

# Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM)

## Rapport annuel d'activité - 2005

L'activité de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament est présentée sous l'angle de ses 3 principales missions, à savoir :

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

L'année 2005 a été marquée par un intérêt croissant des autorités de pharmacopée et d'enregistrement des médicaments à travers le monde pour le travail réalisé dans le cadre des activités de la Pharmacopée Européenne, de la certification de conformité et du réseau des laboratoires nationaux de contrôle.

### 1. LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

#### PARTIES SIGNATAIRES ET OBSERVATEURS

La Convention de la Pharmacopée Européenne compte 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.

3 nouveaux pays observateurs, le Brésil, Israël et Madagascar, assistent à la Commission Européenne de Pharmacopée, ce qui porte à 18 le nombre des observateurs : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) plus 4 Etats européens (Albanie, Géorgie, Pologne, Ukraine) et 13 Etats non européens (Algérie, Australie, Brésil, Canada, Chine, Etats-Unis (FDA), Israël, Malaisie, Madagascar, Maroc, Sénégal, Syrie, Tunisie).

#### ACTIVITÉS GÉNÉRALES

La Commission Européenne de Pharmacopée a poursuivi ses travaux pour la préparation des addendums de la 5<sup>e</sup> Edition entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2005. 3 mises à jour (5.3, 5.4 et 5.5) ont été publiées en 2005 pour mise en application, respectivement, le 1<sup>er</sup> janvier 2006, le 1<sup>er</sup> avril 2006 et le 1<sup>er</sup> juillet 2006.

En 2005, au cours de ses 3 sessions annuelles de mars, juin et novembre, la Commission Européenne de Pharmacopée a adopté 168 monographies (nouvelles et révisées). La procédure IV mise en place pour des produits nouveaux et fondée sur la collaboration avec des firmes productrices et des laboratoires

nationaux de contrôle continue de fournir des résultats encourageants : 14 monographies sont parvenues au moins au stade de l'enquête publique, et la moitié ont été adoptées. Le nombre de documents produits (nouveaux et révisés) est stable : 3025 en 2005 (3190 en 2004). La Pharmacopée Européenne a étendu ses travaux de standardisation biologique à de nouveaux domaines : médicaments de transfert génétique, produits de thérapie cellulaire et méthodes de contrôle nécessaires. Un nouveau chapitre sur les méthodes microbiologiques modernes a été adopté. Une révision de la méthode de titrage du vaccin poliomyélitique inactivé permettra de réduire considérablement le nombre d'animaux utilisés.

Les réunions ont représenté en 2005 un total de 203 journées. Ce nombre comprend les 3 sessions plénières de la Commission et les réunions préparatoires correspondantes, ainsi que les réunions des groupes d'experts et des groupes de travail *ad hoc* (76). Il tient également compte des diverses réunions auxquelles ont participé des membres du Secrétariat : sessions du Comité Pharmaceutique (Bruxelles) pour les médicaments à usage humain et vétérinaire ; réunions des différents groupes de travail du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) et du CVMP (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*) de l'EMA (près d'une vingtaine, notamment pour les groupes de travail Qualité, Biotech, Médicaments immunologiques vétérinaires, Inspection, Médicaments à base de plantes). En outre, la réunion EMA/DEQM regroupant les présidents de ces groupes (président du CHMP, Président de la Commission Européenne de Pharmacopée) avec la participation des responsables des services scientifiques de l'EMA/DEQM a permis de faire le point sur des sujets d'intérêt commun et d'effectuer des projections sur des activités futures à mettre en place. 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 l'ICH (Q4B), les réunions des groupes de travail de VICH et celles relatives à l'organisation de séminaires scientifiques et de congrès internationaux et à la participation à de tels événements.

#### HARMONISATION INTERNATIONALE AVEC LES PHARMACOPÉES DES ÉTATS-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 Bruxelles (Belgique) les 9-12 mai 2005 et à Chicago (Etats-Unis) les 7-10 novembre 2005 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 au sein du GDP :*

- signature de 3 nouvelles monographies : Calcium édétate de sodium, Hydrogénophosphate de calcium dihydraté et Hydrogénophosphate de calcium anhydre,
- révision de 6 monographies : Cellulose en poudre, Cellulose microcristalline, Carboxyméthylamidon sodique, Alcool benzylque, Lactose Anhydre et Méthylcellulose,
- signature de 3 chapitres généraux : Méthodes de dénombrement microbien, Recherche de microorganismes spécifiés et Critères d'acceptation des préparations pharmaceutiques.

*Mise en application des textes harmonisés*

Afin d'accélérer la mise en application interrégionale des textes harmonisés, la JP a mis au point une procédure de mise en application rapide des chapitres généraux concernés par le guideline Q6A. L'harmonisation d'un texte (monographie ou chapitre général) n'est en effet effective que lorsque les 3 pharmacopées l'ont publié et mis en application.

*Reconnaissance réglementaire de l'interchangeabilité des pharmacopées*

Afin de faciliter cette reconnaissance, le comité directeur d'ICH a créé un groupe spécifique ICH-Q4B. En effet, les 3 pharmacopées ayant un caractère opposable dans leurs législations respectives, il est nécessaire que les autorités réglementaires mettent en place une procédure commune permettant la reconnaissance officielle des 3 pharmacopées pour les textes considérés comme harmonisés donc interchangeables ; ces autorités doivent également donner un message clair aux industries des 3 régions avec une date de mise en application commune.

2 réunions conjointes GDP-Q4B se sont déroulées les 10 mai et 9 novembre 2005 sur la question de la reconnaissance réglementaire des monographies et chapitres généraux harmonisés, en particulier ceux relevant du guideline ICH Q6A. Le texte qui définit les rôles et responsabilités respectifs du GDP et du groupe Q4B a été discuté et doit encore faire l'objet d'ajustements additionnels ; 5 dossiers relatifs à des chapitres généraux harmonisés ont été soumis au groupe Q4B par le GDP : dissolution, volume extractible, contamination particulière des préparations parentérales, résidu à la calcination/ cendres sulfuriques, essai de stérilité.

Le groupe Q4B a terminé son étude de l'essai Résidu à la calcination/ Cendres sulfuriques en concluant que les essais, procédures analytiques et critères d'acceptation des 3 pharmacopées seront reconnus comme interchangeables par les autorités réglementaires des 3 régions lorsque le texte révisé harmonisé aura été publié et mis en application dans les 3 pharmacopées. Ce texte révisé a été adopté par la Commission Européenne de Pharmacopée : il sera inclus dans le supplément 5.6. Le dossier sur l'essai de dissolution a été transmis par le GDP au groupe Q4B en août 2005. L'USP a révisé son

texte sur l'essai du volume extractible et le GDP attend les conclusions du groupe Q4B à ce sujet. L'essai de détermination de la contamination particulière a été discuté lors de la réunion du 9 novembre 2005 et le groupe Q4B a produit un rapport préliminaire soulignant un certain nombre de points qui restent à résoudre pour que puisse être atteinte l'interchangeabilité réglementaire. De même, certains points sont à régler pour parvenir à l'interchangeabilité réglementaire en matière d'essai de stérilité. Enfin, des dossiers relatifs à l'essai de désagrégation et à l'uniformité des préparations unidoses, textes harmonisés par le GDP, sont en préparation et seront présentés au groupe Q4B.

*Relations avec les associations industrielles*

2 rencontres avec les associations représentant les industries pharmaceutiques ont eu lieu les 10 mai et 8 novembre 2005 en vue d'un échange d'informations sur l'état d'avancement de l'actuel programme de travail et sur les besoins futurs en matière d'harmonisation. Les associations industrielles sont encouragées à jouer un rôle actif dans le processus d'harmonisation, qui représente pour elles un important enjeu.

En ce qui concerne les fabricants d'excipients, 2 réunions se sont tenues les 12 mai et 10 novembre 2005 avec le Tri-PEC (IPEC Amérique, IPEC Europe, Japanese Pharmaceutical Excipients Council) pour discuter du programme de travail sur l'harmonisation des monographies d'excipients. Parmi les questions actuellement en débat figurent les caractéristiques liées à la fonctionnalité, l'emploi d'additifs et d'auxiliaires technologiques dans les excipients, les excipients obtenus par coprocédé, le contrôle des impuretés dans les excipients et les perspectives d'harmonisation.

