

Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM)

Rapport annuel d'activité - 2004

L'activité de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament est présentée sous l'angle de ses deux principales missions, à savoir :

1. la Pharmacopée Européenne, y compris la procédure de certification de conformité et les relations internationales,
2. le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL).

1. LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

PARTIES SIGNATAIRES ET OBSERVATEURS

Avec l'adhésion en 2004 de la Bulgarie, de la Lituanie et de Malte, la Convention de la Pharmacopée Européenne compte désormais 35 signataires, dont l'Union Européenne et les pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie et Monténégro (ex-Yougoslavie), République Slovaque, Slovénie, Suède, Suisse, « Ex-République yougoslave de Macédoine », Turquie.

A ces signataires s'ajoutent des observateurs, actuellement au nombre de 14 : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) plus 4 états européens (Albanie, Géorgie, Pologne, Ukraine) et 10 états non européens (Algérie, Australie, Canada, Chine, Etats-Unis (FDA), Malaisie, Maroc, Sénégal, Syrie, Tunisie). Le nombre d'observateurs européens a diminué de 3, ces pays ayant signé la Convention comme indiqué ci-dessus et le nombre d'observateurs non européens a augmenté de 1, suite à la demande présentée par la FDA (Etats-Unis) concernant plus particulièrement les produits dérivés du sang. Cette demande officielle concrétise de nombreuses années d'échanges scientifiques et de partenariat pour l'amélioration et la standardisation des méthodes biologiques.

ACTIVITÉS GÉNÉRALES

La Commission Européenne de Pharmacopée a poursuivi ses travaux pour la préparation de la 5^e Edition, entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2005. Deux mises à jour (5.1 et 5.2) ont été publiées en 2004 pour mise en application, respectivement, le 1^{er} avril 2005 et le 1^{er} juillet 2005.

Un « Certificat d'authenticité » des publications de la DEQM a été mis en place. Ce certificat renferme des dispositifs de sécurité visibles ou cachés. En outre, ces certificats contiennent un identifiant unique (*EDQM Publication ID*) qui sert à l'enregistrement des

versions électroniques et permet aux utilisateurs de vérifier l'authenticité de leur publication DEQM par l'intermédiaire d'un enregistrement en ligne.

En 2004, au cours de ses 3 sessions annuelles de mars, juin et novembre, la Commission Européenne de Pharmacopée a adopté 196 monographies, dont 114 révisions et 82 nouvelles monographies. Elle a également adopté 25 textes et méthodes générales, dont 17 révisions et 8 nouveaux textes. Au total, ce sont donc 221 textes qui ont été adoptés (dont 131 révisés). Le nombre de monographies élaborées par la procédure d'adaptation des monographies nationales ou la procédure III est stable (14 en 2003 et 2004) alors que celui produit par les groupes d'experts est en légère diminution. La nouvelle procédure mise en place (procédure IV) pour des produits nouveaux en collaboration avec des firmes productrices et des laboratoires nationaux de contrôle fournit des premiers résultats encourageants (5 monographies préparées dans des délais rapides). Le nombre de documents produits (nouveaux et révisés) est stable : 3 190 en 2004. Les nouvelles monographies se répartissent comme suit : 52 sur des produits organiques ou inorganiques, 3 sur des vaccins, 1 sur un produit biologique, 16 sur des plantes ou préparations à base de plantes, 8 sur des produits homéopathiques, 1 sur une préparation radiopharmaceutique, 1 sur une forme pharmaceutique.

Les réunions ont représenté en 2004 un total d'environ 210 journées (196 en 2003). Ce total comprend les 3 sessions plénières de la Commission et les réunions préparatoires correspondantes, ainsi que les réunions des groupes d'experts (81) et des groupes de travail *ad hoc* (26). Il tient également compte des diverses réunions auxquelles ont participé des membres du Secrétariat : sessions du Comité Pharmaceutique (Bruxelles) pour les médicaments humains et vétérinaires ; réunions des différents groupes de travail du *Comité des Spécialités Pharmaceutiques* (CSP) et du *Comité des Médicaments Vétérinaires* (CMV) de l'EMEA (près d'une vingtaine, notamment pour les groupes de travail Qualité, Biotech, Médicaments immunologiques vétérinaires, Inspection, Médicaments à base de plantes). A cela s'ajoutent les réunions du *Groupe de Discussion des Pharmacopées* (GDP) pour l'harmonisation internationale avec le Japon et les Etats-Unis, les réunions préparatoires du groupe de travail Qualité pour ICH (Q4B), les réunions des groupes de travail de VICH et celles relatives à l'organisation et à la participation de séminaires scientifiques et de congrès internationaux.

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

Le Groupe de Discussion des Pharmacopées [Pharmacopée européenne (Ph. Eur.), Pharmacopée

japonaise (JP) et United States Pharmacopeia (USP)] s'est réuni à Madrid (Espagne) les 16-19 février 2004 en association avec l'ICDRA (International Conference of Drug Regulatory Authorities) de l'OMS, à Washington (Etats-Unis) les 7-10 juin 2004 et à Yokohama (Japon) les 15-18 novembre 2004 parallèlement à la rencontre des groupes d'experts ICH (International Conference on Harmonisation), ce qui a permis de fructueux échanges sur l'avancement des travaux. Ces réunions ont eu lieu pour finaliser l'harmonisation d'un certain nombre de chapitres généraux et de monographies. L'OMS était présente au titre d'observateur.

Bilan des accords d'harmonisation :

- Signature de 7 nouveaux chapitres généraux : Uniformité des préparations unidoses, Dissolution et Désagrégation, Propriétés d'écoulement des poudres, Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique, Microscopie optique, Friabilité des comprimés.
- Révision de 3 chapitres qui avaient fait l'objet d'accords pour tenir compte de nouveaux éléments apparus à l'occasion de la transcription dans les Pharmacopées des Etats-Unis et du Japon : Volume extractible (préparations parentérales), Contamination particulaire (préparations injectables), Cendres sulfuriques/résidu à la calcination.
- Signature de 8 monographies d'excipients : Cellulose microcristalline, Cellulose en poudre, Parahydroxybenzoates de méthyle, d'éthyle, de propyle et de butyle, Hydrogénophosphate de calcium anhydre, Hydrogénophosphate de calcium dihydraté.

Le nombre total de monographies ayant fait l'objet de la procédure de signature de textes harmonisés (procédure de « *sign-off* ») s'élève actuellement à 31 et le nombre de textes généraux à 19.

Il faut rappeler que les textes ayant fait l'objet d'un accord doivent ensuite être adoptés, publiés et mis en application selon le système juridique propre de chaque partenaire. C'est seulement à l'issue de la publication et de la mise en application dans l'ensemble des trois pharmacopées (et sous réserve que les textes soient conformes aux accords signés) que les autorités d'enregistrement des Etats-Unis, de l'Union Européenne et du Japon peuvent juridiquement accepter l'interchangeabilité des trois pharmacopées.

