

**CONSEIL DE L'EUROPE**  
**COMITÉ DE SANTÉ PUBLIQUE**  
**(Accord Partiel)**

---

**RÉSOLUTION AP-CSP (07) 1**

*(adoptée par le Comité de santé publique (Accord partiel) (CD-P-SP)  
le 21/02/2007)*

**Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne  
(version révisée)**

Le Comité de santé publique (Accord partiel) (CD-P-SP) composé, aux fins de la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, des délégations nommées par les Parties à ladite Convention, à savoir les délégations de l'Autriche, de la Belgique, de la Bosnie-Herzégovine, de la Bulgarie, de la Croatie, de Chypre, de la République Tchèque, du Danemark, de l'Estonie, de la Finlande, de l'"ex-République yougoslave de Macédoine", de la France, de l'Allemagne, de la Grèce, de la Hongrie, de l'Islande, de l'Irlande, de l'Italie, de la Lettonie, de la Lituanie, du Luxembourg, de Malte, du Monténégro, des Pays-Bas, de la Norvège, de la Pologne, du Portugal, de la Roumanie, de la Serbie, de la République Slovaque, de la Slovénie, de l'Espagne, de la Suède, de la Suisse, de la Turquie, du Royaume-Uni et de l'Union Européenne,

Considérant la mise en place de la Procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne adoptée le 1er juillet 1993 par le Comité de Santé publique (Accord partiel) (CD-P-SP) dans sa résolution AP-CSP (93) 5 et modifiée le :

- 4 octobre 1996          Résolution AP-CSP (96) 5,
- 8 mai 1998             Résolution AP-CSP (98) 2
- 22 décembre 1999     Résolution AP-CSP (99) 4.

Vu la décision prise par la Commission européenne de Pharmacopée lors de sa Session de novembre 2006 de mettre à jour et de compléter la résolution AP-CSP (99) 4 ;

Décide de corriger en conséquence la résolution AP-CSP (99) 4 et de la remplacer par le texte ci-joint.

## 1 INTRODUCTION

2 La délivrance d'un certificat de conformité par le Secrétariat Certification de la Direction  
3 Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM) permet au fabricant d'une substance  
4 d'apporter la preuve que la qualité de cette substance est convenablement contrôlée par les  
5 monographies correspondantes de la Pharmacopée Européenne (comme il est décrit dans les  
6 Directives de l'UE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain  
7 ou vétérinaire, dans la note explicative CHMP/CVMP sur les Exigences relatives aux  
8 substances actives et dans toute réglementation nationale pertinente ; voir point 7). A cette  
9 fin, le fabricant dépose un dossier détaillé (dont le contenu est décrit dans les documents  
10 appropriés de la DEQM ; voir point 7), qui peut contenir des données confidentielles.

11 La procédure est destinée à l'évaluation de la qualité au regard des critères spécifiés, selon le  
12 cas, dans la ou les monographies concernées.

13 Le certificat de conformité garantit que l'application des monographies concernées de la  
14 Pharmacopée européenne permet, si nécessaire en conjonction avec une annexe jointe au  
15 certificat, de vérifier si la qualité de la substance est ou non appropriée à son emploi dans des  
16 médicaments. En d'autres termes, il garantit que toutes les impuretés et contaminations  
17 potentielles associées au procédé de fabrication mis en œuvre (matières premières incluses)  
18 sont entièrement contrôlées par les exigences de ces monographies.

## 19 CHAMP D'APPLICATION

20 La procédure décrite dans le présent document s'applique aux substances couvertes par une  
21 ou plusieurs monographies (générales et/ou spécifiques) ayant été adoptées par la  
22 Commission européenne de Pharmacopée :

23 — substances actives et excipients, organiques ou inorganiques, qui sont le produit d'un  
24 processus de fabrication ou d'une extraction,

25 — substances produites par fermentation en tant que produits indirects de l'expression  
26 génétique (métabolites de microorganismes), que les microorganismes producteurs aient  
27 ou non été modifiés par des méthodes traditionnelles ou par la technologie dite de l'ADN  
28 recombinant (voir la monographie *Produits de fermentation*),

29 — produits comportant un risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes animales  
30 (EST) (voir la monographie *Produits comportant un risque de transmission d'agents  
31 d'encéphalopathies spongiformes animales*).