**TERMES NORMALISÉS**

Les modifications apportées à la liste des termes normalisés, avec l'addition de 5 langues (estonien, letton, maltais, lituanien et roumain), portent à 27 le nombre de langues dans lesquelles sont traduits les termes normalisés. Ceux-ci sont désormais disponibles dans l'ensemble des langues officielles des 10 nouveaux pays ayant accédé au traité de l'Union Européenne. Une version électronique de la liste de termes normalisés est accessible via le site internet de la DEQM, dans une base de données spécialisée. La version imprimée correspondante est disponible depuis début 2005. Des échanges plus étroits avec l'Union Européenne (EMEA) ont été mis en place, avec la participation de membres de la DEQM aux réunions de l'EMEA et celle d'un représentant de l'EMEA aux réunions de la DEQM.

**COMMUNICATION ET RELATIONS PUBLIQUES**

La Commission Européenne de Pharmacopée a poursuivi son activité de communication par l'organisation de symposiums / conférences thématiques, sessions de formation, visites de la DEQM, ou encore participation à des expositions spécialisées, destinées aux professionnels impliqués dans le contrôle de la qualité des médicaments. Des événements plus médiatiques ont été organisés à l'occasion du 10<sup>e</sup> anniversaire du réseau européen des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL) pour sensibiliser le grand public à l'importance des activités de la DEQM / Pharmacopée Européenne pour garantir la qualité de tous les médicaments et lutter contre la contrefaçon.

## Symposiums / conférences

*Symposium sur la qualité des produits homéopathiques dans le nouveau cadre législatif européen, février 2005, Strasbourg, France*

Le symposium a rassemblé 83 participants en provenance de 15 pays européens. Les présentations faites par la Commission Européenne, les autorités réglementaires européennes, les associations de fabricants et les associations professionnelles ont principalement porté sur la situation législative actuelle, les pratiques en cours dans différents pays quant à l'application de la législation et les besoins futurs de normalisation via la Pharmacopée Européenne.

Un certain nombre de problèmes particulièrement délicats ont été soulevés et l'un des objectifs du symposium était d'avancer sur la voie d'un consensus et de construire un programme de travail approprié pour orienter les travaux futurs du groupe de travail de la Pharmacopée Européenne. La question des méthodes de fabrication et les inquiétudes particulières liées aux matières premières d'origine humaine, animale ou microbiologique ont été présentées et examinées.

Une table ronde s'est tenue en fin de symposium pour rédiger des recommandations destinées à la Commission Européenne de Pharmacopée.

Suite au symposium plénier, une session de représentants des autorités réglementaires a abouti à la rédaction d'un document à soumettre à la Commission Européenne de Pharmacopée en mars 2005 en vue de définir le futur programme de travail relatif aux préparations homéopathiques.

La nécessité d'un apport de toutes les parties intéressées a été clairement définie et une forte volonté de poursuivre les travaux à la Pharmacopée Européenne est apparue.

*Symposium sur les alternatives au titrage d'activité du vaccin coquelucheux à cellules entières, 16 mars 2005, Genève, Suisse*

Ce symposium a été organisé par la DEQM avec le soutien de l'European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM, JRC, Commission Européenne) et la participation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Le but du symposium était de déterminer si un essai de remplacement plus acceptable en termes de bien-être animal que le titrage d'activité actuel du vaccin coquelucheux à cellules entières pouvait être évalué dans le cadre du Programme de Standardisation Biologique. 40 participants provenant de 21 pays ont pris part à la réunion. Les étapes significatives du développement et du contrôle des vaccins coquelucheux à cellules entières ont été présentées ainsi qu'une vue d'ensemble des travaux effectués pour développer des méthodes de contrôle qui soient à la fois plus respectueuses du bien-être animal et fondées sur des bases scientifiques.

*Journée d'information des OMCL européens & 10<sup>e</sup> Anniversaire 1995-2005, 27 mai 2005, Rome, Italie*

Pour célébrer le 10<sup>e</sup> anniversaire du réseau européen des OMCL, une journée d'information a été organisée le 27 mai 2005 à Rome. Cette journée, ouverte à tous, a permis aux participants de mieux connaître l'ensemble des structures et activités du réseau. Des représentants des autorités d'enregistrement, des inspections et de différentes associations de l'industrie (EFPIA, APIC-CEFIC, AESGP, EGA, EVM) ont également participé au

programme. 2 tables rondes ont été organisées sur des thèmes prospectifs : l'établissement d'un partenariat entre les OMCL et l'industrie pour mener une lutte plus efficace contre la contrefaçon des médicaments, et le développement des activités futures du réseau. Près de 300 participants, en provenance de 33 pays, ont assisté à cette journée. Pour plus de détails, voir plus loin le chapitre Standardisation biologique.

*Procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne. Mise en application de la 5<sup>e</sup> Edition - Nouvelles procédures pour la révision et le renouvellement des certificats. 27-28 octobre 2005, Istanbul, Turquie*

2 jours d'échanges et de discussions animées ont permis de confirmer que la procédure de certification des monographies de la Pharmacopée Européenne constitue un outil majeur contribuant à garantir la qualité des substances pharmaceutiques dans un contexte de mondialisation des échanges. La procédure joue également un rôle essentiel dans la mise en œuvre des Directives européennes révisées (2001/83/CE amendée par 2004/27/CE et 2001/82/CE amendée par 2004/28/CE).

Les objectifs de la conférence étaient particulièrement importants, puisqu'il s'agissait de faire le point sur les résultats obtenus depuis la précédente conférence (en 2001), de partager points de vue et expériences avec les principaux utilisateurs. Le programme proposé a favorisé les échanges, puisque 12 sessions d'ateliers (procédures de renouvellement et révision, déficiences des dossiers, produits stériles et inspections) et 56 consultations individuelles (*One to One sessions*) ont été organisés pour donner à chacun la possibilité de s'exprimer, d'échanger avec les représentants des autorités européennes et les assesseurs qui évaluent les dossiers de certification.

180 professionnels concernés par la qualité du médicament, représentant 32 pays dont le Canada, l'Inde, la Chine, la Corée du Sud, Israël et les Etats-Unis, ont participé à cette conférence internationale organisée par la DEQM. Le succès de la conférence témoigne du dynamisme des activités internationales dans le domaine de la qualité du médicament, et de l'importance de la coopération entre les différents partenaires impliqués (DEQM, Commission Européenne, EMEA, autorités nationales d'enregistrement, inspection et industries).

## Sessions de formation

La DEQM a organisé 3 sessions de formation en 2005, à Londres (mars 2005) et Strasbourg (décembre 2005) ainsi que sa première session de formation aux Etats-Unis (avril 2005). Cette session a été organisée à la demande et avec le soutien de la *New Jersey Pharmaceutical Quality Control Association* (NJPQCA) et plus de 100 délégués de la côte est des Etats-Unis y ont participé.

D'autres sessions de formation ont été organisées à l'invitation d'autorités nationales à Belgrade, Serbie (150 personnes, avril 2005), à Hangzhou, Chine (100 personnes, juin 2005), à Séoul, Corée du Sud (150 personnes, août 2005) ainsi qu'à Pékin, Chine (150 personnes, septembre 2005).

## Accueil de groupes de visiteurs

Dans le cadre des échanges réguliers avec ses partenaires, la DEQM a accueilli dans ses locaux des groupes de visiteurs.

*Représentants permanents auprès du Conseil de l'Europe (janvier et février 2005)*

*Délégation de Corée du Sud (juillet 2005)*

Le but de cette visite était d'amorcer des relations entre la DEQM / Pharmacopée Européenne et les autorités coréennes. Le programme et les présentations visaient à exposer aux représentants le rôle et les responsabilités de la DEQM et de la Commission Européenne de Pharmacopée, et de leur offrir un aperçu des procédures et normes européennes. La visite comprenait également une visite des laboratoires de la DEQM.

*Délégation chinoise (septembre 2005)*

Les échanges avec les autorités chinoises continuant à se développer, la DEQM a reçu la visite d'une délégation de représentants de la Pharmacopée chinoise et de la *State Food and Drug Administration* (SFDA). Les présentations et discussions ont principalement porté sur les travaux de la DEQM et de la Pharmacopée Européenne, et sur le rôle du réseau européen de Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL). La DEQM a également été reçue à Pékin en septembre 2005 par les dirigeants de la SFDA, de la Pharmacopée chinoise et l'Institut de contrôle central pour la Chine des produits pharmaceutiques et biologiques (NICPB).

