permis l'adoption des étalons de référence de la Ph. Eur. en temps voulu.

Au cours de l'année 2010, 223 substances chimiques de référence (SCR) ont été établies, ainsi que 3 étalons de référence végétaux (ERV). La demande d'établissement d'étalons de référence pour des impuretés a continué de croître.

Sur l'ensemble des SCR établies en 2010, 48 (soit 21,5%) étaient des mélanges. La plupart de ces SCR ont nécessité des opérations de modification/préparation à partir des substances candidates.

Collaboration au niveau international

Le laboratoire a apporté une contribution active à plusieurs activités menées conjointement par la Ph. Eur. et l'USP :

- l'harmonisation prospective de 4 monographies chimiques élaborées selon la procédure P4, dont deux ont été adoptées par la Commission européenne de Pharmacopée en novembre 2010 ; l'établissement des étalons de référence communs correspondants est en cours ;
- l'établissement d'une SCR commune pour le glucagon, qui a impliqué l'harmonisation rétrospective des monographies de la Ph. Eur. et de l'USP ; l'étude collaborative correspondante a été menée à terme ;

- l'établissement d'une SCR commune pour l'insuline aspartate, qui a impliqué l'harmonisation rétrospective de la monographie de l'USP ; le laboratoire de la DEQM est responsable de ce projet ; l'étude collaborative correspondante sera conduite en 2011.

Des responsabilités nouvelles : l'établissement et le monitoring des SCRI de l'OMS

Parmi les nouvelles tâches/responsabilités prises en charge par le Laboratoire au cours de l'année 2010 figure l'établissement et le monitoring des Substances Chimiques de Référence Internationales (SCRI) de l'OMS.

Contribution au processus d'optimisation en cours

Différentes initiatives ont été conduites dans le cadre des efforts engagés pour l'amélioration continue des processus :

- amélioration du processus d'approvisionnement en substances candidates pour l'établissement des SCR d'impuretés,
- optimisation du programme de monitoring des SCR,
- évaluation systématique des conditions optimales de remplissage pour les étalons de dosage.

Enfin, des mesures ont été prises pour que la contribution du Service Laboratoire s'inscrive dans une démarche durable à moyen et long terme :

- amélioration des installations du laboratoire, notamment la salle propre,
- modernisation du paysage informatique, grâce au développement d'une nouvelle plate-forme informatique à l'usage du laboratoire, comprenant un système de gestion des informations de laboratoire (LIMS) et un système de gestion des données scientifiques (SDMS),
- introduction de nouveaux équipements, donnant la priorité à l'automatisation, pour gagner en efficacité,
- consolidation du réseau des laboratoires collaborateurs,
- poursuite du programme intensif de formation et de perfectionnement scientifique du personnel.

1.4 Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne

Objet de la procédure de certification

La procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP), établie en 1994, répond à plusieurs objectifs :

- garantir que les substances utilisées dans la production de médicaments sont de qualité conforme aux normes de la Ph. Eur. et, par voie de conséquence, aux exigences de la législation pharmaceutique de l'Union européenne,
- contribuer à la mise à jour continue de la Ph. Eur. en évaluant si ses normes reflètent toujours la qualité des substances présentes sur le marché. Les informations recueillies sur les voies de synthèse et profils d'impuretés existants permettent à la Ph. Eur. d'améliorer constamment la qualité de ses normes. Cette synergie entre Ph. Eur. et activités de certification est de la plus haute importance, car elle est le moyen de maintenir les normes à jour de l'évolution des produits présents sur le marché mondial,
- grâce à une évaluation centralisée, faciliter la gestion des demandes d'autorisation de mise sur le marché au niveau européen, et ainsi réduire la charge de travail de l'ensemble des États membres.

Quelles sont les substances visées par la procédure de certification ?

Selon la procédure officielle décrite dans la Résolution AP-CSP (07) 1, à laquelle font référence les directives communautaires 2001/83/CE et 2001/82/CE amendées ainsi que la directive 2003/63/CE, peuvent demander un certificat les fabricants ou fournisseurs de principes actifs ou excipients pharmaceutiques couverts par une monographie de la Ph. Eur., ou de produits à base de plantes utilisés dans la production ou la préparation de produits pharmaceutiques, ou encore de substances comportant un risque de transmission d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST).

L'évaluation documentaire des données soumises à la DEQM dans le cadre des demandes de certificats est complétée par un programme d'inspection. L'objectif de ce programme, mis en œuvre par la DEQM, est de vérifier la conformité des sites de fabrication/distribution couverts par les certificats (CEP) au dossier soumis la DEQM ainsi qu'aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF, telles qu'établies dans le Volume 4 de la Réglementation du médicament au sein de l'UE). La Division Certification de la DEQM est responsable de l'organisation des inspections et des



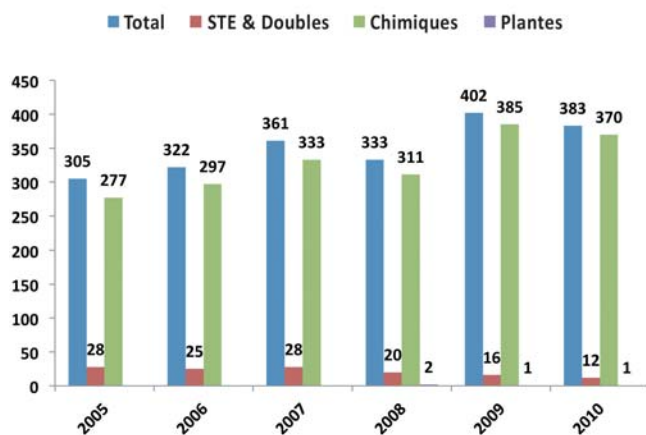
suites à donner, notamment quant aux CEP ou demandes de CEP concernés et à la communication avec les autorités compétentes. Le programme annuel d'inspection, élaboré en fonction des priorités recommandées par l'EMA/UE, est adopté par le Comité Directeur de la Certification, après consultation des autorités des États membres et du Groupe de travail des inspecteurs BPF/BPD de l'Agence européenne du médicament.

Quelques chiffres clés pour 2010

Le nombre de demandes de CEP que reçoit la Division Certification s'accroît d'année en année. En 2010, elle a ainsi reçu 383 nouveaux dossiers et plus de 1000 demandes de révision. Bien que la procédure ait été étendue voici plusieurs années aux drogues végétales et aux préparations à base de drogues végétales, les premières demandes les concernant n'ont été reçues qu'en 2009 et, en 2010, un seul dossier de ce type a été déposé.

Lorsque des monographies révisées sont publiées dans les suppléments de la Ph. Eur, il est demandé aux détenteurs de CEP de mettre à jour les dossiers concernés, et les données soumises sont évaluées au regard des textes officiels nouvellement révisés.

Evolution du nombre de nouvelles demandes reçues



En 2010, 328 nouveaux CEP et 955 CEP révisés ont été délivrés. Par ailleurs, 256 demandes de révision ont été approuvées sans délivrance de certificats révisés.

Les activités clés de l'année 2010

En 2010, la Division Certification a poursuivi les efforts qu'elle a engagés voici plusieurs années pour rationaliser la gestion des dossiers CEP (demandes nouvelles et révisions). Elle est ainsi parvenue à une réduction significative des délais de traitement et, depuis mi-2010, les nouveaux dossiers et les demandes de révision/renouvellement sont traités dans les délais prévus dans la procédure.

Pour être en conformité avec la réglementation communautaire révisée sur les demandes de modification par rapport aux autorisations de mise sur le marché, la DEQM a institué en mars 2010 un nouveau système de révision/renouvellement des CEP. La classification des révisions et les procédures de travail ont été revues en conséquence.

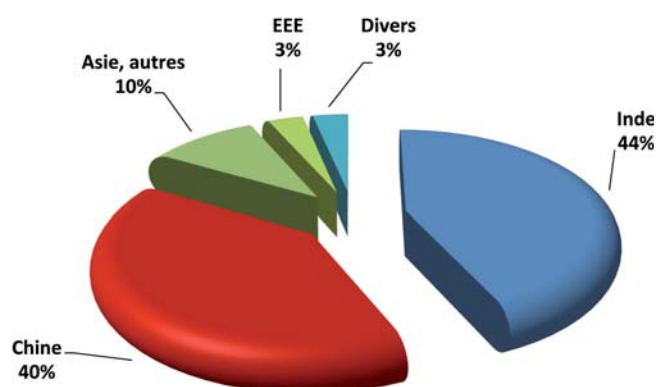
La DEQM encourage également la soumission électronique des dossiers de certification. Une révision des guidelines a été publiée en 2010 pour aider les demandeurs à constituer des dossiers électroniques avec suffisamment de flexibilité. En 2010, plus de 60% des dossiers ont été soumis à la DEQM sous format électronique, tant pour les nouvelles demandes que pour les révisions, et le nombre d'e-CTD reçus a également augmenté.