32 La procédure n'est pas applicable aux produits directs de l'expression génétique (protéines),  
33 aux produits obtenus à partir de tissus humains, aux vaccins, aux produits du sang et aux  
34 préparations.

35 La décision finale quant à l'éligibilité d'une demande de certificat de conformité pour un  
36 produit d'origine animale est prise si nécessaire par le comité concerné de la procédure de  
37 certification.

## 1 TITULAIRE DU CERTIFICAT

2 Le certificat de conformité est de préférence délivré aux fabricants de substances destinées à  
3 un usage pharmaceutique. Dans les cas particuliers où le titulaire n'est pas le fabricant, mais  
4 un de ses agents autorisés, un accord formel est requis (inclus dans le formulaire de demande  
5 de certificat ; voir point 7).

## 6 PROCEDURE

7 La procédure de certification de conformité se déroule selon le schéma suivant.

### 8 1. DEPOT DU DOSSIER

9 Le fabricant dépose la demande de certificat en envoyant un dossier, de préférence en langue  
10 anglaise ou à défaut en français, respectant le format CTD et comprenant la partie concernée  
11 du QOS (*Quality Overall Summary*), ainsi qu'un formulaire de demande de certificat dûment  
12 complété (voir point 7), des échantillons de lots commercialisés et le règlement des frais  
13 d'inscriptions.

14 La composition de la documentation à fournir est décrite dans des documents spécifiques  
15 publiés par la DEQM concernant l'évaluation de la pureté chimique, l'évaluation du risque  
16 d'EST, les drogues végétales et les préparations à base de drogues végétales (voir point 7).  
17 Dans le cas des produits comportant un risque de transmission d'encéphalopathies  
18 spongiformes animales, le demandeur peut, lorsqu'il existe dans la Pharmacopée européenne  
19 une monographie spécifique sur le produit, soit déposer une demande de certificat portant à la  
20 fois sur la monographie générale *Produits comportant un risque de transmission d'agents*  
21 *d'encéphalopathies spongiformes animales* et sur la monographie spécifique, soit demander  
22 simplement un certificat concernant la monographie générale. Lorsqu'il n'existe pas dans la  
23 Pharmacopée européenne de monographie spécifique sur le produit, seuls sont à fournir les  
24 documents liés à l'évaluation du risque d'EST.

25 Dans la demande de certificat, le fabricant déclare que la production de la substance en  
26 question se déroule conformément aux exigences de l'UE relatives aux Bonnes Pratiques de  
27 Fabrication (BPF) pour les matières premières (voir point 7), ainsi qu'au contenu du dossier.  
28 Dans le cas de produits comportant un risque de transmission d'encéphalopathies  
29 spongiformes animales, pour lesquels il n'a pas été élaboré de règles de BPF, il convient  
30 d'appliquer un système d'assurance qualité approprié (tel que les normes ISO 9000 et  
31 HACCP<sup>1</sup>) assurant notamment la traçabilité et la reproductibilité de lot à lot. En outre, le  
32 fabricant se déclare prêt à accepter une inspection à la demande d'une autorité compétente. Si  
33 la demande est déposée par un agent autorisé du fabricant, cette déclaration fait également  
34 partie intégrante du dossier et l'agent autorisé doit lui aussi se déclarer prêt à accepter une  
35 inspection (dans le formulaire de demande de certificat, voir point 7).

---

<sup>1</sup> HACCP = Hazard Analysis and Critical Point.

## 1 2. ACCUSE DE RECEPTION

2 Après avoir vérifié que le dossier déposé est complet, le Secrétariat Certification délivre dans  
3 les 8 jours un accusé de réception, qui constitue l'enregistrement officiel de la demande. Le  
4 Secrétariat dispose, à compter de la réception du dossier (si celui-ci est acceptable), de 4 mois  
5 pour désigner deux évaluateurs et faire procéder à l'instruction du dossier, puis de 1 mois pour  
6 mettre les conclusions en application et délivrer, le cas échéant, le certificat.