*Délégation russe (septembre et décembre 2005)*

La DEQM a accueilli en septembre 2005 une délégation de représentants russes de l'industrie et du ministère de la santé intéressés par les activités de la DEQM et de la Pharmacopée Européenne. La représentation permanente de la Russie auprès du Conseil de l'Europe a également été reçue en décembre 2005, les éventualités de rapprochement ont été abordées.

*Délégation brésilienne (novembre 2005)*

Suite à l'obtention du statut d'observateur du Brésil, une délégation officielle a été reçue à Strasbourg en novembre 2005 dans le cadre d'une première participation à la Commission Européenne de Pharmacopée.

*Association des Nations du Sud-Est Asiatique (ASEAN)*

La DEQM a participé à 2 cycles de formation dans le cadre d'un programme de travail initié par le Centre Européen de Normalisation (CEN) et mandaté par l'Union Européenne, portant sur l'évaluation/ formation des laboratoires de contrôle des produits pharmaceutiques mis sur les différents marchés de l'ASEAN.

Une délégation des laboratoires nationaux de contrôle des pays membres de l'ASEAN a participé à la première session de formation organisée par la DEQM en ses locaux (décembre 2005).

*Visites d'étudiants (mars, mai et septembre 2005)*

En mars et mai 2005, la DEQM a accueilli 2 groupes d'étudiants néerlandais. Le premier groupe, 40 étudiants en pharmacie de l'Université d'Utrecht, a visité la DEQM dans le cadre d'un programme de visites scientifiques organisé pour aider les étudiants à se familiariser avec les sciences pharmaceutiques dans d'autres pays européens. Le second groupe était composé de 40 étudiants en relations internationales de l'Université de Groningen.

En septembre 2005, un groupe d'étudiants en Master de l'Institut des Hautes Etudes Européennes de Strasbourg a été reçu pour se familiariser avec cette activité du Conseil de l'Europe.

## **Expositions et réunions professionnelles**

Diverses expositions et réunions professionnelles ont été l'occasion de rencontrer des utilisateurs de la Pharmacopée Européenne en Europe et en Asie. La DEQM a présenté à chaque fois la 5<sup>e</sup> Édition, ses publications et services par un stand, des présentations ou des sessions de formation adaptées aux demandes des associations et autorités concernées.

La DEQM a participé aux évènements suivants.

*Foire exposition sur les Sciences Pharmaceutiques, 12-17 juin 2005, Nice, France*

Cette foire exposition était organisée à l'initiative de la Fédération Européenne pour les Sciences Pharmaceutiques (EUFEPS) ainsi que de plusieurs sociétés membres de l'EUFEPS et d'autres organisations scientifiques proactives. Elle a attiré plus de 3000 participants de tous les pays d'Europe. La DEQM était l'une des organisations internationales ayant rejoint ce partenariat pour aider à la création d'un nouveau concept de manifestation permettant la rencontre des étudiants, professeurs, jeunes professionnels et industries du médicament, l'interaction entre enseignement, recherche et applications pratiques étant le fil conducteur de cet évènement.

*CPhI, juin 2005, Shanghai, Chine*

Pour la 3<sup>e</sup> année consécutive, la DEQM a participé à la foire exposition *Congress of Pharmaceutical Ingredients* (CPhI) qui a rassemblé près de 10 000 visiteurs en 2005. Le stand de la DEQM a été largement visité par les participants (1200 visiteurs sur 3 jours), qui ont pu repartir avec des réponses à leurs questions concernant la réglementation européenne sur la qualité des matières premières à usage pharmaceutique et sur les publications et services de la DEQM. A cet effet, des brochures et catalogues ont été traduits en chinois.

*XpoPharm, septembre 2005, Séoul, Corée du Sud*

A la demande de la *Korean Food and Drug Association* (KFDA) et de la *Korean Pharmaceutical Trade Association* (KPTA), la DEQM a participé lors de sa première visite officielle en Corée du Sud à la foire exposition *XpoPharm 2005*.

*Indian Pharmaceutical Congress (IPC), décembre 2005, Hyderabad, Inde*

La DEQM a été invitée par les organisateurs à participer à cet évènement. Les participants étaient essentiellement des universitaires mais aussi des représentants des autorités et des industriels.

## **Exposition grand public sur la Pharmacopée Européenne**

Lors de la préparation du 40<sup>e</sup> anniversaire de la Pharmacopée Européenne, il était apparu utile de développer une approche de communication ouverte sur le grand public, pour lequel le concept de médicament reste souvent mystérieux. La DEQM a donc préparé une exposition, intitulée « A la rencontre de la Pharmacopée Européenne et du médicament », composée de panneaux expliquant ce qu'est une pharmacopée et quel est son rôle pour garantir la qualité des médicaments, quelles sont les origines et les activités de la Pharmacopée Européenne. Ce matériel d'exposition, en anglais et en français, est mis à la disposition des autorités, universités, institutions, etc. et de quiconque souhaitant l'utiliser comme outil pédagogique ou à l'occasion d'un évènement particulier.

Cette exposition a été présentée en divers endroits au cours de l'année :

- Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur, Illkirch, Strasbourg (19-29 avril 2005),
- Centre administratif, Place de l'Etoile, Strasbourg (30 avril-26 mai 2005) et dans le bâtiment principal du Conseil de l'Europe lors des célébrations de la « Fête de l'Europe »,
- Réunion des pharmacopées nationales, Agence danoise du médicament, Copenhague, Danemark (30-31 mai 2005),
- Foire sur les Sciences Pharmaceutiques, Nice (12-17 juin 2005).

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

Le site internet de la DEQM continue de développer très activement les services en ligne proposés. Ainsi 2005 a vu la mise à disposition de fonctionnalités nouvelles très appréciées des utilisateurs.

- Un accès aux versions électroniques de la revue *Pharmeuropa* et de la liste des Termes normalisés (*List of Standard Terms*) est disponible à partir du site.
- L'enregistrement direct aux conférences, symposiums et sessions de formation est proposé.
- La partie *Frequently Asked Questions* (FAQ) a été mise à jour pour l'ensemble des activités de la DEQM. De nouvelles questions et réponses ont été ainsi intégrées / révisées en tenant compte des observations des utilisateurs.
- Un nouvel outil en ligne nommé HELPDESK, accessible à partir du site internet de la DEQM, a été progressivement mis en place depuis juin 2005 pour améliorer la gestion toujours croissante des demandes d'informations techniques et scientifiques sur les textes de la Pharmacopée Européenne. Après création d'un compte personnel, tout utilisateur peut envoyer une question via le site internet ; il reçoit un accusé de réception indiquant le numéro de référence attribué à sa question ainsi qu'un lien vers une page internet, qui sera sa boîte de message personnelle lui permettant de suivre le traitement de sa question par la DEQM puis de lire la réponse. Le système conservera pendant 1 an l'historique des questions reçues et des réponses fournies. Ce nouveau système permettra une meilleure traçabilité des messages envoyés à la DEQM ainsi qu'une amélioration des délais de réponse.
- KNOWLEDGE continue d'être la base de données centrale de référence pour les informations techniques et réglementaires, relatives aux textes de la Pharmacopée Européenne. Désormais KNOWLEDGE est reliée aux 2 autres bases de données spécialisées concernant respectivement les substances de référence et la certification. Pour une substance donnée, les utilisateurs de KNOWLEDGE peuvent accéder directement à la liste des substances ou préparations de référence utilisées dans la monographie et à celle des certificats de conformités délivrés.

#### MISE À DISPOSITION DE SUBSTANCES ET PRÉPARATIONS DE RÉFÉRENCE

106 substances chimiques, spectres ou préparations biologiques de référence nouveaux ont été adoptés en 2005, portant à 1761 le nombre d'étalons de référence proposés aux utilisateurs de la Pharmacopée Européenne. 52 ont nécessité l'organisation d'essais collaboratifs complexes pour déterminer la teneur des substances utilisées dans les dosages. En outre, 118 substances de référence ont fait l'objet d'un remplacement et le laboratoire de la Pharmacopée Européenne a procédé au monitoring régulier de 405 substances et au contrôle de qualité de la production de 506 lots. La distribution des substances chimiques et préparations biologiques de référence aux utilisateurs a poursuivi son augmentation, passant à 152 983 flacons en 2005 (135 431 en 2004) tandis que les commandes correspondantes passaient de 17 903 à 20 535. 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 512 lots (soit 277 404 flacons) et 8 lots par lyophilisation (soit 15 627 flacons).