Afin de faciliter et d'accélérer la mise en place d'une procédure appropriée, le Comité Directeur d'ICH a mis en place un nouveau groupe d'experts Q4B dénommé *Regulatory acceptance of pharmacopoeial interchangeability* : une réunion conjointe GDP-Q4B s'est déroulée le 16 novembre 2004 sur la question de la reconnaissance réglementaire des monographies et chapitres généraux harmonisés, en particulier ceux concernés par le guideline ICH Q6A ; les procédures de travail, les mécanismes de coopération et le futur programme ont été discutés ; 3 exemples ont été étudiés : l'essai du volume extractible pour les préparations parentérales, l'essai de résidu à la calcination/cendres sulfuriques et l'essai de stérilité ; l'étude du volume extractible a été menée à terme, et le groupe Q4B a estimé que les méthodes des trois pharmacopées seront

interchangeables dès lors que les textes harmonisés auront été publiés et mis en application dans les trois régions concernées.

Par ailleurs, le GDP a affiné certains aspects importants de sa procédure de travail, à la lumière de l'expérience acquise et des besoins des autorités réglementaires, pour davantage de transparence de l'état d'harmonisation des monographies et chapitres généraux. Les membres du GDP s'efforceront d'identifier dès que possible les exigences « locales », propres à l'une ou l'autre des pharmacopées ; ces exigences locales et, le cas échéant, les éléments non harmonisés seront explicitement mentionnés sur le document de consensus final (« *sign off* »), afin que la tâche qui incombe à chaque pharmacopée d'informer ses utilisateurs sur l'état d'harmonisation des textes soit facilitée.

Indication de l'état d'harmonisation

Le Groupe de Discussion des Pharmacopées a mis au point un système de notation commun que les trois pharmacopées utiliseront dans leurs publications respectives pour indiquer l'état d'harmonisation des textes et fournir des informations sur les différences résiduelles ; les éléments non harmonisés seront signalés par le symbole ♦.

2004 : renforcement du rôle de la DEQM dans l'ensemble de la législation de l'Union Européenne

Les Directives 2001/83/CE et 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire ont été amendées respectivement par les directives 2004/27/CE article 111 et 2004/28/CE article 80 (Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 34–57 et p. 58–84). Certains de ces amendements sont en relation avec plusieurs activités développées sur une base pragmatique dans le cadre des réseaux du Conseil de l'Europe qui dorénavant feront aussi l'objet d'une reconnaissance juridique dans la réglementation communautaire révisée :

- dans le cadre de la procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne, la DEQM peut solliciter la collaboration des inspections nationales des pays membres de l'Union Européenne pour inspecter les sites de fabrication et de distribution des matières premières utilisées dans la fabrication de médicaments. A noter que sur une base volontaire, un important réseau de collaboration regroupant les inspecteurs de plus de 15 états membres a été mis en place dans le cadre d'opérations pilotes.
- le rôle joué par le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle (OMCL) du Conseil de l'Europe, en matière de contrôle de qualité indépendant, a été confirmé pour les médicaments à usage humain et vétérinaire dans la législation européenne.

TERMES NORMALISÉS

Les modifications apportées à la liste des termes normalisés, avec l'addition de cinq langues (lituanien, estonien, letton, maltais et roumain), portent à 27 le nombre de langues dans lesquelles les termes normalisés sont traduits. L'ensemble des langues officielles des

dix nouveaux pays ayant accédé au traité de l'Union Européenne est donc désormais disponible. Une version électronique des listes de termes normalisés est accessible via le site internet de la DEQM, à partir d'une base de données spécialisée. La version papier correspondante est en cours de préparation.

COMMUNICATION ET RELATIONS PUBLIQUES

La Commission Européenne de Pharmacopée a poursuivi son activité de communication par l'organisation de symposium/ conférence thématiques, sessions de formation, visites de la DEQM, ou encore participation à des expositions spécialisées, destinés aux professionnels impliqués dans le contrôle de la qualité des médicaments. Des événements plus médiatiques ont été organisés à l'occasion du 40^e anniversaire de la Pharmacopée Européenne afin d'informer le grand public de l'importance des activités de la DEQM/ Pharmacopée Européenne pour garantir la qualité de tous les médicaments et lutter contre les médicaments contrefaits.

Symposium sur les technologies analytiques des procédés (PAT ou Process Analytical Technologies), 3-4 mai 2004, Cannes Mandelieu, France

Cette conférence a été conçue comme un forum de discussion pour permettre un échange de vues entre l'industrie, les autorités réglementaires et les pharmacopées d'Europe et des Etats-Unis, avec la représentation respective de la FDA et de l'USP.

L'industrie pharmaceutique produit aujourd'hui en grande quantité des médicaments répondant à de stricts critères de qualité. Dans un souci de fiabilité et d'efficacité accrues, les industriels ont aujourd'hui recours à une nouvelle approche dite des Technologies Analytiques des Procédés (PAT) afin de parvenir à une meilleure compréhension et maîtrise de la qualité des processus de production. S'appuyant sur les concepts de qualité à la source (intégrée à la conception) et de suivi en temps réel et en continu des procédés, cette démarche constitue une mutation radicale pour l'industrie et les autorités d'évaluation (enregistrement) et de contrôle (inspection et OMCL).

La conférence a été l'occasion de jeter les bases de l'introduction à plus grande échelle de la démarche PAT dans l'industrie pharmaceutique ce qui représente une évolution importante pour les pharmacopées et l'accomplissement de leur mission d'élaboration de normes officielles visant à la protection de la santé publique. Les pharmacopées ont un rôle à jouer, pour le bénéfice des autorités réglementaires autant que de l'industrie dans son ensemble, en décrivant et standardisant les nouvelles méthodes de fabrication et de contrôle associées à la démarche PAT.

Conférence sur « Quality on the Move: Dynamics of the European Pharmacopoeia » 4-6 octobre 2004, Budapest, Hongrie

Cette conférence a été organisée pour marquer le 40^e anniversaire de la Pharmacopée Européenne et la publication de la 5^e Edition. Plus de 350 participants, en provenance de 40 pays, ont assisté à des présentations analysant les avancées réalisées au cours des 3 dernières années et les défis à relever dans tous les domaines en rapport avec la qualité du médicament.

La majeure partie des domaines d'activités de la Pharmacopée Européenne ont été couverts lors d'ateliers interactifs avec les participants qui ont également pu rencontrer le personnel de la DEQM et les experts de la Pharmacopée Européenne dans le cadre de consultations individuelles.

Les conclusions qui ont été dégagées de la conférence seront prises en compte par la Commission européenne de Pharmacopée, tant dans ses décisions de politique générale que dans l'organisation de son programme de travail.