Le programme d'inspection de la DEQM

Le programme d'inspection des sites de fabrication couverts par un CEP est un outil majeur pour compléter l'évaluation documentaire de la qualité des substances pour usage pharmaceutique. En 2010, 34 inspections sur sites ont ainsi été effectuées, principalement en Asie, avec la participation d'inspecteurs de différentes agences nationales, tandis que 25 autres sites étaient concernés par le partage d'informations avec les corps d'inspection des États membres et partenaires. Plusieurs des inspections effectuées ont conduit à la suspension ou au retrait de CEP, ou à la clôture de demandes de CEP, en raison de la non-conformité des sites de fabrication aux BPF, où d'écarts majeurs constatés par rapport au dossier présenté lors de la demande de CEP. En 2010, 16 CEP ont ainsi été suspendus et 8 CEP retirés par la DEQM. En revanche, 10 CEP ont été rétablis à l'issue d'une réinspection positive effectuée suite à une suspension.

La DEQM a réalisé 229 inspections depuis les débuts du programme d'inspection en 1999. Sur ces 229 inspections, 145 ont été effectuées en dehors du territoire de l'EEE. Depuis 2003, la grande majorité des sites inspectés se situent hors EEE.

Répartition géographique des sites inspectés - 2010





1.5 Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

Introduction

Le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), institué le 26 mai 1994 par décision de la Commission Européenne et du Conseil de l'Europe, est ouvert à l'ensemble des pays signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne, ainsi qu'aux observateurs auprès de la Commission européenne de Pharmacopée, sous réserve qu'ils répondent à certains critères (indépendance, financement public, application de la Ph. Eur. comme référence commune, conformité à la norme ISO/CEI 17025). Depuis 1995, la DEQM assume la coordination du réseau et la responsabilité de son organisation et de son développement.

Le travail en réseau signifie la mise en commun de savoir-faire au sein d'une communauté d'experts, le partage du travail et la reconnaissance mutuelle des résultats expérimentaux obtenus sur la base de procédures approuvées collectivement et, par conséquent, une meilleure gestion des ressources et des coûts associés au contrôle des médicaments. Pour les autorités nationales, il est le moyen d'éviter la duplication des travaux et d'accéder à des technologies de pointe et des procédures d'analyse sélectives.

Il existe au sein du réseau deux niveaux de collaboration : certaines activités ouvertes à tous les États membres ou observateurs de la Pharmacopée Européenne sont conduites au sein du réseau général (GEON), d'autres sont spécifiques des pays de l'Union Européenne (EU) et de l'Espace Économique Européen (EEE).

Les membres du réseau se retrouvent chaque année lors d'une assemblée annuelle pour faire le bilan de ces activités et discuter des plans de développement à venir. La 15^e assemblée annuelle s'est déroulée à Split, Croatie, en mai 2010.

Activités du réseau général

■ Systèmes de management de la qualité

Les activités suivantes ont été conduites en 2010 dans le cadre du programme de management de la qualité (MQ) du réseau OMCL, sous la coordination de la DEQM.

■ Audits mutuels communs et visites mutuelles communes

En 2010, 9 audits mutuels communs (MJA) ont été effectués sur des sites d'OMCL, et 3 autres audits ont été conduits en collaboration avec l'OMS dans trois laboratoires de contrôle situés en Amérique du Sud, dans le cadre du programme de préqualification de l'OMS.

■ Activités de formation au sein du réseau

La DEQM a organisé en 2010 deux visites de formation sur deux sites d'OMCL, dans l'objectif d'assurer une formation technique sur des méthodes d'analyse biologiques.

Une session de formation a par ailleurs été organisée sur l'utilisation du logiciel CombiStats™.

■ Guidelines relatifs au management de la qualité

L'Annexe 6 sur la qualification des pipettes du *guideline* OMCL «Qualification des équipements» a été adoptée lors de l'assemblée annuelle du réseau OMCL, en mai 2010. L'Annexe 7 sur la qualification des spectromètres de masse (CPG-IE-SM et CL-SM) est en préparation et sera présentée pour adoption lors de l'assemblée annuelle de mai 2011.

Plusieurs *guidelines* relatifs au management de la qualité sont actuellement en révision, et des propositions d'élaboration de nouveaux *guidelines* ont été adressées à la DEQM pour le proche avenir.

Les principaux documents et *guidelines* relatifs au management de la qualité sont disponibles sur le site internet de la DEQM (http://www.edqm.eu/fr/page_86.php).

Groupe de réflexion sur la surveillance de la qualité des stocks constitués de médicaments

Un groupe de réflexion sur la surveillance de la qualité des stocks constitués de médicaments a été mis en place en octobre 2008. Ce groupe, dont la DEQM assure le secrétariat, est constitué de représentants du réseau OMCL, et d'un représentant de la DG-SANCO.

Le mandat du groupe de réflexion portait, en premier lieu, sur l'élaboration de stratégies permettant de sensibiliser les acteurs concernés aux compétences dont disposent les OMCL et à l'intérêt qu'aurait leur contribution pour la surveillance de la qualité des stocks nationaux de médicaments.

Après avoir développé un document-cadre en 2009, le groupe a travaillé en 2009-2010 à l'élaboration d'un document technique (*Monitoring of Stockpiled Medicines - Development of Technical Guidelines*, PA/PH/OMCL (09) 94). Adopté par le GEON lors de l'assemblée annuelle de Split, ce document fournit des lignes directrices sur les principaux aspects de la contribution des OMCL, individuellement ou à travers leur réseau, à la surveillance des stocks de médicaments : collecte et évaluation des informations pertinentes, conservation des produits, activités d'échantillonnage, de contrôle et de compte rendu, aide à la prise de décision, transparence des résultats,...

Le document technique et le document-cadre sont disponibles sur le site internet de la DEQM.

Assemblée annuelle des OMCL - session générale/ textes de politique générale

Divers sujets ont été abordés lors de la session générale de l'assemblée annuelle du réseau. Une procédure interne pour le traitement des nouvelles candidatures auprès du réseau a été adoptée.

- La question du contrôle de préparations fabriquées à petite échelle a été discutée sur la base d'un document préparatoire. Cette discussion s'est ultérieurement traduite par la diffusion d'un questionnaire, et finalement la mise en place d'un groupe de travail.
- Les travaux du groupe de réflexion sur la surveillance de la qualité des stocks constitués de médicaments ont été présentés, et le premier *guideline* technique a été adopté.
- Un document rappelant les principes qui sous-tendent la reconnaissance mutuelle des résultats d'analyse, ainsi que l'efficacité du réseau, a été établi par le groupe de travail HMA *Product Testing*, avec la participation des OMCL. Il a été présenté et

publié simultanément en août 2010 sur les sites de l'HMA et de la DEQM.

- La contribution du réseau OMCL à la surveillance de la qualité des substances actives, ainsi qu'à la lutte contre les médicaments de contrefaçon ou illégaux, ont été deux des principaux sujets discutés lors de la session générale. Pour la détection des contrefaçons, un document de politique générale intitulé *The Role of the OMCL Network in the Implementation of the Council of Europe Counterfeit Convention* a été adopté. En ce qui concerne le contrôle des substances actives, les discussions se poursuivront en 2011 et des stratégies seront prochainement développées.
- Dans le domaine du management de la qualité, des propositions d'amélioration du dispositif d'audits/visites mutuels communs (MJA/MJV), faisant suite aux conclusions d'une réunion des auditeurs du dispositif MJA/MJV au sein du réseau OMCL, ont été présentées et discutées. L'Annexe 6 sur la qualification des pipettes du *guideline* OMCL « Qualification des équipements » (PA/PH/OMCL (09) 64) a par ailleurs été adoptée. Elle peut être consultée sur le site internet de la DEQM.



Études d'aptitude et de qualification (PTS)

Au cours des années, les études d'aptitude et de qualification (PTS pour Proficiency Testing Studies) ont pris de l'ampleur jusqu'à devenir un programme régulier du réseau OMCL. En 2010, 5 études ont ainsi été organisées dans le domaine physico-chimique, avec la participation moyenne de 43 laboratoires de contrôle nationaux et 29 autres laboratoires de contrôle pharmaceutique relevant du secteur privé – industrie ou secteur hospitalier –, tandis que 4 études étaient organisées dans le domaine biologique avec la participation moyenne de 23 laboratoires (12 OMCL et 11 du secteur privé). Pour la première fois, une étude PTS portant sur des produits radiopharmaceutiques a également été organisée.

Au cours de l'année, 2 études relevant du 5^e programme PTS établi avec l'OMS ont également été organisées, l'une sur les titrages et l'autre sur la détermination de la teneur en eau par la méthode Karl Fischer. Ces études sont conduites, en moyenne, par

une soixantaine de laboratoires de contrôle gouvernementaux exerçant dans les six régions de l'OMS (Afrique, Amériques, Méditerranée orientale, Europe, Asie du Sud-Est, Pacifique occidental).

Études de surveillance du marché

Les études de surveillance du marché (MSS pour *Market Surveillance Studies*) ont pour objectif de surveiller la qualité des médicaments commercialisés sur le marché européen. En 2010, des MSS ont été finalisées pour les comprimés de lévothyroxine, et la phase expérimentale a été lancée pour les comprimés de simvastatine ainsi que les opioïdes oraux à libération modifiée. La phase expérimentale des études relatives aux préparations orales d'acide acétylsalicylique et aux mésilates d'alkyles dans les substances actives (et les médicaments présentés sous forme de sels mésilate) se déroulera finalement en 2011. Ces campagnes d'essai apportent une vision d'ensemble de la qualité des produits présents sur le marché européen, pour une catégorie de produit donnée. Elles peuvent, le cas échéant, conduire à la révision des monographies et/ou chapitres généraux/méthodes concernés, ainsi qu'à des actions spécifiques des autorités d'enregistrement ou de surveillance.