#### PRÉPARATION ET DISTRIBUTION D'ÉCHANTILLONS

En 2005, 2773 nouveaux échantillons (2651 en 2004) ont été réceptionnés par la DEQM, le nombre total d'échantillons en stock étant près de 20 000. 403 études ont été réalisées par le laboratoire de la Pharmacopée Européenne pour comparer ou vérifier les méthodes analytiques proposées pour de nouvelles monographies ou pour des monographies en révision, à la demande des groupes d'experts de la Commission. La préparation de 3128 échantillons par l'Unité de fabrication de la DEQM a été nécessaire pour ces études de laboratoire, dont l'objectif est de vérifier la qualité des substances disponibles sur le marché (substances multisources) ou la robustesse des projets de monographies de la Pharmacopée Européenne. En outre, près de 9264 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 surveillance du marché, les projets du programme 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).

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 des études sont publiés dans *Pharmeuropa Bio* qui, depuis 2001, est référencé

dans MEDLINE et dans l'Index Medicus de la *National Library of Medicine* (USA).

Depuis le lancement du programme en 1992, 86 projets BSP ont été engagés et 80 préparations de référence nouvelles ou lots de remplacement ont été établis.

Au cours de l'année 2005, les projets suivants ont été engagés ou poursuivis.

*Dans le domaine des vaccins à usage humain :*

- étude de faisabilité portant sur l'établissement d'un titrage d'activité *in vitro* commun pour le vaccin poliomyélitique inactivé (IPV),
- validation d'alternatives aux kits ELISA Auszyme pour le titrage d'activité *in vitro* des vaccins ADN<sub>r</sub> de l'hépatite B,
- validation d'une méthode sérologique pour le titrage d'activité du vaccin coquelucheux acellulaire,
- standardisation du titrage de la toxine coquelucheuse résiduelle,
- standardisation de l'essai de distribution de taille moléculaire effectué sur le vaccin conjugué de l'*Haemophilus type b*,
- standardisation de la sérologie du vaccin de la grippe humaine,
- établissement de PBR et validation de méthodes pour l'immunoglobuline de la vaccine,
- validation de méthodes RMN pour le contrôle qualité des vaccins polyosidiques,
- établissement de lots de PBR de remplacement pour le vaccin de l'hépatite A.

*Dans le domaine des vaccins à usage vétérinaire :*

- établissement de PBR pour les souches mycoplasmiques de référence,
- établissement du lot n° 2 de la PBR de l'immunosérum de la grippe équine.

*Dans le domaine des produits plasmatiques et sanguins :*

- établissement pour le plasma humain normal d'une PBR destinée au titrage des nécessaires de colle-fibrine et du plasma viro-atténué,
- établissement d'une PBR pour le concentré de facteur VII de coagulation humaine,
- établissement de lots de remplacement pour la PBR de l'immunoglobuline humaine normale,
- établissement d'immunoglobulines PBR pour la recherche des anticorps anti-D,
- validation d'une méthode de titrage *in vitro* pour l'immunoglobuline tétanique.

*Dans le domaine des produits biotechnologiques :*

- établissement du lot n° 2 de la somatropine SCR,
- établissement du lot n° 3 de l'héparine sodique PBR,
- établissement d'un titrage d'activité par CLHP pour l'interféron alfa-2,
- établissement du lot n° 2 de l'héparine de basse masse moléculaire pour étalonnage SCR.

Ces études ont conduit à l'adoption, en 2005, des préparations de référence suivantes :

- PBR destinées au titrage d'activité *in vitro* du vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)
- immunoglobulines PBR pour la recherche des anticorps anti-D,
- PBR de l'immunoglobuline de la vaccine,
- PBR lot n° 3 de l'immunoglobuline humaine,
- PBR lot n° 1 de l'immunoglobuline humaine (taille moléculaire).

Les rapports complets des études collaboratives menées à terme ont été publiés dans *Pharmeuropa Bio 2005-1* ou le seront dans *Pharmeuropa Bio 2006-1*.

En 2005, des progrès significatifs ont été réalisés concernant le projet d'établissement de souches mycoplasmiques de référence. La production d'un nombre suffisant d'ampoules des souches de référence de *Mycoplasma hyorhinis*, *M. synoviae*, *M. orale*, *M. fermentans* et *Acholeplasma laidlawii*, qui représente techniquement une tâche considérable, a été menée à terme. Selon les résultats des vérifications finales d'applicabilité, la mise à disposition des préparations de référence devrait pouvoir intervenir mi-2006. Il est prévu de mettre ces préparations à disposition à la fois au niveau européen et dans le contexte des travaux d'harmonisation internationale (VICH).

D'importants efforts ont été consacrés à l'intégration du concept des 3R dans les contrôles de qualité des produits biologiques. Le titrage d'activité *in vitro* du vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle), qui avait été validé en 2004 dans le cadre d'une étude collaborative, a été présenté au Groupe d'Experts 15V de la Pharmacopée Européenne, qui a procédé à une révision de la monographie. La monographie révisée a été adoptée par la Commission Européenne de Pharmacopée en novembre 2005. Par ailleurs, un symposium international a été organisé à Genève le 16 mars 2005 en collaboration avec l'ECVAM (*European Centre for Validation of Alternative Methods*) et avec le soutien de l'OMS pour évaluer les possibilités de remplacement de l'essai d'activité *in vivo* pour le vaccin coquelucheux à cellules entières (test de Kendrick). Les actes de ce symposium ont été publiés et les activités résultantes ont été lancées. 3 nouveaux projets ont été engagés en 2005 dans le contexte du concept des 3R : le premier porte sur le remplacement par une méthode *in vitro* de l'épreuve virulente actuellement utilisée pour l'immunoglobuline tétanique ; le deuxième vise à mieux standardiser le dosage de la toxine coquelucheuse résiduelle et, à terme, à remplacer l'épreuve histaminique *in vivo* par un titrage *in vitro* ; le troisième a pour objectif d'étendre au vaccin coquelucheux acellulaire les projets antérieurs conduits pour les vaccins à composants diphtérique et tétanique en vue du développement de méthodes sérologiques destinées à remplacer l'épreuve virulente *in vivo* actuellement utilisée pour l'essai d'activité effectué sur chaque lot. L'objectif poursuivi est de permettre la réalisation du titrage d'activité des vaccins contenant l'ensemble de ces composants à partir du sérum des mêmes animaux et de réduire ainsi considérablement le nombre d'animaux requis pour ces essais.

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 pour étalonnage. L'établissement d'immunoglobulines de référence destinées à la recherche des anticorps anti-D est un projet commun à la DEQM et la FDA/CBER.

#### TRADUCTIONS ET PUBLICATIONS

La Pharmacopée Européenne est publiée dans les 2 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 2005, 258 textes ont été traduits de l'anglais vers le français (soit 1246 pages de 300 mots) et 186 du français vers l'anglais (soit 907 pages de 300 mots).

En ce qui concerne les publications, les numéros de Pharmeuropa en 2005 ont comporté un total de 554 pages en français et 532 pages en anglais, *Pharmeuropa Bio* (publié uniquement en anglais) a comporté 54 pages ; *Pharmeuropa Scientific Notes*, nouvelle publication uniquement en anglais, a comporté 66 pages. La 5<sup>e</sup> Edition de la Pharmacopée Européenne compte 4642 pages en français et 4370 pages en anglais, les 3 addendums publiés en 2005 représentant 1102 pages en français et 1034 pages en anglais.

La 5<sup>e</sup> Edition comprend 1920 monographies, 293 textes généraux et 2297 descriptions de réactifs. Elle est à la fois publiée sur support papier et sous forme électronique.

Un « certificat d'authenticité » des publications de la DEQM a été mis en place pour prévenir tout risque de contrefaçon. Ce certificat renferme des dispositifs de sécurité visibles ou cachés. En outre, chaque certificat contient un identifiant unique (*DEQM 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.