Symposium sur le vaccin diphtérique : essais sérologiques d'activité, 6-7 octobre 2004, Budapest, Hongrie

Le symposium, organisé dans le cadre du programme de standardisation biologique de la DEQM a réuni 57 participants issus de 16 pays.

Il a débuté par l'exposé d'une étude de validation majeure concernant des essais sérologiques d'activité de vaccins diphtériques par souci de protection des animaux. Les essais actuels d'activité exigent une épreuve virulente avec toxine.

L'étude démontre que le modèle sérologique d'activité constitue une alternative valable au modèle de l'épreuve virulente et que les vaccins tétanique et diphtérique peuvent être tous deux titrés sur le même groupe d'animaux. Cela ouvre des perspectives à la fois de réduction du nombre total d'animaux nécessaires pour les essais de contrôle et d'affinage des conditions d'essai.

Conséquence immédiate du symposium, on peut s'attendre, au cours de l'année 2005, à une proposition de révision du chapitre général de la Pharmacopée Européenne décrivant le titrage de l'activité du vaccin diphtérique.

3 Sessions de formation ont été organisées à Strasbourg sur les produits biologiques (4-5 mars 2004), produits et préparations à base de plantes (1-2 juillet 2004) et produits chimiques (2-3 décembre 2004)

Par petits groupes de 50 personnes maximum à chaque session de formation, il a été proposé aux utilisateurs de la Pharmacopée Européenne de participer à des discussions interactives portant sur l'initiation et l'optimisation de l'utilisation de la Pharmacopée Européenne. La présentation privilégie des thématiques / études de cas et l'utilisation de la version électronique.

Sessions de formation, visites officielles organisées à l'invitation d'autorités nationales et d'association professionnelles de l'industrie pharmaceutique

Le 11 mars 2004 a été organisée une session de formation en Suisse à l'invitation de l'agence du médicament suisse et de la Pharmacopée suisse (Swissmedic). Près de 200 personnes ont assisté à cette journée.

De même au Maroc en septembre 2004 mais aussi en Chine (Shanghai et Pékin) en Octobre 2004 et en Inde en novembre 2004 ont été organisées des sessions de formation sur la Pharmacopée Européenne et la procédure de certification, qui ont permis de toucher un public important (600 personnes au total).

Formation d'étudiants en pharmacie

Les agents de la DEQM sont régulièrement invités à intervenir dans des cycles de formation organisés par les facultés de pharmacie en Europe. En octobre 2004 des étudiants en pharmacie de Strasbourg faisant partie d'un cycle de formation supérieur (diplôme interuniversitaire) ont suivi une formation dans les locaux de la DEQM sur la réglementation générale européenne en matière de médicaments. La DEQM a également participé à l'University Day, journée de conférences coorganisée par Alsace BioValley qui regroupe les industries du bassin rhénan (France, Allemagne et Suisse) et la faculté de pharmacie de Strasbourg, organisée le 19 octobre 2004. Cette journée était ouverte également aux étudiants en pharmacie. Les deux thèmes retenus pour cette journée étaient la Pharmacopée Européenne et la découverte de médicaments.

Visites et réunions organisées au sein de la DEQM

Dans le cadre des échanges réguliers avec ses partenaires, la DEQM a organisé dans ses locaux les visites suivantes :

Agence norvégienne d'évaluation des médicaments (septembre 2004)

Une vingtaine de membres de cette agence ont été reçus à Strasbourg pour une présentation des activités de la DEQM/ Pharmacopée Européenne, notamment dans le domaine des produits à base de plantes et d'origine biologique. La procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne a également été présentée.

Délégations Chinoises (septembre/octobre/novembre 2004) et relations avec la Chine

La Chine a un statut d'observateur auprès de la Commission européenne de Pharmacopée depuis 1994 ; après les premières années de développement des relations, les échanges se sont espacés entre 1998 et 2002. Ces deux dernières années ont cependant vu s'intensifier les échanges avec les autorités chinoises. Ainsi 2 délégations chinoises ont été reçues à la DEQM. La première délégation était composée de représentants des autorités nationales : Pharmacopée chinoise et State Food and Drug Administration (SFDA) de Pékin. Les présentations et discussions ont porté sur les produits biologiques (vaccins notamment). La seconde délégation était composée des autorités du laboratoire de contrôle de Shanghai avec lequel un programme d'échanges scientifiques est en cours de développement.

La DEQM a également été reçue officiellement à Pékin en novembre 2004 par la Pharmacopée chinoise.

Un partenariat se développe tant au niveau national que provincial entre la DEQM et les différentes autorités chinoises pour le contrôle de la qualité des médicaments et avec notamment l'initiation d'une réflexion sur la lutte contre les médicaments contrefaits. Dans le cadre de ce partenariat, la DEQM a aussi accueilli en tant que stagiaire dans ses locaux en décembre 2004 M. Ning Baoming, professeur assistant à l'Institut national de contrôle des produits pharmaceutiques et biologiques de Pékin.

Autorités japonaise et philippine (octobre 2004)

L'objectif de cette visite était un premier contact entre les autorités philippines et la DEQM/ Pharmacopée

Européenne. Le Japon qui soutient le projet naissant d'une Pharmacopée philippine a également participé à cette réunion dont le but était une concertation dans le cadre de l'harmonisation internationale et les interrelations entre états concernant la qualité des médicaments.

Délégation turque (décembre 2004)

La délégation reçue à la DEQM était composée de responsables scientifiques du Laboratoire central de contrôle des médicaments biologiques « Refik Saddam Institute ». L'objectif de la visite était pour les autorités turques de se familiariser avec les normes et procédures européennes de contrôle et de libération des lots de produits dérivés du sang et du plasma humain. En effet, la Turquie veut développer un système approprié de surveillance de ces produits et mettre en place un mécanisme de contrôle proche de celui qui existe dans le réseau des OMCL de l'Union Européenne.

Expositions et réunions professionnelles

La DEQM a participé aux évènements suivants :

- FARMA ANALISIS COSME 2004 (Exposition et Conférences pour l'industrie pharmaceutique, chimique, alimentaire et cosmétique), 23-26 mars 2004 à Mexico (Mexique).
- Congrès organisé par la FEBRAFARMA (Fédération Brésilienne de l'Industrie Pharmaceutique), 17 octobre 2004 à Sao Paulo (Brésil). Une demi-journée de présentation a été réservée à la DEQM sur le thème « Nouveautés de la 5^e Edition de la Pharmacopée Européenne ». Une cinquantaine de représentants de la pharmacopée, du monde universitaire et des industries pharmaceutiques brésiliennes composaient l'assistance.
- ETIF (Congrès et salon sur les technologies et équipements pharmaceutiques), 19-22 octobre 2004 à Buenos Aires (Argentine). Cette manifestation a aussi été l'occasion de rencontrer les autorités nationales en particulier l'Institut National Argentin du Médicament (INAMED).
- IPC (Salon des producteurs de matières premières pour l'industrie pharmaceutique chinoise), 28-30 octobre 2004 à Shanghai (Chine).