CombiStats™

En 1999, la DEQM s'est engagée dans le développement d'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. Jusqu'alors, la plupart des laboratoires du réseau OMCL utilisaient des logiciels qu'ils avaient eux-mêmes développés, d'où une forte demande pour un programme collectif qui permettrait d'harmoniser la présentation et l'analyse des résultats de titrages. L'absence de logiciel approprié sur le marché a conduit au développement de CombiStats™, que le réseau utilise maintenant depuis 2000 à la satisfaction générale.

L'accès à ce logiciel était initialement réservé aux OMCL, mais depuis novembre 2005 les autres laboratoires (non-OMCL) peuvent également obtenir une licence utilisateur. Le nombre des utilisateurs ne cesse d'augmenter depuis que le logiciel est d'accès

public. Une session de formation, ouverte à des participants de l'industrie et du secteur privé, a été organisée en octobre 2010. En décembre 2010, sur l'ensemble des licences délivrées, 16,7% ont été délivrées à des laboratoires OMCL (de 24 pays) et 83,3% à des utilisateurs non-OMCL (de 35 pays). Le diagramme ci-dessous 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'Argentine, l'Australie, le Brésil, le Canada, la Chine, l'Égypte, l'Inde, l'Indonésie, l'Iran, Israël, le Japon, le Mexique, l'Afrique du Sud, la Corée du Sud, l'Uruguay, les USA. CombiStats™ est devenu une référence internationale dans son domaine, et contribue à la reconnaissance mutuelle des données et des résultats d'analyse.

Activités concernant spécifiquement les pays de l'UE/EEE

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

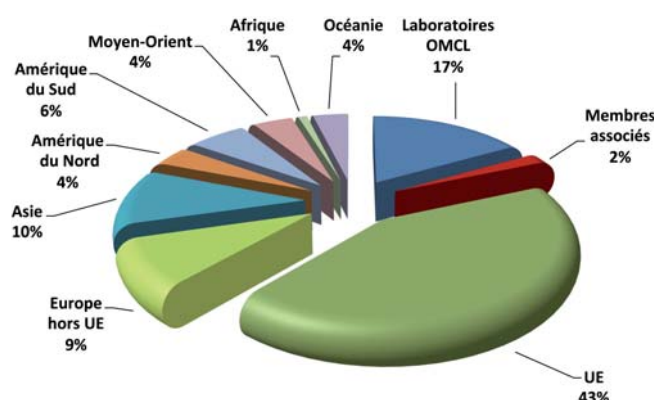
Le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés par voie centralisée (CAP) s'est poursuivi avec succès en 2010, et entre dans sa 12^e année. Le programme CAP est conduit sur la base d'un contrat entre l'Agence Européenne du Médicament (EMA), qui le parraine et en assume la responsabilité globale, et la DEQM, qui coordonne les opérations d'échantillonnage et de contrôle sur la base des informations fournies par les détenteurs d'AMM à la demande de l'EMA. Le programme CAP couvre les médicaments à usage humain et vétérinaire.

Le programme 2010 portait sur 32 médicaments à usage humain (20 produits biologiques, 12 produits chimiques) et 10 médicaments à usage vétérinaire (2 produits biologiques, 8 produits chimiques). Le contrôle des substances actives, en plus de celui de la forme pharmaceutique finie, a été recommandé pour 2 produits. Le nombre total de produits contrôlés (42) se situe dans l'ordre de grandeur optimal compte tenu des capacités opérationnelles du réseau OMCL.

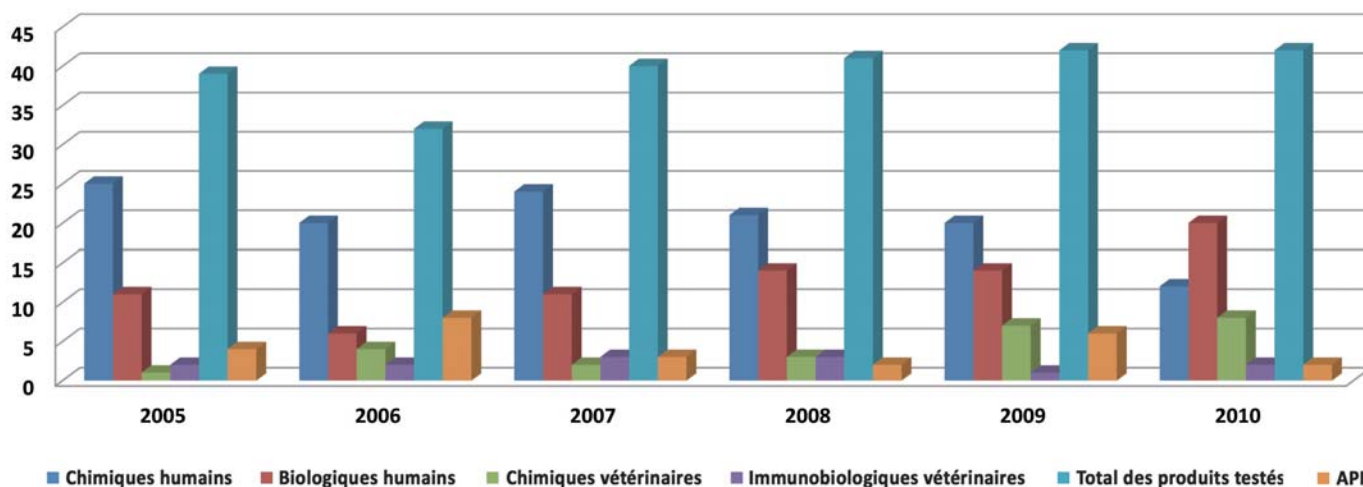
Suite à la décision prise lors la réunion CAP annuelle de Rome, en novembre 2009, de procéder à la vérification des notices et de l'étiquetage des emballages des CAP, comme l'avait initialement demandé l'EMA, une phase pilote a été organisée dans le cadre du programme 2010 et un formulaire d'échantillonnage révisé, comprenant une checklist pour les étiquettes, a été établi à l'usage des opérateurs d'échantillonnage. Lors de la réunion annuelle 2010, la reconduction de cet exercice en 2011 a été décidée.

Le document *General Procedure for Sampling and Testing of Centrally Authorised Products (PA/PH/CAP (05) 49)* a fait l'objet d'une révision à la suite du renouvellement et de la rationalisation des processus de travail. La version révisée du document, publiée en décembre 2010, peut être consultée sur le site internet de la DEQM.

Distribution par région des licences CombiStats™



Nombre de produits testés dans le cadre des programmes CAP 2005-2010



En novembre 2010, les membres du comité consultatif CAP se sont réunis avec les évaluateurs qualité et les inspecteurs (QWP et GMP/GDP IWG) à l'EMA, Londres, ce qui a permis aux représentants des OMCL d'aborder et discuter différents thèmes d'intérêt commun aux trois groupes.

En décembre 2010, les activités de la DEQM relatives à la coordination du programme d'échantillonnage et de contrôle CAP ont passé avec succès la certification ISO 9001.

En 2011, le programme CAP portera, pour la première fois, sur des génériques (groupe de produits sélectionné : comprimés pelliculés de clopidogrel), et les travaux préparatoires d'une phase pilote ont débuté courant 2010. L'expérience acquise lors de la phase pilote servira à établir un programme d'échantillonnage et de contrôle des génériques CAP, parallèlement au programme CAP «classique».

Des informations complémentaires sur le programme CAP sont disponibles sur le site internet de la DEQM, ainsi que sur celui de l'EMA.

Programme de contrôle des produits autorisés via les procédures de reconnaissance mutuelle (PRM) ou décentralisée (PDC)

Un dispositif commun de surveillance du marché existe également pour les produits PRM/PDC. Mis en place sur la base du volontariat à l'initiative de membres du réseau des OMCL des pays membres de l'espace économique européen (EEE) et de la DEQM, à la fin de l'année 2000, il s'est largement développé depuis. En évitant la réalisation de contrôles redondants sur un même produit dans différents États membres, le dispositif assure une approche coordonnée et économique de la surveillance post-commercialisation.

En 2010 a été conduit le 6^e programme régulier de surveillance du marché des médicaments autorisés par les procédures PRM/PDC au sein de l'EEE. Le nombre de projets inscrits au programme – plus de 700 – était sensiblement le même qu'en 2009. Le nombre

des participants aux programmes s'est stabilisé au cours des dernières années autour d'une vingtaine d'OMCL, tandis que celui des projets annulés faute de disponibilité du médicament sur le marché a connu une réduction significative en 2010; cette réduction pourrait être le signe d'une plus grande exactitude, par rapport aux années précédentes, des informations relatives aux produits PRM/PDC présents sur le marché européen.

La procédure générale *Co-operation in post-marketing surveillance of Mutual Recognition/Decentralised Procedure Products (PA/PH/OMCL (06) 116)* a fait l'objet d'une mise à jour, et est actuellement à nouveau en révision pour ajout de dispositions relatives à la propriété et la confidentialité des données.