La version électronique cumulative de la Pharmacopée Européenne est disponible sous 3 formats différents : une version CD-ROM pour un usage individuel, une version *intranet* pour une utilisation en réseau et une version *en ligne* accessible via internet. Ces 3 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 et à la base KNOWLEDGE. La version *en ligne* possède désormais une interface améliorée comportant des fonctionnalités supplémentaires comme l'affichage du nombre de résultats de recherche dans la table des matières et une présentation améliorée de la liste des résultats. Les 3 versions contiennent des versions imprimables des textes sous forme de fichiers PDF identiques à la version papier.

Les différentes publications de Pharmeuropa (y compris *Pharmeuropa Bio* et *Pharmeuropa Scientific Notes*) sont désormais disponibles en ligne également. Tous les numéros publiés depuis le Volume 10 (1998) ont été

indexés et peuvent être consultés sous forme de fichiers PDF comportant un outil de recherche. L'accès en ligne est compris dans l'abonnement à la version imprimée du Volume 18 (2006) et nécessite un code qui peut être généré à l'aide des informations contenues dans le certificat d'authenticité figurant sur la couverture intérieure de Pharmeuropa 18.1.

L'accès à la version en ligne de la liste des Termes normalisés est compris dans l'abonnement à la version imprimée, et est géré selon les mêmes modalités que la consultation de Pharmeuropa, à l'aide du code EPID figurant sur le certificat d'authenticité qui se trouve sur la couverture intérieure.

#### 2. CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

286 nouvelles demandes ont été reçues (dont 19 pour les produits à risque EST) et 465 demandes de révision se sont ajoutées aux mises à jour régulières faisant suite à la publication de monographies révisées dans les suppléments de la Pharmacopée Européenne ; 780 certificats (nouveaux ou révisés) ont été délivrés après évaluation, auxquels s'ajoutent les certificats révisés automatiquement pour faire référence à la 5<sup>e</sup> édition de la Pharmacopée Européenne (350 certificats).

Au total, plus de 2700 demandes ont été reçues depuis l'ouverture de la procédure, et 1900 certificats ont été délivrés et sont régulièrement tenus à jour.

Les demandes de révision et de renouvellement, qui se sont accrues de 50% par rapport à 2004, sont maintenant traitées selon une procédure harmonisée avec celle des autorisations de mise sur le marché des médicaments. Elle se caractérise notamment par des délais d'instruction plus courts en relation avec des critères d'évaluation bien définis alignés sur le classement des règlements communautaires.

La 4<sup>e</sup> conférence internationale spécifiquement dédiée à la procédure de certification s'est déroulée avec succès fin octobre 2005 (à Istanbul), animée par des présentations des différents partenaires (associations industrielles et autorités nationales et européennes). Elle a réuni plus de 180 participants.

La procédure de certification illustre la collaboration exemplaire des différents partenaires (groupes de travail du CHMP et du CVMP, Commission Européenne de Pharmacopée) qui, en consultation avec les industriels concernés (EFPIA, AESGP, CEFIC/APIC, IFHA, EGA, 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 comme amendées).

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 CHMP/CVMP, du groupe de travail

*Biotech* du CHMP, du groupe de travail *Médicaments immunologiques* (vétérinaires) du CVMP, du groupe de travail *Médicaments à base de plantes*, du groupe de travail Inspection ainsi que de représentants de la Commission Européenne, de pays membres de la Pharmacopée Européenne ne faisant pas partie de l'Union Européenne, de l'EMA et de la DEQM. Ce Comité Directeur s'est réuni 2 fois en 2005, permettant d'assurer une cohérence de décisions entre enregistrement, pharmacopée et certification.

A côté du Comité Directeur, responsable des décisions de politique générale, fonctionnent 2 comités techniques consultatifs spécialisés respectivement dans l'étude des substances chimiques et des 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.

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

Le réseau a été institué en 1995 à l'initiative de la DEQM, en étroite collaboration avec la Commission des Communautés Européennes, et 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 à condition qu'ils satisfassent aux critères requis.

2 niveaux de collaboration sont organisés au sein du réseau :

- les *activités générales*, qui rassemblent l'ensemble des états membres du réseau. Tous les laboratoires officiels de contrôle sont conviés aux réunions et invités à participer aux études collaboratives dans tous les domaines d'intérêt général ;
- les *activités restreintes aux pays de l'Espace Economique Européen (EEE)*, qui se développent dans le cadre plus restreint de la réglementation du médicament de l'Union Européenne ; il s'agit notamment des activités en liaison avec la Procédure Centralisée d'Autorisation de Mise sur le Marché, la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (PRM) et le système de libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) pour les dérivés sanguins et plasmatiques, les vaccins à usage humain et les produits immunologiques vétérinaires.

La constitution des OMCL en réseau implique le partage de savoir-faire au sein d'un pool d'experts, le partage des travaux et la reconnaissance mutuelle des résultats expérimentaux obtenus sur la base de procédures approuvées collectivement, et permet par conséquent des économies de ressources et de coûts de contrôle des médicaments. Ceci passe par la mise en application et le maintien de systèmes de gestion de la qualité (*Quality Management Systems, QMS*), fondés sur la norme ISO/CEI 17025, communs aux membres du réseau, ainsi que par l'évaluation des systèmes établis sur la base de procédures communes. Depuis 1997, plusieurs instruments ont été mis en place pour aider les OMCL à travailler dans ce sens, par exemple les visites de formation (*Training Visits*, visites de membres d'un OMCL dans les installations d'un autre OMCL pour se former sur des sujets en rapport avec l'assurance qualité

ou des techniques analytiques spécifiques), les visites de tutorat (*Tutorials*, visite de tuteurs à un OMCL pour assurer un soutien en matière d'assurance qualité), les visites mutuelles communes (*Mutual Joint Visits*, pour observer et formuler des recommandations sur la mise en œuvre du système de gestion de la qualité) et les audits mutuels communs (*Mutual Joint Audits*, pour évaluer les compétences techniques et la conformité d'un OMCL). La contribution au travail en réseau prend également la forme de réunions annuelles qui permettent à des représentants de l'ensemble du réseau de se rencontrer pour discuter et échanger des points de vue sur le domaine d'intérêt commun, à savoir le contrôle indépendant des médicaments, de faire le bilan des activités de l'année et d'établir un plan d'action pour l'année à venir. Ces réunions sont organisées par la DEQM et sont accueillies tour à tour par les différents membres du réseau.

#### ACTIVITÉS ASSOCIANT TOUS LES OMCL MEMBRES DU RÉSEAU

##### Réunion plénière annuelle du réseau

La 10<sup>e</sup> réunion plénière annuelle du réseau s'est tenue les 23-26 mai 2005 à l'*Istituto Superiore di Sanità* de Rome (Italie) et a rassemblé presque 200 participants venus de 31 pays. Pour la première fois, un symposium dédié aux activités du réseau OMCL a été organisé par la DEQM en accompagnement de l'assemblée annuelle (Journée d'information OMCL). Ce symposium s'est déroulé à l'Université La Sapienza, Rome, le 27 mai 2005 en présence d'environ 300 participants de l'industrie et des services de santé publique de 33 pays. Diverses présentations et 2 tables rondes ont permis d'expliquer les diverses activités du réseau et de discuter notamment des activités en rapport avec la contrefaçon des médicaments.

##### Systèmes de gestion de la qualité

Le programme d'Assurance Qualité (AQ) du réseau couvre 4 domaines :

- la formation (visites de tutorat, sessions de formation),
- l'assistance (visites de formation),
- la mise en œuvre de Systèmes de Gestion de la Qualité (QMS, visites mutuelles communes),
- la surveillance des QMS (audits mutuels communs).

Au cours de l'année 2005, les activités suivantes, coordonnées par la Division IV de la DEQM, ont été conduites dans le cadre du programme AQ au sein du réseau OMCL :

- 5 audits mutuels communs, dont 2 dans des OMCL contrôlant des médicaments à usage humain et vétérinaire (chimie) et 3 dans des OMCL contrôlant des médicaments à usage humain (1 biologie, 2 chimie+biologie),
- 7 visites mutuelles communes, dont 3 dans des OMCL contrôlant des médicaments à usage humain (1 biologie, 1 chimie, 1 chimie+biologie), 3 dans des OMCL contrôlant des médicaments à usage vétérinaire (1 biologie, 2 chimie+biologie) et 1 dans un OMCL contrôlant des médicaments à usage humain et vétérinaire (chimie+biologie).



- 8 visites de formation organisées pour le personnel de 2 OMCL (1 UE, 1 non UE),
- 1 visite de tutorat effectuée auprès d'un OMCL contrôlant des médicaments à usage humain (biologie).