Ces expositions et réunions professionnelles ont été l'occasion de rencontrer des utilisateurs de la Pharmacopée Européenne en Amérique centrale et en Asie. La DEQM a présenté la 5^e Edition, ses publications et services aux visiteurs par un stand, des présentations ou des sessions de formations adaptées aux demandes des associations et autorités concernées.

Manifestations liées au 40^e anniversaire de la Pharmacopée Européenne (1964-2004)

La cérémonie officielle du 15 juin 2004 s'est déroulée dans l'hémicycle du Conseil de l'Europe ; elle a réuni près de 300 personnes : l'ensemble des délégations des pays membres et observateurs à la Pharmacopée Européenne, le monde professionnel de la Pharmacie, la communauté scientifique et le grand public intéressé par le sujet. Dans le cadre des manifestations prévues à l'occasion du 40^e anniversaire de la Pharmacopée Européenne, il faut noter l'initiative des Pays-Bas d'organiser une

cérémonie au niveau national à Utrecht le 5 juin 2004 et les rencontres publiques organisées par le Conseil de l'Europe et la DEQM à Strasbourg.

Le 14 juin 2004 dans le cadre des entretiens de la ville de Strasbourg, un débat public sur le thème du « Médicament, clé des politiques européennes de santé publique » a été organisé. La personnalité invitée était M. Fernand Sauer qui a joué un rôle déterminant dans l'adhésion de l'Union Européenne à la Pharmacopée Européenne il y maintenant 10 ans. Les problématiques d'accès aux soins ou de prise en charge des patients ont également été abordées. M. Daniel Riot, journaliste d'une chaîne de télévision française et grand spécialiste des questions européennes, a animé la discussion ; une soixantaine de personnes ont ainsi pu poser leurs questions et exprimer leurs attentes en matière de santé et de médicaments.

Du 19 au 29 juin 2004 une exposition sur le thème « A la rencontre de la Pharmacopée Européenne et du médicament » a été proposée au grand public à la Chambre de Commerce et d'Industrie au centre ville de Strasbourg. L'objectif de l'exposition était de présenter au grand public et à un public plus spécialisé un aspect concret du travail réalisé au niveau européen pour garantir la qualité des médicaments et ainsi de mieux faire saisir les enjeux de santé publique au niveau européen. L'exposition était aussi un voyage au cœur de l'univers des médicaments et des connaissances en médecine : des premiers médicaments issus de la nature (plantes, minéraux ou d'origine animale) aux médicaments d'aujourd'hui produits surtout par voie de synthèse chimique, par biotechnologie ou par thérapie génique. L'accueil fait par le public à cette exposition a été très positif, des rencontres avec l'ensemble des professions de santé ont été organisées notamment avec des pharmaciens d'officine, des préparateurs en pharmacie, des représentants de l'industrie et des entreprises régionales, et des associations. L'exposition disponible également en langue anglaise est itinérante sur demande.

SITE INTERNET <http://www.pheur.org>

La DEQM a également continué de développer son site internet en 2004, notamment les services en ligne offerts aux utilisateurs : la nouvelle base d'information « KNOWLEDGE » représente une avancée notable dans le domaine du support scientifique et technique donné aux utilisateurs. Cette base permet de savoir si une substance ou une méthode d'analyse fait partie du programme de travail de la Pharmacopée Européenne, son stade d'élaboration, si un projet de texte a été publié dans PHARMEUROPA pour enquête publique et dans quel numéro, le volume de la Pharmacopée Européenne dans lequel le texte officiel obligatoire se trouve. Il est également possible de savoir si un texte publié dans la Pharmacopée Européenne fait l'objet d'une procédure de révision. Dans KNOWLEDGE sont disponibles gratuitement des informations techniques sur les textes de la Pharmacopée Européenne comme : des noms de marques de réactifs (par exemple colonnes chromatographiques ou kits biologiques) utilisés au moment de l'élaboration de la monographie pour réaliser certains essais prescrits ; des chromatogrammes de référence en téléchargement ; des informations

techniques expliquant comment réaliser en pratique certains essais décrits. La liste des substances de référence utilisées et la liste des certificats de conformité délivrés sont maintenant disponibles pour chaque substance. La disponibilité de ces informations dans une seule base est une avancée importante pour la politique de transparence que s'est fixée la DEQM/ Pharmacopée Européenne vis à vis de ses utilisateurs.

MISE À DISPOSITION DE SUBSTANCES ET PRÉPARATIONS DE RÉFÉRENCE

100 nouvelles substances chimiques ou spectres de référence et préparations biologiques de référence ont été adoptés au cours de l'année, portant à 1681 le nombre de substances disponibles pour les utilisateurs de la Pharmacopée Européenne. 27 d'entre elles ont nécessité l'organisation d'essais collaboratifs complexes pour déterminer la teneur des substances utilisées dans les dosages. En outre, 92 substances ont fait l'objet d'un remplacement et le laboratoire de la Pharmacopée Européenne a procédé au monitoring régulier de 449 substances et au contrôle de qualité de la production de 451 lots. La distribution des substances chimiques et préparations biologiques de référence aux utilisateurs a poursuivi son augmentation, passant à 135 431 flacons en 2004 (105 993 en 2003) tandis que les commandes correspondantes passaient de 15 722 à 17 903. A partir des produits en vrac sélectionnés par la Commission européenne de Pharmacopée pour servir de substances de référence, l'Unité de fabrication de la DEQM a préparé 581 lots (représentant 259 120 flacons) et 8 lots par lyophilisation représentant 17 667 flacons.

PRÉPARATION ET DISTRIBUTION D'ÉCHANTILLONS

Au cours de l'année, 2651 (2439 en 2003) nouveaux échantillons ont été réceptionnés par la DEQM, le nombre total d'échantillons en stock étant de 17 512. 403 rapports d'analyse ont été réalisés par le laboratoire de la Pharmacopée Européenne permettant de comparer ou vérifier les méthodes analytiques proposées pour les nouvelles monographies ou la révision de certaines d'entre elles, à la demande des groupes d'experts de la Commission. Ceci a nécessité la préparation de 3197 échantillons par l'unité de préparation pour ces études au laboratoire, afin de vérifier la qualité des substances disponibles sur le marché (substances multisources pour la procédure d'adaptation des monographies nationales) ou la robustesse des propositions de monographies nationales comme projets de monographies européennes. En outre, près de 8552 échantillons ont été préparés pour distribution aux différents experts de la DEQM (pour l'élaboration des monographies et l'organisation d'essais collaboratifs, les études de contrôle des produits commercialisés, les projets d'études de standardisation biologique etc.).