Le développement de la base de données interne au réseau qui sert à organiser le contrôle des produits PRM/PDC (planification, échantillonnage, rapport) s'est poursuivi. Une vingtaine d'améliorations ont été apportées à la base en 2010, à l'initiative tant des OMCL utilisateurs du système que du Secrétariat de la DEQM.

En décembre 2010, les activités de coordination assurées par la DEQM en matière de surveillance du marché des produits PRM/PDC ont passé avec succès la certification ISO 9001.

Des informations complémentaires sur le programme de contrôle des produits PRM/PDC sont disponibles sur le site internet de la DEQM (http://www.edqm.eu/fr/page_686.php).

Libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR), produits biologiques à usage humain

L'objectif principal du réseau OCABR est de mettre en application l'Article 114 de la directive 2001/83/CE (telle qu'amendée) selon une approche harmonisée, et en particulier d'assurer la reconnaissance mutuelle des contrôles de libération des lots. Cette entreprise est facilitée par la tenue régulière d'échanges d'information et de réunions, s'appuyant sur des *guidelines* communs élaborés par le réseau. L'aspiration à mettre en place un partage du travail et trouver des alternatives aux essais sur animaux (Réduire, Remplacer, Raffiner) est un important moteur de la coopération entre les membres du réseau.

Les événements marquants

L'assemblée annuelle de Split a été l'occasion pour quelque 80 participants de 22 États membres de dresser le bilan des activités de l'année précédente, et de définir des stratégies pour la période à venir. Des sessions se sont tenues en parallèle pour les produits du sang et les vaccins, et une session commune a permis d'examiner les points d'intérêt commun. La séance plénière a également été l'occasion de procéder à une élection pour les quatre postes (sur six) à renouveler au sein du comité consultatif OCABR (dans chacun des domaines des produits du sang et des vaccins). Des versions révisées de la procédure administrative OCABR générale et de la procédure administrative OCABR relative aux produits soumis à autorisation centralisée (CAP) ont par ailleurs été adoptées, de même que plusieurs *guidelines* et procédures internes en rapport avec le fonctionnement du réseau, et des versions révisées de deux *guidelines*-produit spécifiques pour les vaccins et d'un *guideline*-produit spécifique pour les médicaments dérivés du sang et du plasma. D'autres *guidelines*-produit spécifiques sont en cours d'étude pour 2011 et, comme à l'accoutumée, les efforts se concentreront sur les stratégies permettant de réduire l'utilisation d'animaux. Le bilan tiré de la première année de fonctionnement de la base de données OCABR s'est avéré très positif, et comportait diverses propositions, à approfondir, d'amélioration et d'extension. En réponse à la

demande des fabricants de vaccins, un groupe de travail a été créé pour étudier la faisabilité de la soumission électronique des protocoles de libération des lots, et ce groupe de travail (constitué de représentants des OMCL et des fabricants intéressés, dans les domaines des produits du sang et des vaccins) a tenu sa première réunion en novembre 2010. Enfin, le séminaire annuel des OMCL concernés par le contrôle des lots de vaccin poliomyélique oral en vrac s'est déroulé avec succès en octobre au NIBSC.

L'ensemble des *guidelines* et procédures administratives adoptés ont été rassemblés dans le manuel que publie la DEQM en fin d'année. Ils sont également téléchargeables sur le site internet de la DEQM.

Libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR), médicaments immunologiques vétérinaires

Des rapports annuels relatifs aux activités conduites dans le cadre du VBRN (*Veterinary Batch Release Network*, réseau d'activité spécifique du réseau général des OMCL) ont été présentés lors de l'assemblée annuelle de Split, en présence de 25 participants représentant 20 États membres. Les progrès réalisés dans l'application harmonisée de l'Article 81 et de l'Article 82 de la Directive 2001/82/CE amendée, pour les médicaments vétérinaires, ont été notés. L'examen de la liste des produits présélectionnés en vue de l'application de l'Article 82 n'a entraîné aucun changement pour l'année 2010. L'assemblée annuelle a consacré la première élection d'un comité consultatif VBRN (qui compte 4 membres), et celui-ci a tenu sa première réunion en novembre. Le groupe a défini comme priorités de son programme de travail le maintien des compétences disponibles dans des techniques spécialisées et l'amélioration de la communication avec les autres composantes du système réglementaire (enregistrement et inspection notamment). Une réflexion a également été engagée sur la rédaction de divers *guidelines* pouvant aider à codifier les procédures clés.

Des actions de formation conduites en 2010 au sein du réseau, au travers d'échanges réciproques entre OMCL des différents États membres, dans le cadre du programme de formation du réseau OMCL, ont permis d'étendre les compétences du réseau pour un meilleur partage du travail.

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



1.6 Transfusion sanguine et transplantation d'organes



Transfusion sanguine

Le Comité Directeur sur la transfusion sanguine (CD-P-TS) s'est réuni, sous l'égide de la DEQM, en novembre 2010.

Il a adopté la 16^e Édition du « *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins* », une référence essentielle en matière de définition des « normes » à l'usage des services de transfusion sanguine, et la base de nombreuses réglementations nationales en Europe et au-delà. La 16^e Édition sera disponible en anglais, français et russe en 2011, et sa traduction vers d'autres langues est prévue pour 2012.

Au cours de l'année 2010, une étude a par ailleurs été réalisée sur les procédures de réduction des pathogènes appliqués aux composants sanguins en 2009, et un symposium organisé sur ces procédures (voir chapitre 2.4).

La compilation des données relatives à la collecte, la qualification et l'utilisation des composants sanguins dans les pays européens et d'autres régions du monde a été finalisée pour les années 2005 à 2008, et complétée par une analyse de tendance portant sur les données collectées pour la période 2001-2005.

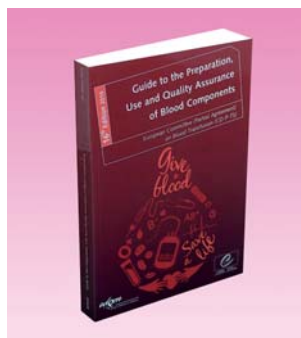
Le groupe de travail *ad hoc* travaillant sur les questions de gestion de l'approvisionnement en sang (en rapport avec la pénurie récurrente de sang et de composants sanguins et les limitations qui en résultent en matière de thérapie transfusionnelle, ainsi qu'avec l'hétérogénéité du nombre relatif des dons entre États membres) a procédé à la collecte d'informations et généré un questionnaire d'auto-évaluation qui sera diffusé en 2011 auprès des établissements de transfusion et des banques du sang.

Un autre groupe de travail *ad hoc*, chargé de l'établissement d'une base de données centrale sur les stocks de sang congelé de groupes rares disponibles pour des échanges internationaux, a travaillé à l'évaluation d'une base de données dont le lancement est prévu à brève échéance.

La DEQM a par ailleurs établi avec l'UE une collaboration inter-institutionnelle portant sur un programme européen d'évaluation externe de la qualité : il sera proposé aux laboratoires des établissements du sang de participer au cours des prochaines années, sur la base du volontariat, à un programme d'essais d'aptitude (PTS) et d'audits ou visites. Une première étude PTS – portant sur le dépistage génomique viral (DGV) de l'hépatite C dans des dons de sang individuels – a été menée à terme, et une seconde étude a été engagée sur la recherche sérologique de l'antigène de surface de l'hépatite B.

L'appui apporté au projet « Améliorer l'autosuffisance régionale pour disposer de sang et de composants sanguins plus sûrs », dirigé par la Roumanie dans le cadre du réseau des pays du Sud-est européen (SEE) pour la santé, s'est traduit par la mise en place d'un programme de formation qui débutera en 2011.

Un autre projet portant sur les comportements à risque ayant un impact sur la gestion des donneurs de sang a débuté en février 2010 avec la participation, notamment, de la Commission Européenne, de l'EMA, du Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC), de l'US-FDA, de Santé Canada, de la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) australienne et de l'OMS. Le groupe aura pour mandat d'analyser les données issues des études épidémiologiques, des programmes de surveillance et de la modélisation du risque, et d'examiner les implications d'une éventuelle modification des critères d'ajournement permanent actuellement appliqués aux donneurs présentant ces comportements à risque.



Transplantation d'organes, de tissus et de cellules

Le Comité Directeur sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) s'est réuni à Tbilissi en octobre 2010, juste avant la Journée Européenne du don d'organes et de la greffe. Il a approuvé une nouvelle édition du *Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules*, qui n'avait pas été mis à jour depuis 2007 et constituait le principal sujet à l'ordre du jour de la réunion. Cette 4^e Édition du Guide sera publiée en anglais, français et russe en 2011.

Les chapitres sur la transplantation des tissus et cellules n'ayant pas été révisés pour la 4^e édition, un groupe de travail *ad hoc* animé par la France et l'Italie procèdera à leur révision en 2011. Une réunion inaugurale, organisée à Rome le 22 novembre 2010, a permis de définir les spécifications du projet et la composition du groupe. La spécificité du sujet rendait nécessaire la mise en place d'un groupe de travail *ad hoc*. L'objectif est de terminer la révision pour fin 2011 et de la publier soit comme 5^e Édition du Guide, soit sous forme d'ouvrage séparé.