Depuis le début du programme AQ en décembre 1997 ont ainsi été réalisés au total, au sein du réseau OMCL, 30 audits mutuels communs, 44 visites mutuelles communes, 2 visites de tutorat et 9 visites de formation. Ces chiffres témoignent du fort engagement du réseau en faveur de la mise en place d'une approche commune visant à l'amélioration du système qualité pour que tous atteignent le même niveau et bénéficient de l'expérience des autres.

En 2005, le programme AQ s'est spécifiquement consacré aux OMCL des nouveaux Etats membres de l'UE qui n'avaient pas encore été visités, au titre de préévaluation préparatoire à la visite des autorités canadiennes au titre de la Reconnaissance Mutuelle.

Les visites de formation sont coordonnées par la Division IV de la DEQM. En 2005, ce programme est parvenu à son plein développement et a fait l'objet d'une promotion active. Les thèmes de formation abordés en 2005 ont été les suivants : dosages chromogènes, ELISA, CL-SM, titrage d'activité et essais de pureté pour certains vaccins, PCR et distribution de taille moléculaire des vaccins *haemophilus* type b.

#### Sessions de formation

En 2005 la Division IV de la DEQM a organisé 2 sessions de formation ouvertes à l'ensemble du personnel technique/scientifique des OMCL membres du réseau. Une première session de formation concernant les aspects généraux de l'assurance qualité s'est déroulée dans les locaux de la DEQM les 19-21 avril 2005, avec 54 participants de 26 pays. Une autre session de formation, à visée plus technique, dans le domaine de la chimie pharmaceutique, s'est également déroulée dans les locaux de la DEQM les 24-27 octobre 2005, avec 92 participants de 35 pays (5 participants de 4 pays africains et 2 d'Ukraine étaient parrainés par l'OMS). Ces 2 sessions ont été très positivement évaluées par les participants et la possibilité d'échanger des expériences avec d'autres collègues a été extrêmement appréciée.

Une autre session de formation technique consacrée à des méthodes utilisées dans le domaine biologique doit avoir lieu les 6-9 février 2006 à la DEQM. Une session spécifiquement destinée aux auditeurs participant au programme des audits mutuels communs et des visites mutuelles communes est prévue en 2006.

#### Guidelines du réseau OMCL

Le guideline relatif à la qualification des équipements a été adopté lors de la réunion annuelle en mai 2005. Ce document traite essentiellement des exigences applicables aux équipements de CLHP. Des annexes relatives à d'autres types d'équipements, comme la chromatographie en phase gazeuse, sont en cours de préparation.

#### Collaboration avec l'EA (European co-operation for Accreditation)

Les discussions avec les représentants de l'EA concernant la reconnaissance de la contribution des OMCL à l'établissement des systèmes de gestion de la qualité dans leur domaine d'activité ont progressé.

Les guidelines / documents suivants, notamment, ont été approuvés par l'EA comme documents de recommandations à utiliser dans le contexte des audits qualité des OMCL, et sont disponibles sur le site internet de l'EA :

- validation des procédures analytiques,
- champ d'application de l'accréditation des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments,
- incertitude de mesure : politique à suivre en matière d'estimation et d'application de l'incertitude dans les mesures analytiques (contrôle de conformité).

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

Ces études sont devenues un programme régulier au sein du réseau. En 2005, 6 études ont été organisées dans le domaine physico-chimique avec la participation de 34 laboratoires nationaux en moyenne, et 4 études dans le domaine biologique avec la participation de 11 laboratoires nationaux en moyenne.

Le développement d'un troisième programme PTS, décidé avec l'OMS en 2004 et devant se dérouler de juillet 2004 à juin 2006, s'est poursuivi. En 2005, 3 des 5 études inscrites à ce programme ont été conduites, une a été menée à terme et une a été préparée. A chaque étude ont en moyenne participé 34 laboratoires de contrôle gouvernementaux d'Afrique, d'Asie (Asie du Sud-Est et Pacifique Ouest), d'Europe, d'Amérique Centrale et d'Amérique du Sud. La DEQM a également participé à un programme de formation spécial de l'ASEAN pour des études PTS impliquant des laboratoires officiels de contrôle (centraux et régionaux) de 9 pays d'Asie du Sud-Est, parrainé par l'Union Européenne.

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

Des études MSS, dont l'objectif est de passer au crible la qualité des produits commercialisés dans les pays membres du réseau OMCL, ont été conduites pour les préparations suivantes, avec la participation de 15 laboratoires nationaux en moyenne : tige de prêle, cadmium dans les drogues végétales et triméthoprime (matière première et comprimés).

2 autres MSS concernant la sécabilité des comprimés et l'uniformité des préparations unidoses (méthode générale 2.9.40 de la Pharmacopée Européenne) ont été menées à terme en 2005, avec la participation pour chacune d'au moins 20 OMCL du réseau.

Si nécessaire, les résultats de ces études servent à la révision des monographies et/ou chapitres généraux correspondants de la Pharmacopée Européenne. Tel a notamment été le cas pour la MSS portant sur la sécabilité des comprimés, qui a conduit la Commission Européenne de Pharmacopée à réviser la monographie Comprimés en juin 2005.

#### Site extranet OMCLnet

Le site extranet OMCLnet, créé en 2003 et profondément restructuré en 2004, est devenu une plate-forme d'information incontournable pour les OMCL du réseau. Il permet d'accéder à des informations relatives aux guidelines OMCL généraux adoptés, ainsi qu'aux actes et aux présentations des réunions couvrant les

activités générales du réseau ainsi que les MSS, les PTS et l'AQ. Début 2005, il a été demandé aux OMCL de se réenregistrer pour obtenir un nouvel accès au site extranet. Le mot de passe sera régulièrement modifié afin que la sécurité des données soit garantie. Compte tenu de l'accueil très favorable reçu par cet outil de la part des OMCL, il a été décidé que les documents de réunion ne seraient plus mis à disposition que sur le site OMCLnet avant la réunion concernée, et qu'ils ne seraient plus redistribués pendant la réunion. Cette nouvelle politique s'est avérée donner des résultats satisfaisants ; elle contribue à réduire la production de documents papier ainsi que les coûts d'expédition.

#### Projet d'établissement d'un répertoire des OMCL

Une campagne de questionnaires a été lancée fin 2004 / début 2005 par la Division IV de la DEQM en direction des OMCL du réseau général (en 4 étapes). L'objectif est de réunir des informations sur les compétences/savoir-faire disponibles au sein du réseau en matière de contrôle de la qualité des médicaments. A partir des données collectées au moyen des questionnaires sera établie une base de données dressant l'inventaire des OMCL, dont le développement est prévu pour 2006. Une liste des spécifications attachées à cette base de données a été établie au cours du dernier trimestre de l'année 2005 avec l'aide d'un expert externe et la participation d'un représentant des OMCL. Il est prévu que la future base de données contienne :

- des informations de base sur les OMCL du réseau (nom, adresse, contacts, etc.),
- des informations de base sur les compétences disponibles au sein du réseau,
- une plate-forme informatique permettant d'améliorer la communication entre les membres du réseau.

Les données seront stockées dans un environnement sécurisé à accès contrôlé. Lors d'une prochaine étape, il pourrait être envisagé d'ouvrir l'accès à la base à d'autres parties intéressées (autorités d'enregistrement, services d'inspection, etc.).

#### CombiStats

En 1999, la DEQM s'est engagée dans le développement d'un programme informatique destiné à l'évaluation statistique des titrages de dilution biologiques tels que définis dans le chapitre 5.3 de la Pharmacopée Européenne. La plupart des laboratoires du réseau OMCL utilisaient alors des logiciels qu'ils avaient eux-mêmes développés, de sorte que s'exprimait une forte demande pour un programme commun qui permettrait d'harmoniser la présentation et l'analyse des résultats de titrages. Aucun logiciel approprié n'étant proposé sur le marché, il a été décidé de développer «CombiStats», qui est utilisé à la satisfaction générale du réseau depuis 2000. L'accès à ce logiciel était initialement réservé aux OMCL, mais depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2005 les laboratoires non membres du réseau peuvent également obtenir une licence utilisateur. La mise à disposition au public de ce logiciel s'est accompagnée du lancement d'un site internet officiel à l'adresse [www.pheur.org/combistats](http://www.pheur.org/combistats), sur lequel peuvent être consultés le manuel en ligne, un didacticiel, des exemples et des informations annexes. Une version de démonstration gratuite peut également être téléchargée.