## 7 3. DESIGNATION DES EVALUATEURS

8 Pour chaque dossier, le Secrétariat désigne deux évaluateurs choisis, en fonction de leurs  
9 compétences et du dossier à examiner, dans une liste qui est approuvée par le Comité  
10 Directeur Certification (conformément au mandat – *Terms of Reference* – ; voir point 7) et  
11 publiée périodiquement sur le site internet de la DEQM. Les évaluateurs signent un  
12 engagement de respect de la confidentialité et une déclaration de non-conflit d'intérêts.

13 Les évaluateurs, après examen du dossier, rédigent un rapport en 3 parties.

14 — Rapport A ou "rapport confidentiel" : ce rapport contient une évaluation critique  
15 exhaustive des données fournies et est joint au dossier confidentiel de certification.

16 Le rapport A peut être communiqué, sur demande, à toute autorité d'autorisation de mise  
17 sur le marché, dans le cadre de l'examen d'une demande identifiée d'enregistrement d'un  
18 médicament faisant référence à la substance concernée, le fabricant de la substance en  
19 étant concomitamment informé.

20 — Rapport B ou "demande de révision de la monographie" : lorsqu'une mise à jour de la  
21 monographie est nécessaire, ce rapport fournit au Groupe d'Experts concerné de la  
22 Pharmacopée européenne les informations dont il a besoin pour réviser la monographie  
23 qui s'est avérée inadéquate. Ce rapport est établi de façon à ne pas divulguer les  
24 informations confidentielles du dossier. Avant d'être transmise au groupe d'experts  
25 concerné, cette partie du rapport est adressée au fabricant.

26 — Rapport C ou "Commentaires à l'intention des inspecteurs" : ce rapport contient toutes  
27 informations utiles pour une éventuelle inspection et/ou toute demande d'inspection  
28 spécifique et spécifie à quelles règles de BPF ou à quel système d'assurance qualité se  
29 réfère le dossier, si les exigences de BPF de l'UE ne s'appliquent pas.

## 30 4. EVALUATION

31 L'évaluation est conduite par les évaluateurs, assistés du Secrétariat Certification. En cas de  
32 doute, il est fait appel à l'avis du Comité Technique Consultatif concerné (rôles et statut  
33 définis dans le document *Terms of Reference* ; voir point 7). Cette consultation peut être  
34 demandée par les évaluateurs ou le Secrétariat Certification.

35 Si des justifications toxicologiques sont nécessaires, l'avis d'un évaluateur toxicologue est  
36 sollicité sur cet aspect spécifique.

37 Si besoin est, les évaluateurs ou le Comité Technique Consultatif concerné demandent qu'une  
38 évaluation expérimentale soit effectuée par le laboratoire de la DEQM sur l'échantillon  
39 fourni.

1 Les évaluateurs, et le cas échéant le Comité Technique Consultatif concerné, présentent  
2 finalement l'une des quatre conclusions suivantes.

3 4.1 *La monographie permet de contrôler la qualité de la substance et/ou la substance*  
4 *satisfait aux critères spécifiés dans la monographie Produits comportant un risque de*  
5 *transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales.*

6 En conséquence, le certificat de conformité est délivré.

7 Dans le cas des impuretés chimiques, si besoin est, des mesures sont prises, en accord  
8 avec le fabricant, pour améliorer la transparence de la monographie en mentionnant  
9 l'impureté ou les impuretés contrôlées tout en protégeant la confidentialité des  
10 données (propriété industrielle).

11 Lors d'une révision ultérieure de la monographie, le nom des impuretés connues et  
12 contrôlées dont la divulgation n'interfère pas avec la propriété industrielle est publié,  
13 en accord avec le fabricant. Durant la période intermédiaire, ces impuretés sont  
14 mentionnées dans le certificat lui-même.

15 Si, dans certains cas exceptionnels, le nom d'une ou plusieurs impuretés non  
16 mentionnées dans la monographie existante ne peut pas être publié dans la  
17 Pharmacopée européenne pour des raisons de confidentialité, il est indiqué dans le  
18 certificat.