STANDARDISATION BIOLOGIQUE

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

- établissement des étalons (de travail) de la Pharmacopée Européenne,
- développement et validation de nouvelles méthodes d'analyse,

- validation de méthodes alternatives dans le cadre de l'application du concept des 3R (Remplacement, Réduction et Raffinement des expérimentations sur animaux de laboratoire).

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

Depuis le lancement du programme en 1992, 81 projets PSB ont été lancés et 75 PBR ou lots de remplacement ont été établis.

Au cours de l'année 2004, les projets suivants ont été poursuivis :

- Etude de faisabilité concernant l'établissement d'un titrage d'activité *in vitro* commun pour le **vaccin poliomyélitique inactivé (VPI)**
- Etablissement de la **PBR lot 2 du vaccin de l'hépatite B ADNr (méthode B)**
- Validation d'**alternatives aux kits ELISA Auszyme**, nécessaires au titrage d'activité *in vitro* des vaccins de l'hépatite B ADNr
- Validation d'une méthode sérologique pour le titrage d'activité du **vaccin diphtérique**
- Validation d'une méthode *in vitro*, alternative au titrage biologique de la **toxine coquelucheuse**
- Standardisation de l'essai « Distribution de taille moléculaire » du **vaccin conjugué de l'haemophilus type b**
- Etablissement d'une PBR et validation de méthodes pour l'**immunoglobuline de la vaccine** (nouveau)
- Validation d'un titrage d'activité *in vitro* du **vaccin de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)**
- Etablissement de **PBR pour le vaccin de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)** pour le titrage d'activité *in vitro*
- Etablissement de **PBR pour les souches mycoplasma de référence**
- Etablissement de la **PBR lot 2 de l'immunosérum de la grippe équine** (nouveau)
- Etablissement d'une PBR du plasma humain normal, pour le titrage des nécessaires de **colle-fibrine et du plasma SD**
- Etablissement d'une **PBR du concentré de facteur VII de coagulation humain**
- Etablissement de la **PBR lot 1a du concentré de facteur IX de coagulation humain**
- Etablissement de la **PBR lot 3 de l'immunoglobuline humaine normale** (nouveau)
- Etablissement de **PBR pour la détermination des niveaux d'immunoglobuline anti-D dans l'immunoglobuline normale** (nouveau)

- Etablissement d'un titrage d'activité par CLHP de l'**interféron alfa 2**
- Etablissement de la **PBR lot 2 d'héparine de basse masse moléculaire pour étalonnage** (nouveau)

Ces études ont conduit à l'adoption, en 2004, des préparations de référence suivantes :

- PBR lot 2 du vaccin de l'hépatite B ADNr (méthode B)
- PBR lot 1 du vaccin de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)
- PBR lot 1A du concentré de facteur IX de coagulation humain

Les rapports complets des études collaboratives menées à terme ont été publiés dans Pharmeuropa-Bio 2004-1.

En 2004, le projet portant sur le développement de titrages sérologiques en remplacement de l'épreuve *in vivo* comme essai d'activité effectué sur chaque lot de vaccins contenant des composants diphtériques a été mené à terme. Ce projet était complémentaire du projet préalablement achevé relatif aux titrages alternatifs concernant le vaccin tétanique. L'objectif global est de permettre la réalisation du titrage d'activité des vaccins à composants diphtériques et tétaniques en utilisant du sérum provenant des mêmes animaux et de réduire ainsi considérablement le nombre d'animaux nécessaires pour ces titrages.

Les conclusions de ce projet et ses implications ont été présentées et examinées lors d'une réunion satellite tenue au cours de la conférence « Quality on the move » organisée par la DEQM à Budapest, les 6 et 7 octobre 2004, en présence de toutes les parties intéressées (fabricants, OMS, autorités non européennes), comme précédemment mentionné.

Sept nouveaux projets ont été engagés. Comme les années précédentes, la collaboration avec des partenaires internationaux s'est poursuivie ; chaque fois que possible, des projets ont été mis en place avec le Comité d'Experts de la Standardisation Biologique (CESB) de l'OMS en vue de l'établissement d'étalons communs, par exemple pour les héparines de basse masse moléculaire destinées à l'étalonnage. Le projet relatif à l'établissement de matériaux de référence pour la détermination de la teneur en immunoglobuline anti-D dans l'immunoglobuline normale est un projet commun avec la FDA/CBER.

CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

317 nouvelles demandes (280 en 2003) ont été reçues (dont 33 demandes pour les produits à risque EST) et 350 demandes de révision (305 en 2003) se sont ajoutées aux mises à jour régulières faisant suite aux monographies révisées publiées dans les suppléments de la Pharmacopée Européenne ; 578 certificats (nouveaux ou révisés) ont été délivrés (505 pour les produits chimiques et 73 pour les produits à risque EST).

Au total, plus de 2400 demandes ont été reçues depuis l'ouverture de la procédure, et 1700 certificats ont été délivrés et sont régulièrement tenus à jour.

La procédure de Certification illustre la collaboration exemplaire des différents partenaires (groupes de

travail du CSP et du CMV, Commission européenne de Pharmacopée) qui, en consultation avec les industriels concernés (EFPIA, AESGP, CEFIC/APIIC, IFHA, EGEA, EAPPI, IPEC), ont développé des solutions pratiques permettant d'améliorer l'assurance qualité sans pour autant alourdir les procédures administratives d'évaluation. Les autorités d'enregistrement ont exprimé leur préférence pour la procédure de certification lorsqu'il existe une monographie de la Pharmacopée Européenne (note explicative *Requirements in relation to active substances* et mise en application des directives 2001/82/CE, 2001/83/CE et 2003/63/CE).

Les 3C (Coordination, Coopération, Concertation) qui caractérisent la procédure sont mis en œuvre grâce à un Comité Directeur composé des Présidents de la Commission Européenne de Pharmacopée, du groupe de travail *Qualité* mixte CSP/CMV, du groupe de travail *Biotech* du CSP, du groupe de travail *Médicaments immunologiques* (vétérinaires) du CMV, du Groupe de Travail *Médicaments à base de plantes*, du groupe Inspecteurs ainsi que des représentants de la Commission des Communautés européennes, de l'EMA et de la DEQM. Ce Comité Directeur s'est réuni 2 fois en 2004, permettant d'assurer une cohérence de décisions entre enregistrement, pharmacopée et certification.

A côté du Comité Directeur, responsable des décisions de politique générale, fonctionnent deux comités techniques consultatifs respectivement spécialisés dans l'étude des substances chimiques et dans les produits présentant un risque EST ; ils sont composés d'experts rapporteurs participant à l'évaluation des dossiers, chargés de résoudre toutes les questions d'ordre technique ou scientifique soulevées par les rapporteurs.