#### ACTIVITÉS CONCERNANT SPÉCIFIQUEMENT LES PAYS DE L'UE/EEE

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

Pour la seconde année consécutive, l'ensemble des 25 Etats membres de l'UE, y compris ceux ayant adhéré au 1<sup>er</sup> mai 2004, ont pris part au traditionnel échange confidentiel d'informations sur des questions liées spécifiquement à l'OCABR, lors de sessions spécifiques organisées dans le cadre de la réunion annuelle. Les Etats membres de l'EEE et la Suisse, partenaire en matière de Reconnaissance Mutuelle, ont également participé à ces rencontres comme à l'habitude.

Par ailleurs, dans la poursuite des efforts consacrés à l'intégration des nouveaux Etats membres dans le système et au vu du succès rencontré par l'atelier destiné au réseau « sang », qui s'était tenu dans les locaux de l'Institut Fédéral Autrichien de Médecine (BiFA) à Vienne les 1-3 décembre 2004, un atelier semblable a été organisé pour le réseau « vaccins » à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de Lyon les 4-6 avril 2005. 13 représentants de 8 des 10 nouveaux Etats membres et 3 représentants des Etats candidats de Bulgarie, Croatie et Roumanie ont participé aux discussions et assisté aux présentations faites par des représentants de plusieurs Etats membres de longue date, portant essentiellement sur l'application pratique des techniques de libération des lots et comprenant des sessions de laboratoire. La réunion s'est conclue par une visite des sites de fabrication et de contrôle de Sanofi-Pasteur à Marcy l'Etoile. Tous les participants ont exprimé leur enthousiasme pour cet échange réussi.

Un autre atelier important s'est déroulé les 16-17 novembre 2005 au NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*, UK) sur la libération des lots de vaccin poliomyélique oral. 10 participants de 5 Etats membres et observateurs auprès de la DEQM et l'OMS ont assisté à cet atelier pratique en vue d'approfondir leur expérience dans l'application du nouvel essai de neurovirulence sur souris transgénique, qui remplacera l'essai de neurovirulence sur singe, et d'élaborer des guidelines pour la mise en application de procédures de formation et d'essai dans les OMCL.

##### Produits biologiques pour usage humain

La réunion annuelle a été l'occasion de dresser le bilan des activités menées en 2004 par les OMCL en matière de libération des lots, pour les produits sanguins et les vaccins, et de mettre en avant des présentations scientifiques spécifiques. Un point d'importance majeure était la révision du système de fonctionnement du réseau, afin de mieux intégrer les nouveaux Etats membres et d'accroître la taille du groupe consultatif pour faire face aux nouveaux enjeux. L'importance de recourir au réseau de communication mis en place a également été soulignée. Un intérêt accru s'est fait jour pour le partage du travail et la possible sous-traitance entre OMCL d'essais liés à l'OCABR ; ces aspects seront approfondis en 2006.

Une révision de la procédure administrative de libération des lots de produits biologiques, visant au plein engagement des OMCL dans l'évaluation externe des normes AQ sur la base de l'ISO 17025, a été adoptée,

ainsi qu'une révision des compétences et attributions du réseau. Un document de principe définissant une politique commune d'accès à l'information au sein du réseau OCABR a été approuvé et donnera lieu à des mesures complémentaires. Dans un domaine connexe, une procédure administrative pour l'application de la libération des lots dans le contexte de l'Article 58 du règlement 726/2004 du Conseil de l'UE a été présentée.

#### *Produits sanguins et dérivés du plasma*

Un nouveau guideline a été adopté :

- Protocole d'approbation des mélanges de plasma pour les autorités officielles de contrôle.

Plusieurs révisions de guidelines existants ont été adoptées :

- révision de l'ensemble des guidelines relatifs aux produits sanguins et dérivés du plasma ainsi que de l'annexe II d de la procédure administrative de libération des lots de produits biologiques, pour y intégrer la modification apportée au protocole d'approbation des mélanges de plasma dans le guideline nouvellement adopté (voir ci-dessus),
- révision de l'ensemble des guidelines relatifs aux produits sanguins et dérivés du plasma pour supprimer l'obligation de réaliser une recherche d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C dans les mélanges de plasma, conformément aux dispositions de la monographie correspondante de la Pharmacopée Européenne, qui a été révisée,
- révision du guideline relatif aux facteurs de coagulation, aux inhibiteurs plasmatiques et aux nécessaires de colle-fibrine pour l'adapter aux nouveaux produits présents sur le marché,
- révision du guideline relatif à l'immunoglobuline normale pour tenir compte de la révision des monographies de la Pharmacopée Européenne.

#### *Vaccins humains*

Les nouvelles procédures internes / notes d'information suivantes ont été adoptées en 2005 :

- procédure OCABR pour les situations de pandémie,
- note d'information sur les vaccins encéphaliques japonais commercialisés dans l'UE,
- note d'information sur la nécessaire interaction entre OMCL et autorités d'enregistrement.

Ces textes nouvellement adoptés sont accessibles aux membres du réseau OCABR via le site OCABRnet, site à accès restreint géré par la DEQM.

5 nouveaux guidelines ont par ailleurs été adoptés en 2005 :

- vaccin poliomyélitique oral (OPV) – vrac monovalent,
- vaccin poliomyélitique oral (OPV) – vaccin trivalent,
- vaccin adsorbé typhoïdique polysidique et de l'hépatite A inactivé, adsorbé (mélange au moment de l'utilisation),
- vaccin de la grippe pandémique,
- vaccin varicelleux.

Le guideline suivant a été approuvé pour consultation externe :

- vaccin grippal inactivé (antigène de surface, virosomal).

Tous les guidelines et procédures administratives adoptés sont disponibles dans un manuel publié par la DEQM fin décembre 2005. Ils sont également téléchargeables sur le site internet de la DEQM ([http://www.pheur.org/site/page\\_611.php](http://www.pheur.org/site/page_611.php)).

#### **Médicaments immunologiques vétérinaires (IVMP)**

En 2005, les autorités compétentes (AC) et les OMCL impliqués dans le contrôle des médicaments immunologiques vétérinaires ont à nouveau pris part à la réunion annuelle avec les autres branches du réseau OMCL. Les participants se sont notamment penchés sur les rapports annuels d'activité ainsi que plusieurs questions scientifiques. Il a été fait un bref bilan des progrès réalisés quant à la formalisation des procédures d'harmonisation et de transparence d'un système OCABR au sein de l'UE/EEE tel qu'appliqué dans la législation en vigueur.

Outre la réunion annuelle, 2 réunions ouvertes à l'ensemble des parties intéressées de l'UE/EEE et une conférence ont été organisées par la DEQM en 2005. Ces rencontres, de même que plusieurs autres réunions accueillies par la Commission Européenne et le Comité Pharmaceutique Vétérinaire, avaient pour objectif d'avancer vers la finalisation des procédures et guidelines nécessaires à l'application de la nouvelle Directive sur les médicaments vétérinaires, entrée en vigueur le 31 octobre 2005.

Ces travaux ont conduit à l'élaboration des procédures et guidelines suivants, qui ont reçu l'approbation du réseau AC/OMCL et du Comité Pharmaceutique Vétérinaire pour une phase pilote de 1 an, au terme de laquelle il sera procédé, en collaboration avec des représentants de l'industrie, à une évaluation (comportant notamment une étude d'impact) et à la définition des besoins futurs attachés au programme.

- Procédure administrative pour l'application harmonisée de l'Article 81 de la Directive 2001/82/CE amendée par la Directive 2004/28/CE (système d'évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots ou OBPR)
- Procédure administrative pour l'application de l'Article 82 de la Directive 2001/82/CE amendée par la Directive 2004/28/CE (système de libération des lots par les autorités officielles de contrôle ou OCABR)
- Modèles de soumission des protocoles de contrôle des lots par le titulaire d'une AMM pour l'OCABR/ OBPR
  - Vaccins bactériens inactivés
  - Vaccins bactériens vivants
  - Vaccins viraux inactivés
  - Vaccins viraux vivants
  - Préparations de DPP de tuberculine / brucelline
- Guidelines techniques spécifiques destinés à l'OCABR
  - Vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky
  - Vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky
  - Vaccin vivant de la brucellose
  - Préparations de brucelline

- Vaccin inactivé de la grippe équine
- Vaccin inactivé de la rhinotrachéite infectieuse bovine
- Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine
- Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)
- Vaccin vivant de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle)
- Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire
- Vaccin vivant de la rage pour renards
- Vaccin inactivé du rouget du porc
- Vaccin vivant du rouget du porc
- DPP de tuberculine aviaire
- DPP de tuberculine bovin

Ces procédures et guidelines sont téléchargeables sur le site internet de la DEQM ([http://www.pheur.org/site/page\\_634.php](http://www.pheur.org/site/page_634.php)).