19 4.2 *La monographie ne permet pas de contrôler totalement la qualité de la substance,*  
20 *mais les informations fournies (nouvelle méthode d'analyse validée et/ou essais*  
21 *complémentaires) apportent l'assurance que la qualité de la substance est*  
22 *convenablement contrôlée (note : cette conclusion n'est pas applicable dans le cas de*  
23 *l'évaluation du risque d'EST).*

24 En conséquence, le certificat de conformité est délivré. La description intégrale de  
25 l'essai complémentaire ainsi que la liste complète des impuretés nommées, avec les  
26 limites correspondantes, sont données dans le certificat.

27 Avec l'accord du fabricant, le Secrétariat demande au Groupe d'Experts concernés de  
28 la Pharmacopée européenne d'engager la procédure de révision appropriée pour  
29 introduire un essai adapté dans la monographie, afin que celle-ci permette également  
30 de contrôler de façon adéquate la qualité de la substance produite par ce fabricant.

31 Si besoin est, des mesures sont prises, en accord avec le fabricant, pour améliorer la  
32 transparence de la monographie en mentionnant l'impureté ou les impuretés contrôlées  
33 tout en protégeant la confidentialité des données (propriété industrielle).

34 Lors d'une révision ultérieure de la monographie, le nom des impuretés connues et  
35 contrôlées dont la divulgation n'interfère pas avec la propriété industrielle est publié,  
36 en accord avec le fabricant. Durant la période intermédiaire, ces impuretés sont  
37 mentionnées dans le certificat lui-même.

38 Si, dans certains cas exceptionnels, le nom d'une ou plusieurs impuretés non  
39 mentionnées dans la monographie existante ne peut pas être publié dans la  
40 Pharmacopée européenne pour des raisons de confidentialité, il est indiqué dans le  
41 certificat.

1 4.3 *Les informations fournies sont insuffisantes et ne permettent pas de parvenir à une*  
2 *conclusion.*

3 Le Secrétariat demande alors au fabricant un complément d'information sur le procédé  
4 de fabrication, l'origine des matières premières, les matières premières, les méthodes  
5 d'essai complémentaires, les études de validation, etc. L'évaluation des données  
6 complémentaires reçues est effectuée dans les 12 semaines, et conduit éventuellement  
7 à l'une des quatre présentes conclusions ;

8 La délivrance du certificat de conformité est refusée tant que les informations fournies  
9 sont incomplètes.

10 4.4 *La monographie ne permet pas de contrôler la qualité de la substance, ou il n'a pas*  
11 *été possible de parvenir à un accord sur la ou les méthodes d'essai applicables à une*  
12 *ou plusieurs impuretés ou sur l'évaluation du risque d'EST, ou les informations*  
13 *fournies (même après des demandes répétées) ne permettent pas de démontrer la*  
14 *conformité aux exigences en vigueur.*

15 En conséquence, une décision motivée de refus de délivrance du certificat de  
16 conformité est prise. Avant notification du refus, il est donné au fabricant la possibilité  
17 de défendre son dossier lors d'un entretien avec le comité concerné.

18 Dans tous les cas où une décision de refus est prise pour des motifs non administratifs,  
19 elle est immédiatement communiquée, à titre confidentiel, aux autorités  
20 d'enregistrement des pays membres de la Convention relative à l'élaboration d'une  
21 pharmacopée européenne.

## 22 5. NOTIFICATION DE LA DECISION

23 Le Secrétariat Certification prend les mesures nécessaires à la mise en œuvre, dans les  
24 4 semaines, des décisions des évaluateurs et, si nécessaire, du Comité Technique Consultatif  
25 concerné.

## 26 6. SUIVI DE LA CERTIFICATION DE CONFORMITE

27 6.1 Le respect des dispositions suivantes est indispensable sous peine de nullité du  
28 certificat délivré :

29 6.1.1 Toute modification significative (administrative ou technique) susceptible ou non  
30 d'influer sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité de la substance doit être signalée au  
31 Secrétariat Certification de la DEQM et donne lieu à une réévaluation et une mise à  
32 jour du dossier.