Plusieurs autres projets ont été menés à terme et leurs résultats, ayant été approuvés par le CD-P-TO, seront publiés dans le courant de l'année 2011. Le CD-P-TO s'est également intéressé à des études conduites par la France et l'Italie pour estimer le nombre de patients ayant subi une transplantation à l'étranger. Les chiffres recueillis constituent une précieuse source d'information et une recommandation du CD-P-TO aux États membres est en cours de discussion pour la collecte de ce type de données en routine.

1.7 Suivi pharmaceutique

Les activités relatives aux pratiques pharmaceutiques – exception faite du système de traçabilité et de la base de données *Fingerprints* – sont conduites par des comités d'experts travaillant sous l'égide du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH). Elles ont pour objectif commun le développement et la promotion de bonnes pratiques de prise en charge pharmaceutique, et la protection de la santé publique vis-à-vis des médicaments de sous-qualité, des contrefaçons et autres médicaments illégaux.



Bon usage des médicaments

Les autorités publiques, ainsi que les fabricants et les distributeurs, consacrent des ressources considérables à la qualité, la sûreté et l'efficacité des médicaments. Cependant, le bon usage d'un médicament est tout aussi important que la qualité du produit pour qu'une médication atteigne un résultat optimal sur un patient donné. Faisant sien le concept du « suivi pharmaceutique » (*pharmaceutical care*) selon Hepler et Strand¹, c'est-à-dire la fourniture responsable d'un acte pharmacothérapeutique dont l'objectif est l'obtention de résultats et l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie du patient, 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 travaillé en 2010 au développement d'approches visant à mesurer la qualité des pratiques pharmaceutiques en Europe au moyen d'indicateurs scientifiques.

Lors d'un séminaire organisé le 10 décembre 2010, des approches de développement et mise à l'épreuve de 15 indicateurs ont été présentées à 40 participants représentant les autorités de santé et la communauté scientifique de 20 États membres. De ce séminaire sont nées des lignes directrices concrètes sur la poursuite du développement et la mise à l'épreuve des indicateurs, le renforcement et l'élargissement d'un réseau de coopération entre autorités et organismes scientifiques, ainsi qu'un plan d'action à moyen terme.

1. Hepler, D.D. & Strand, L.M, *Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care*, Am.J.Pharm.Educ., 53, 7S-15S (1989)

La définition d'indicateurs s'inscrit dans une approche nouvelle fondée sur l'application du concept de suivi pharmaceutique par les professionnels – médecins, pharmaciens ou infirmières par exemple. Centrés sur le patient et orientés vers les résultats, ces indicateurs apportent des informations pratiques utiles tant pour la définition de politiques par les autorités que pour l'établissement de normes par les associations professionnelles.

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. Cependant, les politiques nationales suivies en matière d'assurance qualité et d'exigences applicables à ces préparations sont extrêmement variables. Pour éviter des disparités entre préparations industrielles et préparations de pharmacie, le CD-P-PH/PC a, en 2010, préparé une Résolution du Conseil de l'Europe sur les exigences relatives à l'assurance qualité et à l'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient, et le Comité des Ministres a été invité à adopter cette résolution et à recommander aux États membres la transposition de ses dispositions dans leur législation nationale.

Face au succès croissant que connaissent en Europe les médecines traditionnelles étrangères, notamment les médicaments traditionnels chinois (MTC), le CD-P-PH/PC a conduit une étude sur les risques associés à l'utilisation des MTC dans l'environnement européen, et organisé le 28 octobre 2010 un séminaire au cours duquel, en présence de 32 représentants d'autorités et experts de 15 États membres, a été développée une stratégie sur les moyens d'assurer la sécurité de l'usage des MTC à travers la formation et l'éducation, la surveillance de leur innocuité et l'information équilibrée des patients et des praticiens, en s'appuyant au besoin sur la législation.

Par ailleurs, le Comité d'Experts chargé de la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance (CD-P-PH/PHO), poursuivant ses travaux pour la sûreté et de l'accessibilité des médicaments, a révisé les recommandations qu'il établit à l'usage des autorités et de l'industrie sur les conditions de délivrance (sur ordonnance ou en vente libre) des médicaments.

Protection de la santé publique contre les médicaments de sous-qualité, les contrefaçons et autres médicaments illégaux

Après avoir joué un rôle important dans l'élaboration de la Convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon de produits médicaux et les activités assimilées qui constituent une menace pour la santé publique, le 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) ont contribué à la finalisation de la Convention, adoptée par le Comité des Ministres le 8 décembre 2010 (Lien : <http://conventions.coe.int/Treaty/FR/v3Default-FRE.asp>).



Une conférence internationale s'est déroulée à Bâle les 15-16 avril 2010 sur la mise en œuvre pratique de la Convention. Co-organisée par DEQM, la Direction Générale des droits de l'homme et des affaires juridiques, et Swissmedic, l'agence suisse des produits thérapeutiques, cette conférence a réuni 145 participants, hauts fonctionnaires de la santé et représentants des services de police et des douanes ainsi que des autorités judiciaires de 33 États membres et 7 États non-membres d'Afrique, Asie et Amérique, ainsi que d'organisations internationales. Les participants ont exprimé leur support politique à la Convention et indiqué des directions pour sa mise en œuvre.

Les 21-22 janvier 2010, le CD-P-PH/CMED a co-organisé avec Infarmed, l'agence portugaise du médicament, une formation sur les moyens de lutter contre la contrefaçon et de protéger la santé publique. Pour la première fois, la formation était dispensée à des participants en provenance d'Europe et de certains pays d'Afrique et d'Amérique du Sud.

Le CD-P-PH/CMED a également engagé en 2010 une étude de faisabilité pour un inventaire de cas pratiques de contrefaçon de produits médicaux et de réponses de santé publique à ces situations.

Système de traçabilité - Base de données « Fingerprints »

La DEQM a aussi significativement progressé dans d'autres activités en rapport avec la lutte contre les produits de sous-qualité et autres produits illégaux.

Dans le cadre de ses activités anti-contrefaçon, la DEQM a développé le concept d'un système qui vise à assurer la traçabilité des médicaments. L'idée est de mettre au point un système de sérialisation de masse de haute technologie, ouvert à l'ensemble des acteurs commerciaux des 36 États membres de la Pharmacopée Européenne. Ce système présente plusieurs atouts majeurs :

- il couvre l'ensemble de la chaîne de distribution, du fabricant au patient en passant par les distributeurs, les grossistes, les reconditionneurs et les pharmacies dispensatrices,

- il couvre également les e-pharmacies légitimes opérant dans des pays où cette pratique est autorisée,
- sa gouvernance est publique, et assurée par la DEQM en sa qualité d'organisme intergouvernemental disposant d'une solide réputation en matière de traitement de données confidentielles.

En 2010, la phase I du projet a été menée à terme et s'est conclue par l'établissement des « contraintes métier et exigences client » et par le lancement de la phase 2 ; celle-ci porte sur le développement d'un prototype du futur système, qui sera utilisé en démonstration dans le cadre d'ateliers proposés en 2011 à l'ensemble des acteurs concernés.

Un autre des projets de la DEQM dans ce domaine est le développement de la base de données *Fingerprints* contenant les « signatures » ou « empreintes digitales » des substances actives entrant dans la composition des médicaments. Un groupe de travail dédié à cette tâche au sein du réseau OMCL a mobilisé ses ressources à cet effet. Plusieurs fabricants se sont portés volontaires et ont fourni des échantillons et des méthodes pour la réalisation des études préliminaires.

1.8 Cosmétiques, emballages alimentaires et pharmaceutiques

Protection sanitaire des consommateurs

Depuis le 1^{er} janvier 2009, la DEQM 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) en contact avec les aliments ou les médicaments. Le programme de travail est établi par le Comité de protection sanitaire du consommateur (CD-P-SC), qui se compose de représentants des ministères de la santé nationaux.

La récente désignation de représentants de la Finlande, de l'Arménie et de la Suède auprès du CD-P-SC et de ses Comités d'Experts a porté à 33 le nombre des États membres de la Ph. Eur. qui participent à ces travaux.

Deux Comités d'Experts travaillent sous l'égide du CD-P-SC : le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS) et le Comité d'Experts sur les emballages alimentaires et pharmaceutiques (P-SC-EMB).



Contrôle des cosmétiques

Les laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques de 14 pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Chypre, France, Irlande, Pays-Bas, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie, Suède, Suisse, Turquie) ont mis en réseau leurs compétences en vue d'un partage des travaux en rapport avec la surveillance des cosmétiques.

Cette mise en réseau prévoit la conduite d'études interlaboratoires, de programmes d'essais d'aptitude (PTS) et d'études de surveillance de marché (MSS), ainsi que l'établissement de systèmes harmonisés de management de la qualité. L'expérience acquise de longue date par la DEQM au sein du réseau des OMCL constitue un appui précieux pour la phase pilote en cours.

Un projet de lignes directrices à l'usage des évaluateurs sécurité est en voie de préparation pour les cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans. Il est prévu de finaliser et publier ce document en 2011.

Suite aux recommandations de la Résolution AP (2008) I sur les tatouages et les maquillages permanents, une compilation des



exigences (de sécurité et documentaires) qui leur sont applicables a été engagée. Ce document devrait également être finalisé et publié en 2011.