#### *Réunion avec les associations de fabricants*

Au cours de l'année 2005, les sous-réseaux OCABR s'occupant de la libération de produits biologiques ont chacun tenu des réunions séparées à Strasbourg avec l'association de fabricants concernée, pour permettre des échanges, faciliter des interactions et promouvoir transparence et bonne volonté.

Des représentants du réseau « vaccins » ont rencontré le 6 octobre 2005 des membres de l'EVM (*European Vaccine Manufacturers' Association*) ainsi que d'autres fabricants indépendants, et des représentants du réseau « sang » ont rencontré le 25 novembre 2005 des représentants de l'IPFA (*International Plasma Fractionators Association*) et du PPTA (*Plasma Protein Therapeutics Association*). Des représentants du réseau « vétérinaire » pour les IVMP ont rencontré le 12 décembre 2005 des représentants de la Fédération Internationale pour la Santé Animale (IFAH) Europe.

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

Le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés par voie centralisée s'est poursuivi avec succès en 2005. Depuis sa création en 1999, ce programme a été constamment amélioré grâce à la collaboration de l'ensemble des parties prenantes :

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

Le programme CAP couvre à la fois les médicaments à usage humain et vétérinaire et a porté sur 39 produits en 2005 (13 produits biotechnologiques et 26 produits chimiques/pharmaceutiques). En outre, des contrôles ont également été effectués sur les substances actives de 4 de ces produits. Ces chiffres représentent une baisse de 5% par rapport au programme CAP de 2004, et une augmentation de 5% par rapport au programme CAP de 2003, et suivent la tendance observée quant au nombre d'AMM délivrées. Les produits inscrits au programme 2005 ont été sélectionnés par les comités d'experts de l'EMA parmi ceux autorisés en 2002 (année N-3), approche qui garantit que les produits sélectionnés ont été lancés et fabriqués à grande échelle. Certains produits contrôlés les années précédentes figuraient également au programme, aux fins de recontrôle.

Pour chaque produit, des échantillons ont été collectés sur le marché dans 3 pays de l'UE/EEE, de façon à avoir une vue d'ensemble de la qualité effective des lots distribués. L'échantillonnage a été principalement effectué dans le commerce de gros (75%) et pour une petite partie (moins de 10%) dans le commerce de détail ou les pharmacies hospitalières, en raison principalement du mode de distribution des produits à autorisation centralisée : il est généralement difficile de se les procurer en quantité suffisante à la fin de la chaîne de distribution (pharmacies/hôpitaux) sans mettre en péril les stocks indispensables aux besoins des patients. Les services nationaux d'inspection ont ainsi procédé en tout à 93 opérations d'échantillonnage dans 24 pays de l'UE/EEE. L'ensemble des échantillons du marché, des étalons non disponibles dans le commerce et des réactifs spécifiques fournis par les fabricants a représenté 309 articles en stock. Les opérations de stockage initial, de codage et de distribution aux OMCL pour contrôle ont été traitées par la DEQM.

Les contrôles ont en général été effectués par 2 OMCL, de façon indépendante des fabricants des produits. De nouvelles modalités de contrôle ont été introduites avec succès pour les produits chimiques. 8 produits (soit environ un tiers des produits) ont été contrôlés par un seul OMCL, avec possibilité d'intervention d'un second OMCL au cas où se poseraient des problèmes d'analyse ou de conformité. Ceci n'a été le cas que pour 1 seul produit en 2005. Il est prévu d'introduire graduellement ce nouveau dispositif de telle sorte que, d'ici 2007, il soit appliqué à tous les produits chimiques. Dans ce contexte, la préférence serait progressivement donnée, pour la participation aux projets CAP, à ceux des OMCL qui auront subi avec succès l'évaluation externe de leur système d'assurance qualité et satisfait aux exigences définies pour la surveillance du marché des médicaments.

En tout, 31 OMCL (volets humain et vétérinaire) de 24 pays de l'UE/EEE ont participé à la phase de contrôle du programme 2005, réalisant un total de 77 opérations de contrôle.

En 2005, tous les produits contrôlés se sont avérés de qualité appropriée. Néanmoins, quelques problèmes mineurs relatifs à la qualité des documents analytiques (dossier d'AMM et/ou procédures opératoires normalisées (SOP) pour le contrôle de la qualité) ont été signalés. Des difficultés ont été rencontrées lors de la mise en place des méthodes, par exemple pour les méthodes automatisées ou les techniques non usuelles. Tous ces problèmes ont

donc été signalés à l'EMEA et à ses experts, avec le cas échéant des propositions d'actions au niveau du dossier d'enregistrement et/ou des méthodes d'analyse. Les titulaires d'AMM ont accès aux rapports via l'EMEA.

La collaboration entre toutes les parties intéressées a été grandement facilitée par le large recours aux outils informatiques (Eudralink de l'EMEA, serveur CAPnet de la DEQM) et par la tenue de 3 réunions très productives dans les locaux de la DEQM ; 3 documents d'assurance qualité ont été finalisés par le Comité Consultatif du programme CAP et adoptés lors de la réunion annuelle qui s'est déroulée en décembre 2005 à Strasbourg. Les participants ont souligné la nécessité de réfléchir à l'application d'une approche fondée sur le risque pour la sélection des produits à contrôler, afin d'optimiser l'emploi des ressources des OMCL.

#### **Surveillance du marché pour les produits autorisés par la Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP)**

L'année 2005 a été riche en événements pour le programme de contrôle des produits MRP, du fait principalement de 2 mesures importantes prises pour renforcer le programme.

En mai 2005, lors de la réunion annuelle des OMCL, l'assemblée plénière a pris la décision de poursuivre le programme sur une base régulière, après une phase d'essai d'environ 4 ans couronnée de succès. Dans le même temps, plusieurs OMCL, principalement des nouveaux Etats membres de l'UE, se sont déclarés intéressés à apporter leur participation au programme. La Division IV de la DEQM a depuis lors accordé à des OMCL 36 autorisations d'accès à son site extranet MRPnet, plateforme de communication partagée du groupe de contrôle des produits MRP et de la DEQM. Début 2005,

il a été décidé que les utilisateurs de MRPnet auraient désormais accès à l'ensemble des *Summary Reporting Sheets*. Ces rapports contiennent des informations concises sur les résultats des contrôles de produits MRP effectués dans le cadre des programmes annuels, et fournissent des informations venant compléter les fiches de résultats, qui étaient déjà disponibles sur MRPnet.

En 2005 a également été engagé le développement d'une base de données sur le contrôle des produits MRP, qui sera une base commune contenant à la fois des informations concernant ces produits et des données recueillies lors des essais effectués dans le cadre du programme.

#### **4. NOUVEAU BÂTIMENT DE LA DEQM**

La cérémonie de la pose de la première pierre du nouveau bâtiment de la DEQM s'est déroulée à Strasbourg (allée Kastner) le 28 avril 2005. L'ouverture de la cérémonie, assurée par M. Terry Davis, Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, a été suivie de discours de M. Robert Grossmann, adjoint au maire et président de la Communauté Urbaine de Strasbourg, de Mme Fabienne Keller, maire de Strasbourg, de M. René Van der Linden, président de l'Assemblée Parlementaire et de M. Adam Daniel Rotfeld, président en exercice du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe et Ministre des Affaires Etrangères de Pologne. Les travaux ont progressé normalement en 2005 et la date de livraison estimée du nouveau bâtiment est fixée, sauf contretemps, à la fin décembre 2006. Le nouveau bâtiment est une étape essentielle pour le futur développement des activités de la DEQM / Pharmacopée Européenne et permettra de répondre si le besoin s'en faisait sentir à de nouveaux enjeux de santé publique en Europe.