TRADUCTIONS ET PUBLICATIONS

La Pharmacopée Européenne est publiée dans les deux langues officielles du Conseil de l'Europe, l'anglais et le français. Ceci entraîne l'organisation au niveau de la DEQM d'un service de traduction spécialisée. En 2004, 290 textes ont été traduits de l'anglais vers le français (soit 1205 pages de 300 mots) et 263 du français vers l'anglais (soit 840 pages de 300 mots).

En ce qui concerne les publications, les numéros de Pharmeuropa en 2004 ont comporté un total de 654 pages en français et 631 pages en anglais, Pharmeuropa Bio (publié uniquement en anglais) a comporté 80 pages ; la 5^e Edition de la Pharmacopée Européenne compte 2976 pages en français et 2779 en anglais, les 2 addendums publiés en 2004 représentant 564 pages en français et 553 en anglais.

La 5^e Edition comprend 1851 monographies, 286 textes généraux et 2243 descriptions de réactifs. Elle est à la fois publiée sur support papier et sous forme électronique.

La version électronique cumulative de la Pharmacopée Européenne est désormais disponible sous 3 formats différents : une version CD-ROM pour un usage individuel, une version *intranet* pour une utilisation en réseau et une version *online* accessible via internet. Ces trois formats électroniques utilisent la même technologie de navigateur et disposent d'un puissant moteur de recherche, d'hyperliens entre les monographies, les méthodes générales et les descriptions de réactifs, ainsi que d'un lien direct à la base de données en ligne sur

les substances de référence. Tous trois contiennent des versions imprimables des textes, sous forme de fichiers PDF identiques à la version papier. Une version de démonstration de la version internet est consultable sur <http://online.pheur.org/demo.htm>.

2. RÉSEAU OFFICIEL DES LABORATOIRES DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS (OMCL)

Le Réseau a été institué en 1995 à l'initiative de la DEQM, en étroite collaboration avec la Commission de l'Union Européenne, et est ouvert à l'ensemble des pays signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne*, ainsi qu'aux observateurs européens auprès de la Commission européenne de Pharmacopée.

2 niveaux de collaboration sont organisés :

- le niveau des *activités générales* qui rassemble l'ensemble des pays signataires de la Convention et des pays observateurs. Tous les laboratoires officiels de contrôle sont conviés aux réunions et invités à participer aux études collaboratives dans tous les domaines d'intérêt général,
- le niveau des *activités concernant spécifiquement l'UE/EEE* ; un certain nombre d'activités se développent dans le cadre plus restreint de la réglementation du médicament de l'Union Européenne, notamment celles en liaison avec la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché, la procédure de reconnaissance mutuelle et le système de libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) pour les dérivés sanguins et plasmatiques et les vaccins humains ou vétérinaires.

La mise en place d'un tel réseau implique un partage de savoir-faire au sein d'un groupement d'experts, une répartition des travaux et par conséquent une économie en matière de ressources et de coûts dans le contrôle des médicaments, ainsi qu'une reconnaissance mutuelle des résultats d'essais sur la base de procédures ayant fait l'objet d'un accord commun. A cet effet, il est demandé de mettre en application et de maintenir des systèmes d'assurance qualité (*Quality Management Systems, QMS*) au sein des membres du Réseau sur la base de l'ISO/IEC 17025, et l'évaluation de systèmes établis, basée sur des procédures décidées en commun, est exigée. Depuis 1997, deux instruments sont en place pour aider les OMCL travaillant dans ce sens : des visites d'assistance (anciennes visites mutuelles communes) et les audits communs mutuels. Une autre contribution à ce travail en réseau consiste à organiser des réunions annuelles plénières du réseau durant lesquelles des représentants discutent et échangent des points de vue sur des sujets d'intérêt commun dans le domaine du contrôle des médicaments par des OMCL indépendants, résument les activités de l'année et décident d'un plan d'action pour l'année à venir. Ces réunions sont organisées par la DEQM et se tiennent, en alternance, chez l'un des membres du réseau.

COOPÉRATION GÉNÉRALE ENTRE LES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DU RÉSEAU

Réunion plénière annuelle du Réseau

La 9^e réunion plénière annuelle du Réseau (*General European OMCL Network, GEON*) s'est tenue les

10 et 14 mai 2004 au Paul-Ehrlich-Institute à Langen (Allemagne) et a rassemblé 198 représentants provenant de 61 OMCL issus de 34 pays. Des représentants de la Commission Européenne ainsi que de l'EMEA étaient en outre présents. 2004 a été une année clé pour le réseau car, pour la première fois, les 10 nouveaux états membres de l'Union Européenne étaient présents dans les domaines pour lesquels des réglementations spécifiques de contrôle, comme la libération des lots de produits biologiques pour usage humain (OCABR), sont d'application optionnelle.

Systèmes d'assurance qualité

Les travaux dans le domaine des systèmes d'assurance qualité relatifs aux OMCL se poursuivent intensivement.

Plan des audits et visites mutuels communs et plan d'assistance

Au cours de l'année 2004, 4 Visites Mutuelles Communes (VMC), 1 visite d'assistance et 13 Audits Mutuels Communs (AMC) ont été effectués sur des sites OMCL sous la coordination de la Division IV de la DEQM. Depuis le début du programme, ce sont donc au total 25 AMC, 37 VMC et 1 visite d'assistance qui ont été effectués par des experts qualifiés du Réseau formés spécifiquement aux aspects liés à la qualité (contrôle par les pairs). Plusieurs demandes ont déjà été reçues pour l'année 2005 (10 audits et 6 visites d'assistance). Ces chiffres montrent le fort engagement du Réseau OMCL en matière de qualité et d'harmonisation.

Un nombre raisonnable d'OMCL provenant des nouveaux pays adhérents a été estimé en 2004 et le processus se poursuivra intensivement en 2005.

En outre, les discussions avec les représentants de l'organe d'accréditation européenne (EA) concernant la reconnaissance de la contribution des OMCL dans la mise en place de QMS dans leurs domaines se sont intensifiées et s'orientent vers un accord commun avec une possible coopération proactive.

Sessions de formation pour le réseau OMCL : la DEQM organise actuellement deux types de sessions de formation pour la période 2005-2006. Le premier sera consacré aux groupes d'auditeurs participant au plan AMC/VMC/Assistance, le second sera ouvert à tous les OMCL intéressés et le programme couvrira des sujets liés à l'Assurance Qualité et à des questions techniques.

Guidelines du Réseau OMCL

Un nouveau guideline relatif à la qualification des équipements a été préparé par un groupe d'experts du réseau OMCL. Ce document constitue un outil pratique et compréhensible destiné aux OMCL souhaitant contrôler la qualification des équipements et remplacera l'ancien guideline basé sur une compilation de publications. D'autres guidelines sont en cours de préparation et seront également présentés au Réseau pour adoption en 2005.