Des projets sont par ailleurs en discussion, dans le domaine des matériaux d'emballage, pour les cosmétiques dits naturels ou biologiques, l'emploi des labels correspondants (label BIO dans certains pays) et les attentes des consommateurs en la matière. Le Comité a prévu d'engager des activités spécifiques dans ce domaine.

La décision a également été prise d'explorer la question des résistances croisées liées à l'emploi de fongicides dans les cosmétiques. Une étude a été lancée sur le marché européen pour collecter des informations sur ces produits.

Emballages alimentaires et pharmaceutiques

Le programme de travail sur les emballages comprend notamment l'élaboration d'un projet de résolution sur les matériaux et alliages en contact avec les aliments, ainsi que du guide technique associé (finalisation prévue en 2011). Ce texte recommandera des limites spécifiques de relargage (*Specific Release Limits* ou SRL) applicables aux différents ions métalliques susceptibles d'être libérés par ces matériaux.

Des procédures analytiques harmonisées sont en cours d'établissement, au sein d'un groupe de travail *ad hoc*, pour certains matériaux en contact avec les aliments. Un autre groupe de travail *ad hoc*, travaille sur les approches réglementaires relatives aux polymères utilisés à la fois dans les domaines alimentaire et pharmaceutique. Par ailleurs, le Comité concerné a décidé d'actualiser les résolutions et documents techniques existants, qui avaient été élaborés dans le cadre de l'Accord partiel dans le domaine social et de la santé publique (dissous le 31 décembre 2008) du Conseil de l'Europe. Ce travail a été réparti entre plusieurs rapporteurs chargés de préparer des propositions, et se poursuivra en 2011.

2. ACTIVITÉS DE SOUTIEN

2.1 Systèmes de management de la qualité et de l'environnement



La DEQM maintient sa certification ISO 9001 et en élargit le champ d'application

À l'issue d'un audit détaillé de trois jours, Afnor Certification (AFAQ) a décidé le maintien du certificat ISO 9001 de la DEQM et en a étendu le champ d'application au contrôle de la qualité des produits finis et aux lignes directrices relatives à la procédure OCABR pour les produits biologiques à usage humain.

La certification de conformité aux exigences de la norme ISO 9001: 2008 a été obtenue par la DEQM pour les activités suivantes :

«Évaluation des dossiers de demande (initiale, révision et renouvellement) de certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne, délivrance des certificats, et gestion du programme d'inspection des sites de fabrication et des distributeurs associés»,

et aussi :

- « Programmation, mise en œuvre et coordination des études de surveillance du marché des médicaments autorisés par les procédures centralisée (CAP) et nationale (études MSS) ;
- Gestion de la base de données associée aux études de surveillance du marché des médicaments autorisés selon les procédures de reconnaissance mutuelle (MRP) et décentralisée (DCP) ;
- Coordination de l'élaboration et de la diffusion des lignes directrices relatives à la procédure OCABR pour la libération de lots

de médicaments immunologiques (sang et vaccins) à usage humain ;

en vertu de la réglementation pharmaceutique, notamment les directives 2001/82/CE et 2001/83/CE telles qu'amendées, et le Règlement 726/2004 (CE) pour les pays de l'UE. »

La DEQM s'est engagée à étendre le champ d'application de sa certification dans les années à venir afin de garantir un service optimal aux parties intéressées tout en améliorant l'efficacité des méthodes de travail.

Examen des fiches de données de sécurité

La DEQM a procédé à la classification en fonction des dangers de 2245 Étalons de Référence conformément au Règlement (CE) N° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges (CLP, *Classification Labelling Packaging*).

En vue de traiter promptement et efficacement la signalisation des risques pour les Étalons de Référence destinés à une utilisation spécialisée en laboratoire et sur de petits volumes, la DEQM a collaboré avec les Autorités compétentes de la Commission européenne pour REACH (évaluation et autorisation des substances chimiques, et restrictions applicables à ces substances) et CLP, et avec le sous-comité d'experts de la Commission économique pour l'Europe des Nations unies (UNECE) sur le système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques.



2.2 Activités liées aux technologies de l'information et aux publications

Un site internet (www.edqm.eu) toujours plus fréquenté

Le site internet, www.edqm.eu, constitue l'un des principaux moyens de communication de la DEQM. En 2010, la DEQM a continué à travailler sur la configuration et la présentation du site pour en améliorer la qualité et la convivialité.

La progression régulière de la fréquentation du site s'est confirmée, avec une moyenne mensuelle de 25 000 visiteurs (+ 14 %) et 71 000 visites (+ 14 %, statistiques enregistrées par le logiciel AWS-TATS) en provenance de plus de 100 pays à travers le monde.

Le contenu du site a été revu en profondeur afin d'harmoniser la présentation des différentes activités et il a été décidé de concentrer les efforts de traduction sur les deux langues officielles du Conseil de l'Europe (anglais et français). En conséquence, la version en langue chinoise n'est plus disponible.



Un service en ligne d'assistance aux utilisateurs (HELPDESK) incontournable

Le service *HELPDESK* constitue le premier point de contact pour obtenir des informations ou une assistance auprès de la DEQM. Il apporte des réponses à toute question technique ou scientifique sur les activités, produits ou services. Le volume traité par le *HELPDESK* s'est stabilisé, avec 10 155 questions en 2010. La rubrique des questions fréquemment posées (FAQ) dans le *HELPDESK* est régulièrement mise à jour et complétée, de façon à couvrir l'ensemble des activités de la DEQM et à répondre à l'évolution des attentes des utilisateurs.

Des projets informatiques ambitieux

■ Système de gestion électronique des documents et des archives (EDRMS) : un cap franchi

L'objectif de ce projet de la DEQM, lancé en 2006, est de mettre en place un système de gestion électronique des documents et

des archives (**E**lectronic **D**ocument **M**anagement and archiving **S**ystem, EDRMS). En juillet 2010, le projet a franchi un cap important : le passage, pour l'ensemble du personnel de la DEQM, d'un serveur classique de fichiers, organisés en silos, à un logiciel et un référentiel documentaire spécifiques permettant de gérer, classer, partager et sécuriser toutes les données que la DEQM produit ou reçoit.

■ Progiciel de gestion intégré (ERP, Enterprise Resource Planning)

La mise en œuvre d'un ERP standard s'est poursuivie en 2010, avec le déploiement de la première partie. Elle continuera en 2011 et 2012 dans le but de mieux intégrer les activités des différents processus utilisés à la DEQM, comme la gestion de la chaîne d'approvisionnement, la gestion de l'entrepôt et la gestion des relations clients. Cette intégration permettra d'améliorer et d'uniformiser le service à la clientèle de la DEQM.

Des activités de publication dynamiques

L'unité Publications est principalement chargée de préparer la publication technique et administrative de la Pharmacopée Européenne, de *Pharmeuropa* et des autres publications et guides techniques de la DEQM.

En 2010, la 7^e édition (7.0) de la Pharmacopée Européenne et deux suppléments (7.1 et 7.2) ont été publiés, soit un total de 3774 pages pour la version anglaise et 4038 pages pour la version française. La 7^e édition (supplément 7.2 inclus) comporte donc 2161 monographies (incluant les formes pharmaceutiques) et 333 textes généraux (incluant les monographies générales et méthodes générales d'analyse).

Les quatre numéros de *Pharmeuropa* publiés en 2010 ont présenté 174 textes pour enquête et des informations générales, pour un total de 632 pages pour la version anglaise et 660 pages pour la version française. Deux numéros de *Pharmeuropa Bio & Scientific Notes*, contenant 14 articles scientifiques en anglais, ont été publiés.

L'unité Publications assure aussi un support à la publication d'autres ouvrages de la DEQM. En 2010, le document en anglais « *Biological Substances Submitted to the Official Control Authority Batch Release* » a été préparé et le catalogue électronique des étalons de référence a été mis à jour dans la base de données en ligne <http://crs.edqm.eu>.

Par ailleurs, l'unité Publications poursuit son travail de conversion des monographies dans un style rédactionnel plus télégraphique et maintient à jour d'importantes listes de données nécessaires au travail de publication. La conversion des monographies radiopharmaceutiques a été effectuée. En ce qui concerne les monographies de drogues végétales, les légendes des illustrations des plantes réduites en poudre ont été intégrées au texte de l'identification B.

Une version « Archive » contenant toutes les éditions précédentes de la Pharmacopée Européenne est désormais disponible pour les abonnés aux diverses versions (papier, USB, en ligne).

2.3 Communication, événements marquants

Une communication rapide et réactive pour mieux informer les partenaires de la DEQM

Au total, 15 communiqués de presse ont été rédigés en 2010, mettant en évidence des changements de politique importants, des évolutions majeures et de nouvelles collaborations. Tous ont été diffusés par courrier électronique à différents médias, autorités et associations partenaires du monde entier.

Le bulletin d'information en ligne de la DEQM est un bulletin mensuel gratuit qui résume les derniers événements, informations et nouvelles, avec des liens vers le site internet de la DEQM permettant de récupérer les informations en question. Le nombre d'abonnés à ce service a continué de croître au cours de l'année écoulée (8970 abonnés en 2010) et, en conjonction avec les flux RSS du site internet, les utilisateurs peuvent aisément être maintenus informés des actualités et autres développements récents.