33 Ces modifications sont classées comme notifications, mineures ou majeures selon  
34 l'impact sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité de la substance. Une considération  
35 particulière s'applique aux produits présentant un risque de transmission d'agents  
36 d'encéphalopathies spongiformes animales. La procédure à suivre et les documents à  
37 fournir sont décrits dans des documents spécifiques publiés par la DEQM (Guide  
38 relatif aux exigences applicables en matière de révision/renouvellement des certificats

1 et Procédures de traitement des demandes de révision/renouvellement de certificats ;  
2 voir point 7).

3 6.1.2 Une mise à jour du dossier de certification doit intervenir après cinq ans et conduire  
4 au moins à constater l'absence de modifications susceptibles d'influer sur la qualité,  
5 l'innocuité ou l'efficacité de la substance. A l'issue de ce renouvellement, la validité  
6 du certificat doit normalement être illimitée, sous réserve que les conditions de sa  
7 validité, notamment celles citées sous 6.1.1, soient respectées.

8 6.1.3 Dans le cas où la ou les monographies auxquelles fait référence le certificat sont  
9 révisées par la Commission européenne de Pharmacopée, le fabricant doit démontrer  
10 la conformité aux nouvelles exigences. Le Secrétariat Certification s'assure que la  
11 qualité de la substance reste conforme aux critères spécifiés dans les monographies  
12 révisées. Le Secrétariat adresse alors un certificat révisé au titulaire, ou lui demande  
13 d'actualiser son dossier conformément aux monographies révisées.

14 6.1.4 Dans le cas de nouvelles exigences légales ou de nouveaux développements  
15 techniques ou scientifiques ayant des répercussions en matière de santé, le Secrétariat  
16 Certification s'assure que la substance satisfait aux nouveaux critères. Si tel n'est pas  
17 le cas, le certificat est suspendu.

18 6.2 En cas de non respect des conditions ci-dessus mentionnées ou en cas de manques  
19 majeurs/critiques remarqués lors des inspections, et sur la base des recommandations  
20 du comité concerné, la DEQM peut suspendre le certificat. Le détenteur en est alors  
21 immédiatement notifié par courrier officiel lui exposant la raison de la décision et les  
22 conditions de restauration du certificat. L'occasion est offerte au détenteur, lors d'une  
23 audience appropriée, de présenter sa position devant le comité concerné. Les autorités  
24 d'enregistrement des états membres de la Convention de pharmacopée européenne  
25 sont immédiatement informées, à titre confidentiel, de la décision de suspension.

## 26 7. DOCUMENTS DE REFERENCE

### 27 7.1 Documents UE/EMA :

28 ■ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive  
29 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage  
30 humain

31 ■ Directive 2004/28/CE du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive  
32 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires

33 ■ *Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of*  
34 *the Dossier* (CHMP/QWP/297/97 ; EMA/CVMP/1069/02)

35 ■ *The rules governing medicinal products in the European Union ; Volume 4, Good*  
36 *Manufacturing Practice.*

37 ○ *Volume 2B - Presentation and content of the dossier (medicinal products for*  
38 *human use)*

1                   ○ *Volume 6B - Presentation and content of the dossier (veterinary medicinal*  
2                    *products)*

3 7.2 Documents DEQM :

4       ▪ *Terms of Reference – PA/PH/CEP (01) 1*

5       ▪ *Content of the dossier for chemical purity and microbiological quality – PA/PH/CEP*  
6        *(04) 1*

7       ▪ *Content of the dossier for a substance for TSE risk assessment – PA/PH/CEP (06) 2*

8       ▪ *Content of the dossier for herbal drugs and herbal drugs preparation quality*  
9        *evaluation – PA/PH/CEP (02) 6*

10       ▪ *Guide relatif aux exigences applicables en matière de révision/renouvellement des*  
11        *certificats – PA/PH/CEP (04) 2*

12       ▪ *Formulaire de demande de certificat : Request for new certificate of suitability –*  
13        *ECEP/03 ; Request for revision or renewal of certificate of suitability – ECEP/05*

14       ▪ *Nouvelles procédures de traitement des demandes de révision/renouvellement de*  
15        *certificats – PA/PH/Exp. CEP/T (04) 18*