Etudes d'aptitudes et de qualification (Proficiency Testing Studies - PTS)

Ces études sont devenues un programme régulier au sein du Réseau. En 2004, 6 études ont été organisées dans le domaine physico-chimique avec la participation de 45 laboratoires nationaux en moyenne, et 4 études dans le domaine biologique avec la participation de

13 laboratoires nationaux en moyenne. 2004 a été la première année durant laquelle les fabricants ont eu la possibilité de participer aux études PTS dans le domaine biologique.

Un troisième accord de programme PTS a été signé avec l'OMS. 5 études, dont la première a débuté en août 2004, seront organisées entre juillet 2004 et juin 2006. La participation moyenne est estimée à 42 laboratoires de contrôle gouvernementaux, issus d'Afrique, d'Asie, d'Europe de l'Est, d'Europe du Sud-Est, d'Amérique Centrale et d'Amérique du Sud.

Etudes de Surveillance du Marché (MSS, Marketing Surveillance Studies)

De telles études, qui visent à passer au crible la qualité des produits commercialisés dans les pays du Réseau, ont été menées pour les préparations suivantes, avec la participation de 14 laboratoires nationaux en moyenne : ibuprofène, oméprazole, fleur de matricaire et comprimés sécables.

En outre, une MSS concernant l'uniformité des préparations unidoses (méthode générale 2.9.40 de la Pharmacopée Européenne) a été lancée, avec la participation de tous les OMCL du Réseau.

Si nécessaire, les résultats de ces études pourront servir à la révision des monographies et/ou chapitres généraux concernés de la Pharmacopée Européenne.

ACTIVITÉS CONCERNANT SPÉCIFIQUEMENT LES PAYS DE L'UE/EEE

Les activités générales de contrôle pré- et post-autorisation des médicaments présents sur la marché européen par les OMCL sont désormais stipulées dans la **nouvelle législation européenne** (directive 2001/83/EC telle qu'amendée par la directive 2004/27/EC (code communautaire relatif aux médicaments à usage humain), articles 19, 111 et 114 – et directive 2001/82/EC telle qu'amendée par la directive 2004/28/EC (code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire), articles 23, 80 et 82, qui renforcent le rôle des OMCL et du réseau.

Libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) – Produits biologiques

Pour la première fois la réunion annuelle a permis à tous les nouveaux états membres ayant adhéré au 1^{er} mai 2004 de prendre part au traditionnel échange confidentiel d'informations sur des questions liées spécifiquement à la libération des lots.

Par ailleurs, afin de faciliter l'entrée des nouveaux états membres dans le système, et afin d'étendre et encourager la reconnaissance et la confiance mutuelles déjà établies au sein du Réseau, des ateliers de formation à l'OCABR ont été convenus dans différentes disciplines.

Le premier atelier, destiné au réseau « sang », s'est tenu au sein de l'Institut Fédéral Autrichien de Médecine (BiFA) à Vienne du 1^{er} au 3 décembre 2004. 16 représentants de 8 des 10 nouveaux états membres et 2 représentants des états candidats de Croatie et de Roumanie ont participé aux discussions et suivi des présentations faites par les représentants de plusieurs états membres existants, portant essentiellement sur l'application pratique des techniques de libération des

lots et comprenant des sessions de laboratoire et des visites de sites de laboratoires. Cet échange réussi a suscité l'enthousiasme de tous les participants. Un atelier semblable est prévu pour le réseau « vaccins » en avril 2005.

Produits biologiques pour usage humain

Lors de la réunion annuelle, un examen particulier des activités des OMCL liées à la libération des lots au cours de l'année précédente, concernant à la fois le sang et les vaccins, a été effectué et certaines présentations scientifiques spéciales ont été mises en avant. L'utilisation d'un réseau de communication établi s'est avéré être d'une importance majeure.

Procédures communes relatives à la libération des lots de produits biologiques pour usage humain

La révision de la procédure administrative de libération des lots de produits biologiques et la révision de tous les guidelines spécifiques à un produit pour mettre à jour les références légales et adapter les textes à la pratique courante ont été adoptées. Une nouvelle procédure interne de révision rapide des guidelines permettant l'application des révisions des monographies de la Pharmacopée Européenne a également été approuvée. Conformément au mandat du Réseau, il a été procédé à une élection pour l'attribution de 2 sièges parmi les 4 du groupe consultatif (1 pour le sang et 1 pour les vaccins). Ellen Voets (Belgique – représentante pour le sang) et Phil Minor (Royaume Uni – représentant pour les vaccins) ont été élus pour un mandat de 4 ans. En outre, afin de faciliter le processus d'intégration, un groupe *ad hoc* temporaire de représentants des nouveaux états membres a été créé.

Produits sanguins et dérivés du plasma

Une révision de tous les guidelines relatifs au sang a été adoptée pour permettre l'utilisation du dossier de référence plasma (*Plasma Master File*) quand il est disponible. En outre, une proposition visant à examiner la documentation des mélanges de plasma au moment du contrôle par l'OMCL a été formulée et sera poursuivie sous réserve de clarification auprès de la Commission Européenne. Une annexe supplémentaire à la procédure administrative (annexe II f), concernant un certificat relatif aux produits auxiliaires sanguins ou dérivés du plasma dans les dispositifs médicaux a également été adoptée pour l'application de l'Article 1 de la Directive 2000/70/EC.

Vaccins humains

Les 4 nouveaux guidelines suivants ont été adoptés :

- Vaccin cholérique oral inactivé
- 2 guidelines distincts pour les différentes formulations de vaccins hexavalents (vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, poliomyélitique inactivé, de l'hépatite B et de l'*haemophilus* type b).
- Vaccin contenant le virus de la vaccine dérivé d'une culture cellulaire (vaccin antivariolique)

Des révisions des guidelines suivants ont en outre été adoptées selon la procédure rapide. Les dates de mise en application de ces révisions s'aligneront sur celles des monographies concernées, comme indiqué :

- Vaccin BCG (01/01/05)
- Vaccin grippal (01/04/05)
- Vaccin multivalent pneumococcique conjugué (01/04/05)
- Vaccin de la fièvre jaune (01/04/05)

Les guidelines suivants ont été approuvés pour consultation externe :

- Vaccin de l'hépatite A/typhoïdique polyosidique (mélange au moment de l'utilisation)
- Vaccin poliomyélitique oral – vrac monovalent
- Vaccin poliomyélitique oral – vaccin trivalent

Tous les guidelines adoptés et procédures administratives sont disponibles dans un manuel publié par la DEQM fin décembre 2004. Ils sont également disponibles en téléchargement sur le site internet de la DEQM.

Médicaments immunologiques vétérinaires (IVMP)

Pour la première fois cette année, les OMCL impliqués dans le contrôle des médicaments immunologiques vétérinaires ont pris part à la réunion annuelle conjointement avec les autres branches du réseau OMCL.

Ces participants ont examiné les moyens permettant de formaliser les procédures d'harmonisation et de transparence d'un système OCABR au sein de l'UE/EEE tel qu'appliqué dans la législation en vigueur. Un représentant de la Commission de l'UE a participé à la discussion. A cette occasion, les rapports annuels d'activités dans le domaine de la libération des lots ont été présentés et d'intéressantes présentations scientifiques ont été proposées. La visite des installations animalières du PEI a constitué un autre point fort de la réunion.

Un groupe de travail s'est réuni à Strasbourg le 14 septembre 2004 pour un suivi des accords obtenus lors de la réunion annuelle. Le groupe a établi des propositions concernant une procédure administrative, 15 guidelines spécifiques et un plan de route relatif à la mise en application, devant être présentés au Comité Pharmaceutique Vétérinaire avant transmission aux fabricants pour consultation externe.

Réunion avec les associations de fabricants

Au cours de l'année 2004, les sous-réseaux relatifs à l'OCABR des produits biologiques ont chacun tenu des réunions séparées à Strasbourg avec l'association de fabricants concernée pour permettre un échange, obtenir un retour et garantir transparence et bonne volonté.

Des représentants du réseau « vétérinaire » concernant les IVMP ont rencontré des représentants de la Fédération Internationale pour la Santé Animale (IFAH) Europe le 23 mars 2004. Des représentants du réseau « vaccins » ont rencontré des membres de l'Association des fabricants européens de vaccins (EVM) le 29 juin 2004 et des représentants du réseau « sang » ont rencontré des représentants de l'EPFA (*European Plasma Fractionators Association*) et du PPTA (*Plasma Protein Therapeutics Association*) le 5 novembre 2004.

Surveillance du marché relative aux produits faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché centralisée

Le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits faisant l'objet d'une autorisation de mise sur

le marché centralisée (CAP) s'est poursuivi avec succès en 2004 et entame sa 5^e année consécutive. Chaque produit, sélectionné par des groupes d'experts de l'Agence Européenne du Médicament (EMEA) à Londres, est échantillonné dans 3 états membres de l'Espace Economique Européen (EEE) et contrôlé par 2 OMCL, indépendamment des fabricants. Le rôle de la DEQM est d'organiser le prélèvement des échantillons du marché de l'EEE, de centraliser tous les échantillons du marché ainsi que les étalons non disponibles dans le commerce et les réactifs spécifiques fournis par les fabricants, pour distribuer les matières à examiner aux OMCL et fournir un rapport d'essais compilé à l'EMEA et à ses groupes d'experts.

Le programme CAP couvre à la fois les médicaments à usage humain et vétérinaire et inclut 43 produits en 2004 : les paramètres d'essai indicateurs de la qualité ont été contrôlés par les OMCL sur 12 produits de biotechnologie et sur 31 produits chimiques/pharmaceutiques. En outre, des contrôles ont également été effectués sur les substances actives de 9 de ces produits. L'ensemble «entrant et sortant» des échantillons du marché, des réactifs et des matériaux de référence a abouti à la manipulation et à la conservation d'environ 300 articles en stock. Environ 120 échantillons de médicaments ont été analysés, soit une augmentation de la charge de travail d'environ 16% par rapport au programme 2003.

Tous les états membres de l'ancienne Union Européenne (15), ainsi que la Norvège et l'Islande, ont activement participé aux phases d'échantillonnage et/ou de contrôle. De plus, suite à l'élargissement de l'Union Européenne en mai 2004, les OMCL de 6 des nouveaux états membres (la République Tchèque, Chypre, la Hongrie, la République Slovaque, la Slovénie et la Pologne), sur la base du volontariat, ont intégré avec succès la phase de contrôle.

Concernant les résultats des essais, les contrôles ont mis en évidence la qualité appropriée de tous les produits testés. Néanmoins, des problèmes mineurs, principalement liés à la qualité de la documentation des essais, ont été signalés. Parmi les 43 produits testés, seulement 3 ont soulevé des questions qui ont été transmises à l'EMEA et à ses experts scientifiques afin qu'ils décident de la nécessité éventuelle d'actions supplémentaires.

La réunion annuelle des OMCL de l'EEE impliqués dans le programme CAP s'est tenue les 9 et 10 décembre 2004 à Londres, dans les locaux de l'EMEA. Cette réunion a permis aux participants d'examiner des questions

d'intérêt commun et de préparer en détail le programme pour 2005. Il est prévu pour l'an prochain que les nouveaux états membres prennent pour la plupart une part active aux phases d'échantillonnage et de contrôle.

Suite au Séminaire CAP tenu à Londres en septembre 2003, une série de documents visant à optimiser le système existant a été élaborée en 2004. Par exemple, un des documents adoptés par le Réseau introduit un passage progressif pour tous les produits chimiques/pharmaceutiques d'un contrôle par 2 OMCL à un contrôle par un seul. Ce changement se fera sur plusieurs années et est rendu possible par les efforts en cours de tous les membres du Réseau pour une mise en application régulière de la politique d'Assurance Qualité, maintenue continuellement à un niveau élevé par des audits efficaces.

Surveillance du marché relative aux produits autorisés par la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)

Le programme de contrôle des produits MRP, qui est entré dans une phase d'essai élargie en 2003 en couvrant tous les produits autorisés jusqu'à présent, s'est poursuivi en 2004. 15 OMCL provenant de 10 états membres participent au programme. Le programme a été initié en 2001 pour appliquer le principe de partage des travaux, en se concentrant dans un premier temps sur les produits ayant reçu leur autorisation de mise sur le marché en 2000. Sur la base de questionnaires distribués aux participants et évalués par la DEQM, un plan de contrôle commun a été élaboré pour éviter la répétition des contrôles sur des produits identiques dans différents états membres, ce qui se serait produit en diverses occasions sans cette planification coordonnée. Ce plan de contrôle a été diffusé sur un site extranet dont l'accès était restreint aux OMCL participant et à leurs autorités compétentes. En 2003, une nouvelle base de données en ligne des résultats d'essais accessible à tous les participants a été mise en place par la DEQM. Pendant ce temps, les rapports de résultats d'environ 280 produits couvrant différentes formes pharmaceutiques et différents titres ont été déposés à la DEQM et diffusés sur le site extranet. A compter de l'année prochaine, des mises à jour régulières de tous les produits MRP enregistrés sur le marché européen seront disponibles sur la base de données globale des produits MRP. Il est prévu, lors de la prochaine réunion plénière annuelle du Réseau (fin mai 2005), d'examiner le résultat de la phase d'essai étendue en vue de prendre une décision quant à la mise en application d'un programme régulier de contrôle des produits MRP.