Une année consacrée à des consultations sur des sujets d'actualité pour permettre un retour d'informations et mieux préparer les utilisateurs à relever les défis liés à la Qualité

Dans le domaine de la communication technique et scientifique relative aux activités de la DEQM, divers événements se sont déroulés.

Au niveau européen, un atelier technique a été organisé sur le « Guide technique pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de médicaments immunologiques à usage vétérinaire » (Strasbourg, France, mars 2010). Ce guide vise à faciliter l'interprétation et l'utilisation des monographies et des chapitres généraux de la Pharmacopée Européenne dans le domaine des vaccins vétérinaires. L'atelier avait pour objectifs de fournir des éclaircissements sur les relations entre les différentes sections de la Pharmacopée et de donner aux participants l'occasion de se rencontrer, d'échanger des idées et de partager des informations.

Une conférence internationale intitulée « Mondialisation et qualité des médicaments : rêves et réalités » (Prague, République tchèque, octobre 2010) a été organisée pour débattre des défis et perspectives ouverts par la mondialisation des échanges dans le domaine du médicament et pour marquer le lancement de la 7^e Edition de la Pharmacopée Européenne. La conférence a été ouverte par le Dr Leoš Heger, Ministre de la Santé de la République Tchéquie qui, au nom de son pays, a salué le travail inestimable accompli par la DEQM en faveur de la protection de la santé publique. Des ateliers interactifs ont été organisés pour stimuler la discussion et approfondir le débat autour de cinq thèmes spécifiques : la caractérisation des molécules biologiques, l'impact des nouvelles technologies sur la Pharmacopée Européenne, le contrôle des impuretés, l'application de l'approche dite des 3R, et les évolutions nécessaires au sein de la Pharmacopée Européenne.

Les Autorités réglementaires du monde entier (Commission Européenne, groupe des Chefs d'Agences du Médicament, Agences du Médicament européennes, *Food and Drug Administration* des États-Unis, *National Institute for Health Sciences* du Japon) ont,

lors de la séance plénière, donné un aperçu des défis posés par la mondialisation du marché du médicament et des nouvelles perspectives de collaboration ouvertes. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), différentes Pharmacopées (USA, Japon, Chine, Inde, Brésil) et les principales associations de l'industrie ont été invitées à présenter leurs points de vue. Plus de 250 délégués et experts en provenance de 32 pays ont assisté à la conférence.

Formation organisée au niveau européen pour renforcer les liens avec les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne

La DEQM a organisé des sessions de formation à Strasbourg (France) en juillet 2010 et à Istanbul (Turquie) en décembre 2010. Ces sessions de formation visent non seulement à fournir aux délégués une compréhension de base de la Pharmacopée Européenne, mais aussi à débattre plus largement de quelques-unes des questions les plus importantes et pertinentes. En outre, des groupes d'étude de cas, des ateliers et des entretiens en face-à-face ont été organisés avec les intervenants.

Enfin, à la demande des utilisateurs, une session de formation sur CombiStats™, un logiciel informatique pour l'analyse statistique des résultats de titrages d'activité ou de titrages biologiques par dilution, a été organisée à Strasbourg (France) en novembre 2010.

Partenariat au niveau international

Pour aider les autorités nationales et les professionnels à travers le monde, la DEQM a co-organisé un certain nombre d'événements, à savoir, dans l'ordre chronologique :

Une conférence technique IPA-DEQM-IPC intitulée « *Towards new challenges in global regulatory perspective* » a été organisée à Mumbai (Inde) en janvier 2010. Cette conférence a rencontré un grand succès et confirme un grand intérêt et une forte demande d'informations et d'expertise au niveau mondial.

La DEQM a eu le plaisir de participer à un colloque à Pretoria (Afrique du Sud) en avril 2010, organisé avec le soutien de l'Association sud-africaine des pharmaciens de l'industrie (SAAPI). Le programme a été spécialement conçu pour répondre aux attentes et aux besoins éducatifs de l'auditoire, avec un accent particulier mis sur les substances pharmaceutiques de référence.

Plus loin encore, à Anji (Chine) en mai 2010, la DEQM a collaboré à l'organisation d'une session de formation avec la Chambre de commerce chinoise pour l'importation et l'exportation de médicaments et produits de santé (CCCMHPIE), une association d'entreprises nationale et le ministère chinois du Commerce. Cette session était destinée aux fabricants de produits sanitaires pharmaceutiques et le programme s'est concentré sur la procédure de certification et le programme d'inspections de la DEQM.

En mai et septembre 2010, la DEQM et l'OMS ont conjointement organisé deux conférences, en Inde et en Chine, sur la qualité des substances pharmaceutiques actives (API). La première était co-organisée par la Drug Information Association (DIA) et la seconde en collaboration avec l'Office chinois de contrôle des médicaments et des produits alimentaires (SFDA). Ces conférences

ont mis en avant les aspects importants liés à la qualité des principes actifs, à l'évaluation des dossiers, aux inspections et aux exigences de pharmacopée. Elles ont en outre souligné l'étroite collaboration entre la Pharmacopée Européenne, la procédure de certification de la DEQM, les autorités réglementaires européennes et l'OMS.

La DEQM a étroitement coopéré avec le *New Jersey Pharmaceutical Quality Control Association* (NJPQCA) pour organiser à Iselin (États-Unis) en septembre 2010 une session de formation sur la 7ème édition de la Pharmacopée Européenne. Encore une fois, le caractère très participatif du programme a permis aux délégués de discerner les changements qui s'opèrent en Europe, à la DEQM et dans la Pharmacopée Européenne et de mieux connaître les sujets sensibles en cours de discussion.

En novembre 2010, la DEQM a participé au Séminaire inter-régional de l'OMS à l'intention des laboratoires de contrôle de la qualité, qui s'est tenu en Afrique du Sud. Ce séminaire, qui a réuni des représentants des laboratoires de différentes régions, visait à présenter les nouvelles lignes directrices de l'OMS sur la pré-qualification et les améliorations en matière d'échange d'informations et d'expertise technique. Dans ce contexte, la DEQM a été invitée à présenter ses réalisations majeures dans le domaine du travail en réseau de laboratoires officiels de contrôle des médicaments (réseau OMCL) qui pourrait servir de modèle aux laboratoires pré-qualifiés par l'OMS.

La DEQM a co-organisé, avec le Paul-Ehrlich-Institut, une conférence internationale sur le passage du titrage d'activité *in vivo* à un titrage *in vitro* pour les vaccins à usage vétérinaire (Allemagne, décembre 2010), dans la lignée des efforts de la DEQM pour réduire, dans la mesure du possible, l'utilisation d'animaux dans le contrôle qualité de routine. 130 participants issus de l'industrie, d'autorités réglementaires et d'universités ont assisté à la conférence.

Participation à des salons internationaux pour promouvoir la 7^e Édition de la Pharmacopée Européenne

La DEQM participe chaque année activement à des salons internationaux comme le Salon international des ingrédients pharma-

ceutiques (CPhI China) organisé à Shanghai (Chine) en juin 2010. Pendant ces 3 jours, le stand de la DEQM a accueilli de nombreux visiteurs qui ont pu obtenir des réponses à leurs questions, tant sur la réglementation européenne relative à l'utilisation des matières premières de produits pharmaceutiques que sur les publications et services proposés par la DEQM. Des brochures d'information et des catalogues étaient disponibles en chinois pour faciliter la compréhension.

L'autre occasion importante pour la DEQM de rencontrer en personne les fabricants indiens fut le *CPhI India* à Mumbai (Inde) en décembre 2010. Ce salon a attiré plus de 10 000 visiteurs et le stand de la DEQM a reçu pendant trois jours un nombre de visiteurs sans précédent. Les distributeurs locaux des publications de la DEQM ont été invités sur le stand et la présence de la DEQM lors de ce salon a été annoncée par le biais d'une vaste campagne de diffusion. En outre, des consultations techniques gratuites ont été proposées aux entreprises titulaires d'un certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne et à celles envisageant d'en demander un.

Soutien actif pour la communication des activités de transfusion sanguine

Un colloque technique sur la « Mise en œuvre des techniques de réduction des pathogènes dans les composants sanguins » organisé à Strasbourg (France) en septembre 2010 a réuni les représentants des établissements et services de transfusion sanguine et des autorités de réglementation, ainsi que des fabricants et spécialistes reconnus de systèmes de réduction des agents pathogènes. Pour cet événement, des participants en provenance d'Australie, du Canada, du Japon, de Nouvelle-Zélande, des États-Unis et de l'OMS se sont joints aux professionnels européens de 39 pays.

Outre les événements mentionnés ci-dessus, la DEQM a également soutenu la Journée mondiale du donneur de sang, célébrée chaque année, le 14 juin, pour sensibiliser l'opinion mondiale aux besoins en sang sûr et à la nécessité d'un don de sang volontaire et régulier.





La Journée mondiale des donneurs de sang est une occasion unique de rendre hommage aux millions de personnes qui, par un acte désintéressé, permettent de sauver des vies. Le thème de la Journée 2010 était « Le monde a besoin de sang neuf ».

Le Conseil de l'Europe a soutenu plusieurs initiatives européennes, notamment celles de l'Établissement Français du Sang (EFS) et de sa section alsacienne, et celles de la Croix-Rouge allemande (*Deutsches Rotes Kreuz*, DRK) qui est responsable des activités de transfusion sanguine en Allemagne. Pour cet événement, un kit médias spécifique a été créé, avec affiches, dépliants, autocollants et divers gadgets. Ce kit est proposé à tous les États membres en accompagnement de leurs propres campagnes locales.

La DEQM a participé au XXXI^e Congrès international de la Société internationale de transfusion sanguine (SITS) à Berlin (Allemagne) en juillet 2010. Le congrès a été organisé conjointement avec la Société allemande de médecine transfusionnelle et d'immunohématologie (DGTI). Les visiteurs du stand de la DEQM provenaient de toutes les régions du monde (Afrique, Asie, Australie, Europe, Amérique du Nord et Amérique du Sud). Ce congrès a offert une occasion unique de rencontrer des infirmiers, des scientifiques, des médecins et le personnel travaillant dans le domaine de la médecine transfusionnelle et de leur présenter le Guide.

Et des activités de transplantation d'organes

La célébration de la 12^e Journée européenne du don d'organes et de la greffe, une initiative du Conseil de l'Europe, a eu lieu à Tbilissi, en Géorgie, à l'invitation du Ministère de la Santé géorgien et de l'Association géorgienne des transplantologues (GAT). L'idée est d'aider chaque année un pays différent à mener une campagne de sensibilisation sur l'importance du don et de la transplantation d'organes. Cette année, le message des manifestations était « devenez donneur – sauvez une vie ».

Outre les diverses animations de rue, les stands et les animations, une « Marche pour la vie » a été organisée pour sensibiliser au don d'organes et une déclaration symbolique a été signée à cette occasion. Une conférence a également été organisée, suivie d'une conférence de presse.

Des supports de campagne et un kit d'information sont mis à la disposition de tous les pays européens pour soutenir et compléter leurs efforts au niveau local.

En marge de cette journée, d'autres événements ont été organisés par plusieurs partenaires dans la région des Balkans, sous la direction de *Slovenia Transplant*, dans le but de concevoir un modèle d'organisation de la Journée européenne du don d'organes dans de plus petits États membres.

Visites

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

2.4 Collaboration internationale

Protocoles d'accord

En 2010, la DEQM a renforcé la collaboration avec des partenaires internationaux. Des protocoles d'accord bilatéraux ont été signés avec l'Institut national coréen pour la sécurité des médicaments et des aliments (NIFDS) en novembre et avec l'Institut national chinois pour le contrôle des médicaments et des aliments (NIFDC, anciennement connu sous le nom de NICPBP) en décembre 2010. Ces protocoles d'accord démontrent la volonté de ces partenaires de renforcer leur collaboration avec la DEQM pour les activités liées à la protection de la santé publique.

Collaboration internationale pour les inspections des BPF

La DEQM a continué à jouer un rôle actif dans le projet pilote de collaboration entre Union Européenne, États Unis et Australie sur les inspections des BPF de substances actives, en échangeant des informations ou en effectuant des inspections conjointes sur des sites d'intérêt commun. Ceci a contribué à réduire le nombre des inspections effectuées en double par les différentes autorités dans une même entreprise, et ainsi permettre une économie de ressources et d'argent pour toutes les parties. Un examen des résultats du projet pilote en 2010 a clairement mis en évidence la nécessité de poursuivre cet exercice.

En outre, un inspecteur de la DEQM a rendu visite au *Therapeutic Goods Administration* (TGA) australien pour un partage de connaissances sur l'évaluation de la nécessité et de la fréquence des réinspections pour les fabricants de substances actives, en vue d'optimiser les ressources consacrées aux inspections sur site.

Atelier IRMM-DEQM

Un atelier conjoint de l'Institut de matériaux de référence et des mesures (IRMM) (Centre commun de recherche de l'Union Européenne) et de la DEQM s'est tenu en décembre 2010. L'objectif était d'échanger des informations et de renforcer la compréhension mutuelle. Chaque organisation a présenté ses principales activités, processus, défis et besoins dans le domaine des étalons de référence et des matériaux de référence.

En conclusion, les actions suivantes ont été décidées :

- unir les forces afin de mieux aborder les questions réglementaires (REACH, GHS),
- accroître la compréhension mutuelle par un échange de participants lors de sessions de formation,
- ouvrir une ligne de communication/d'échange dans des domaines d'intérêt commun (travail en réseau des laboratoires, normes ISO, conférences, etc.).

Une visite d'agents de la DEQM aux nouvelles installations de l'IRMM à Geel, en Belgique, est prévue en 2011.

Liste des comités de la DEQM

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. En 2010, elle se composait des 37 parties signataires de la Convention (36 États plus l'Union Européenne). La Commission décide du programme de travail et définit des normes qualité pour les médicaments et leurs composants. A cette fin, elle désigne des experts nationaux autorisés à travailler à l'élaboration de ces normes et a mis en place 20 groupes d'experts permanents et 48 groupes de travail *ad hoc* chargés de mener à bien le programme de travail de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.). Elle a ainsi élaboré, adopté et mis en application plus de 2140 textes contenant des spécifications relatives à la qualité. 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 7^e Édition, joue un rôle essentiel pour la protection de la santé publique. Elle est élaborée à l'usage des professionnels du monde du médicament, pour lesquels elle constitue une référence constante.

LE COMITÉ DIRECTEUR DU PROGRAMME DE STANDARDISATION BIOLOGIQUE (PSB)

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, en particulier celles inspirées par le concept dit des « 3R » (Remplacement, Réduction, Raffinement des essais sur animaux). Ses activités sont encadrées par le Comité directeur du PSB.

LES COMITÉS CONSULTATIFS DU RÉSEAU DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS (OMCL)

Environ 35 pays participent depuis 1994 aux activités du réseau des OMCL, que coordonne la DEQM. Ce réseau a pour rôle de veiller à l'uniformité de la qualité des médicaments commercialisés dans les États membres et de contribuer à la reconnaissance mutuelle, entre ces États, des résultats des contrôles qualité effectués sur les médicaments. Les décisions importantes sont prises lors des assemblées plénières annuelles du réseau. Les groupes 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 Groupe 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 est également partie prenante de 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.

Les autorités européennes et nationales sont impliquées dans ces activités. Le réseau des OMCL participe également à des enquêtes sur les médicaments frauduleux.

LE COMITÉ DIRECTEUR DE LA CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PH. EUR.

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 CTC et leurs présidents.

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


LE 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,
- l'élaboration du *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins* par un groupe de travail *ad hoc*,
- les comportements à risque ayant un impact sur le management des donneurs de sang.

LE COMITÉ EUROPÉEN SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES (CD-P-TO)

Le Comité supervise les activités relatives à un certain nombre de projets thématiques, concernant par exemple les donneurs à cœur non-battant, la double inscription sur les listes d'attente de transplantation, ou la coopération entre États de la région de la Mer Noire en matière de transplantation, qui nécessitent d'être développés. Le « *Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité de la transplantation d'organes, tissus et cellules* » a été révisé en 2010. Un Groupe *ad hoc* travaille actuellement, sous la supervision du Comité, à la révision de la partie du Guide qui concerne les cellules et tissus.



Le Comité collabore également, au sein d'un groupe *ad hoc*, avec des experts du Comité européen pour les problèmes criminels (CDPC) et du Comité Directeur pour la bioéthique (CDBI) pour « définir ensemble les principaux éléments qui pourraient faire partie d'un instrument juridique contraignant et en rendre compte au Groupe de Rapporteurs sur la coopération juridique (GR-J) d'ici avril prochain ». Il répond en cela aux recommandations de l'*Étude conjointe du Conseil de l'Europe et des Nations Unies sur le trafic d'organes, de tissus et de cellules et la traite des êtres humains aux fins de prélèvement d'organes*, qui préconisait notamment que soit élaboré un instrument juridique international définissant le trafic d'organes, de tissus et de cellules ainsi que des mesures permettant de lutter contre ce trafic, de protéger les victimes et de poursuivre les coupables en justice.

LE COMITÉ EUROPÉEN SUR LES PRODUITS ET LES SOINS PHARMACEUTIQUES (CD-P-PH)

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

- le Comité d'Experts sur la classification 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 les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC),

LE COMITÉ DE PROTECTION DE LA SANTÉ DES CONSOMMATEURS (CD-P-SC)

Le Comité est responsable de la gestion du programme de travail et de la prise de décisions. Il supervise deux groupes qui sont chargés de l'examen des aspects sanitaires et de l'évaluation des risques, rédigent des rapports et des recommandations en matière d'approche réglementaire :

- le Comité d'Experts sur les emballages alimentaires et pharmaceutiques (P-SC-EMB),
- le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS).

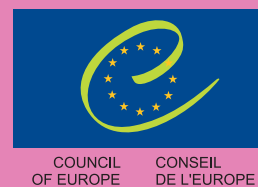
Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM)

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

Pour obtenir l'autorisation de reproduire une partie du présent rapport ou pour tout renseignement, merci de passer par le service HelpDesk de la DEQM, Relations publiques :
www.edqm.eu/hd



Direction Européenne de la
Qualité du Médicament & Soins de Santé



COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE