

# Direction Européenne de la Qualité du Médicament (DEQM)

## Rapport annuel d'activité - 2006

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

1. la Pharmacopée Européenne, y compris les activités de publication et de communication, et les relations internationales,
  - 1.1. Service Pharmacopée Européenne
  - 1.2. Communication et Relations Publiques
  - 1.3. Mise à disposition de substances et préparations de référence
  - 1.4. Préparation et distribution d'échantillons
  - 1.5. Programme de Standardisation Biologique
2. la procédure de certification de conformité,
3. le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL).

L'année 2006 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 37 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, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, République Slovaque, Slovénie, Suède, Suisse, « Ex-République Yougoslave de Macédoine », Turquie.

3 nouveaux pays, le Kazakhstan, la Fédération de Russie et le Bélarus, ont reçu le statut d'observateurs auprès de la Commission Européenne de Pharmacopée, ce qui porte à 20 le nombre de ces observateurs : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus 6 états européens (Albanie, Bélarus, Géorgie, Kazakhstan, Fédération de Russie et Ukraine) et 13 états non européens (Algérie, Australie, Bélarus, Brésil, Canada, Chine, Etats-Unis (FDA), Israël, Malaisie, Madagascar, Maroc, Sénégal, Syrie, Tunisie).

#### 1.1 SERVICE PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

##### 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 (5.6, 5.7 et 5.8) ont été publiées en 2006 pour mise en application, respectivement, le 1<sup>er</sup> janvier 2007, le 1<sup>er</sup> avril 2007 et le 1<sup>er</sup> juillet 2007.

En 2006, au cours de ses 3 sessions annuelles de mars, juin et novembre, la Commission Européenne de Pharmacopée a adopté 236 monographies (nouvelles et révisées). La procédure 4, mise en place pour des produits nouveaux et fondée sur une collaboration avec les firmes productrices et les laboratoires nationaux de contrôle, continue de fournir des résultats encourageants, puisque 7 monographies ont été adoptées, et la procédure 4 fait désormais partie des procédures standards de la Pharmacopée Européenne. Le nombre de documents produits (nouveaux et révisés) en 2006 est en légère augmentation : 3308 contre 3025 en 2005. Un nouveau chapitre *Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration* a été adopté et un nouveau groupe de travail a été constitué pour poursuivre ce travail par l'élaboration de nouvelles méthodes de fabrication. La Pharmacopée Européenne a étendu ses travaux de standardisation biologique à de nouveaux domaines : elle comporte désormais un nouveau chapitre sur la sécurité virale, auquel fait référence un certain nombre de monographies générales. 2 nouvelles monographies, portant sur des vaccins inactivés de la salmonellose pour le poulet, ont été adoptées ; ces 2 monographies de vaccins vétérinaires ont pour 1<sup>er</sup> objectif de protéger les consommateurs d'oeufs de poule d'une contamination par les salmonelles. Enfin, le chapitre sur les mycoplasmes a été modifié pour inclure l'amplification des acides nucléiques comme technique de détection.

Dans 22 monographies existantes, l'essai des substances apparentées auparavant effectué par CCM a été remplacé par une CLHP moderne, afin de rendre ces monographies compatibles avec les exigences définies pour les nouvelles entités chimiques.

Un programme de travail spécifique a été mis en place en vue de l'élaboration de monographies portant sur des drogues végétales utilisées dans la médecine traditionnelle chinoise, et les 3 premières monographies élaborées dans ce cadre ont été adoptées.

Les réunions ont représenté en 2006 un total de 230 journées. Ce nombre comprend les 3 sessions plénières de la Commission et les réunions préparatoires correspondantes, ainsi que les réunions des différents groupes d'experts et groupes de travail (115). Il tient également compte des diverses réunions auxquelles ont participé les 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 ou 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 Yokohama (Japon) les 5-8 juin 2006 et à Chicago (Etats-Unis) les 22-26 octobre 2006 parallèlement à la rencontre des groupes d'experts de l'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 : Phtalate d'hypromellose, Amidon de riz et Povidone.

#### *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 textes des 3 pharmacopées dès lors qu'ils sont 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. Le texte qui définit le rôle du GDP et les différentes étapes menant à l'harmonisation internationale a été révisé pour tenir compte des interactions avec le groupe Q4B.

2 réunions conjointes GDP-Q4B se sont déroulées, les 8 juin et 26 octobre 2006, 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 de quelques ajustements ; 5 dossiers relatifs à des chapitres généraux harmonisés ont jusqu'ici 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. Le GDP soumettra en 2007 une réponse au groupe Q4B quant à la détermination de la contamination particulière, pour laquelle une harmonisation est attendue, suite à une proposition de l'USP de révision de son texte. 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 dissolution a été discuté lors de la réunion d'octobre et le groupe Q4B a produit un rapport soulignant un certain nombre de points qui restent à résoudre dans la perspective de l'interchangeabilité réglementaire. De même, pour l'essai de stérilité, les points qui restaient à régler pour parvenir à l'interchangeabilité réglementaire ont été résolus, chaque pharmacopée ayant accepté de faire un pas vers l'harmonisation au détriment de ses préoccupations locales. 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. Il en va de même pour les chapitres sur les méthodes de dénombrement microbien, la recherche de microorganismes spécifiés et les critères d'acceptation des préparations pharmaceutiques.

#### *Relations avec les associations industrielles*

Une rencontre avec les associations représentant les industries pharmaceutiques a eu lieu le 6 juin 2006 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 8 juin et 26 octobre 2006) 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, l'analyse des povidone/crospovidone et des celluloses dérivées, ainsi que les perspectives d'harmonisation.

#### TERMES NORMALISÉS

Depuis 2006, les autorités nationales ont la responsabilité d'introduire elles-mêmes les traductions des termes normalisés dans la base de données spécialisée, accessible via le site internet de la DEQM. A ce jour, le glossaire est disponible en 27 langues européennes ; l'ajout du chinois est à l'étude.

#### TRADUCTIONS ET PUBLICATIONS

La Pharmacopée Européenne est publiée dans les 2 langues officielles du Conseil de l'Europe, l'anglais et le

français ; une version espagnole est également disponible, pour l'instant sur Internet uniquement. Il est prévu d'en réaliser une version imprimée lorsque paraîtra la 6<sup>e</sup> Edition.

En 2006, 206 textes ont été traduits de l'anglais vers le français (soit 1333 pages de 300 mots) et 244 du français vers l'anglais (soit 826 pages de 300 mots).

En ce qui concerne les publications, les numéros de *Pharmeuropa* en 2006 ont comporté un total de 722 pages en français et 696 pages en anglais, *Pharmeuropa Bio* (publié uniquement en anglais) a comporté 88 pages ; *Pharmeuropa Scientific Notes* (publié uniquement en anglais) a comporté un total de 118 pages. La 5<sup>e</sup> Edition de la Pharmacopée Européenne compte 5770 pages en français et 5440 pages en anglais, les 3 addendums publiés en 2006 représentant 1128 pages en français et 1070 pages en anglais.

La 5<sup>e</sup> Edition comprend 1985 monographies, 307 textes généraux et 2356 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 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.

## 1.2 COMMUNICATION ET RELATIONS PUBLIQUES

La DEQM a poursuivi sa politique de communication globale vis à vis de ses partenaires avec comme priorité en 2006 le renforcement de son site internet et l'organisation ou la participation à un nombre conséquent de symposiums, sessions de formation et visites.

Des initiatives visant un public plus large ont également été organisées à l'occasion d'événements du monde pharmaceutique, afin de communiquer sur l'importance des activités de la DEQM / Pharmacopée Européenne pour garantir la qualité de tous les médicaments et lutter contre la contrefaçon.

Dans le cadre de ses relations internationales, la DEQM s'est efforcée de consulter l'ensemble de ses partenaires par le biais de réunions ou encore en participant à des expositions spécialisées de premier plan.

### Site internet

La DEQM poursuit très activement le développement de ses services en ligne dans les domaines techniques et scientifiques ainsi qu'en matière de formation et d'information sur les produits et services qu'elle propose.

Le site internet de la DEQM a continué de progresser régulièrement en terme de nombre de visiteurs et de visites, jusqu'à atteindre pour le mois de novembre 2006 plus de 16 000 visiteurs pour 47 000 visites.

De nouvelles fonctionnalités, très appréciées des utilisateurs, ont été mises en place en 2006.

- Une nouvelle version électronique de la liste des termes normalisés (*List of Standard Terms*) est disponible sur abonnement à partir du site.
- La partie *Frequently Asked Questions* (FAQ) continue d'être mise à jour pour l'ensemble des activités de la DEQM. De nouvelles questions et réponses ont ainsi été régulièrement intégrées / révisées en tenant compte des observations des utilisateurs.
- Le nouvel outil en ligne nommé HELPDESK, accessible via le site internet de la DEQM, est maintenant totalement opérationnel et intègre depuis avril 2006 tous les secteurs d'activité de la DEQM. 7000 questions ont été posées depuis cette date via ce support. Le délai moyen de réponse à une question de la part de la DEQM, toutes catégories confondues, est de 3 jours. Cependant, pour les questions techniques sur les textes de la Pharmacopée Européenne, ce délai peut être plus long, surtout s'il est nécessaire de contacter le groupe d'expert ou de réaliser une étude de laboratoire.
- 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 permet d'obtenir des informations sur l'historique des révisions d'un texte de la Pharmacopée Européenne.
- La base de données PHARMACEUTICAL REFERENCE SUBSTANCES a aussi été considérablement renforcée et permet d'obtenir de nouvelles informations sur les substances ou préparations de référence : origine de la substance, information sur la validité des lots, liste

des nouvelles substances disponibles, etc. Au cours de l'année, elle est devenue accessible en ligne.

- A noter aussi que les sites internet de la DEQM ont changé de nom de domaine en 2006 et deviennent respectivement : <http://www.edqm.eu> et <https://www.edqm.eu/store>.

### **Organisation de symposiums sur des thématiques d'actualité**

*Symposium sur les nouveaux aspects de la qualité et de l'innocuité pour les deux classes de produits que sont les antibiotiques et les peptides de synthèse, septembre 2006, Strasbourg, France*

Les objectifs principaux du symposium étaient les suivants :

- discuter d'une approche technique et scientifique permettant de couvrir les nouveaux aspects de la qualité et de l'innocuité pour les 2 classes de produits que sont les antibiotiques et les peptides de synthèse ; cette approche servira ensuite à l'élaboration et à la révision des monographies de la Pharmacopée Européenne,
- recueillir les points de vue et les attentes de toutes les parties concernées - autorités européennes et autorités nationales, fabricants, inspecteurs et assesseurs - à travers le monde, et en tenir compte lors de la révision des réglementations européennes existantes.

Des tours de table, organisés à la fin de chaque session, visaient à explorer ces 2 points de manière plus approfondie et à ouvrir le débat pour permettre un échange de connaissances et d'expertise scientifiques.

Les 135 participants en provenance de 30 pays ont participé activement aux discussions.

Une session de bilan entre les autorités réglementaires s'est en outre tenue à l'issue du symposium plénier en vue d'examiner les propositions et réactions formulées à cette occasion. La DEQM a été chargée de rédiger un compte-rendu résumant les discussions et de le diffuser auprès des organismes européens concernés et de la Commission Européenne de Pharmacopée.

*Symposium sur les nouveaux chapitres microbiologiques de la Pharmacopée Européenne, octobre 2006, Strasbourg, France*

Ce symposium international avait plusieurs grands objectifs :

- présenter et expliquer les changements et innovations introduits dans les nouveaux chapitres harmonisés, et en analyser l'impact pour les utilisateurs,
- aider les professionnels à gérer la période de transition (2007-2010) ménagée pour permettre la nécessaire adaptation aux nouveaux chapitres du très vaste ensemble des produits concernés,
- présenter le nouveau chapitre général sur les méthodes microbiologiques alternatives et le rôle qu'il peut jouer pour faciliter l'introduction de

techniques modernes, en prenant en compte le point de vue des autorités réglementaires et de l'industrie.

Chaque présentation et session a été suivie de discussions et tables rondes visant à apporter des réponses aux interrogations des participants et à expliquer les motifs qui ont inspiré les changements et innovations introduits, afin de partager savoirs et compétences scientifiques.

Le symposium a réuni quelque 190 participants de 28 pays.

*Symposium international sur les exigences réglementaires pour la production et le contrôle des vaccins de la grippe aviaire, octobre 2006, Strasbourg, France*

Les objectifs principaux du symposium étaient les suivants :

- déterminer s'il est nécessaire et souhaitable, dans le contexte réglementaire existant (où un certain nombre de vaccins sont en cours d'enregistrement ou sont déjà sur le marché), de réglementer via la Pharmacopée Européenne les vaccins de la grippe aviaire afin que leur qualité soit contrôlée et assurée de la même manière dans toute l'Europe,
- recueillir les points de vue et les attentes de toutes les parties concernées - autorités européennes et autorités nationales, fabricants, inspecteurs et assesseurs - à travers le monde,
- discuter des futures exigences réglementaires à prévoir pour les aspects qualité de ce vaccin et en particulier l'évaluation du pouvoir immunogène et les essais d'activité du vaccin à mener en routine.

Des tours de table, organisés à la fin de chaque session, visaient à explorer l'ensemble des points relatifs à la production et au contrôle de ces vaccins de manière plus approfondie et à ouvrir le débat pour permettre un échange de connaissances et d'expertise scientifiques.

Ce symposium a réuni 80 experts scientifiques venant de 18 pays, des industriels fabricants de vaccins, des laboratoires nationaux de contrôle européens, pour échanger leurs points de vue et expériences afin de répondre à ces questions.

Les conclusions des symposiums sont publiées sur le site internet de la DEQM (<http://www.edqm.eu>).

### **Sessions de formation / présentation des missions de la DEQM**

*La DEQM a organisé 3 sessions de formation en 2006, à Londres (mars), Chicago (avril) et Dublin (novembre).*

La session des Etats-Unis était organisée à la demande et avec le soutien de l'association des pharmaciens du Mid-West (MWCG) et plus de 60 participants représentant les principales firmes pharmaceutiques de la région y ont assisté. Le programme de formation était spécialement conçu pour répondre aux attentes des participants, et l'appréciation portée par ces derniers sur le contenu du programme a été extrêmement positive.

*4 autres sessions de présentation des missions de la DEQM ont été également organisées soit à la demande*

*d'associations du monde pharmaceutique soit à l'invitation d'autorités nationales.*

Les grands pays producteurs de matières premières à usage pharmaceutiques ont ainsi été visités : Mumbai (Inde) avec l'association des génériqueurs indiens IDMA (150 personnes, janvier 2006), Shanghai (Chine) avec l'association pharmaceutique chinoise CPA (80 personnes, juin 2006), ainsi que Sao Paulo (Brésil) avec les autorités brésiliennes (150 personnes, octobre 2006). Une session a aussi été organisée à Rabat (Maroc) par le Ministère de la Santé Marocain (150 personnes, septembre 2006).

A noter aussi la session de formation organisée à Strasbourg (septembre 2006) à l'intention des auditeurs qualité du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle (OMCL); cette formation très spécifique a réuni 25 participants de 13 pays.

### **Accueil de groupes de visiteurs**

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

*Représentants permanents auprès du Conseil de l'Europe (février 2006)*

*Délégations brésilienne et américaine (mars et juin 2006)*

Après les sessions de mars et juin 2006 de la Commission européenne de Pharmacopée, la DEQM a accueilli des délégations de la Food and Drug Administration (Etats-Unis) et du Brésil. Ces visites s'inscrivaient dans le suivi de l'obtention d'un statut d'observateur auprès de la Commission et avaient pour but d'étudier des programmes de future collaboration.

*Visites de fermiers allemands et d'infirmières néerlandaises (mai 2006)*

En mai 2006, la DEQM a accueilli 2 groupes de visiteurs. Le 1<sup>er</sup> groupe, composé de 40 fermiers allemands, a eu une présentation ciblée des activités de la DEQM en relation avec leur environnement (vaccins vétérinaires notamment) ; les infirmières néerlandaises ont quant à elles eu une présentation plus large des activités de la DEQM dans le domaine de la protection de la santé publique.

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

Depuis 2004, la DEQM met à la disposition de ceux qui lui en font la demande une exposition itinérante intitulée « A la rencontre de la Pharmacopée Européenne et du médicament », qui peut être utilisée comme outil pédagogique ou pour marquer certains événements particuliers. Ce support de communication est composé de panneaux expliquant ce qu'est une pharmacopée et son rôle pour garantir la qualité des médicaments, et situant l'ensemble des activités de la DEQM dans leur environnement européen et mondial.

En 2006, cette exposition a été présentée en divers endroits et à différents publics.

*Juin 2006, Bonn, Allemagne*

Dans le cadre de la réunion annuelle des secrétariats nationaux de Pharmacopée, l'exposition a été présentée

au personnel du BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) dans sa version anglaise pour expliquer à tous ce programme de coopération européenne dans le domaine du contrôle de la qualité des médicaments et dans lequel les autorités allemandes sont très impliquées.

*Juin 2006, Hospices civils de Lyon, France*

Présentation de l'exposition dans sa version française au grand public dans le cadre d'un événement pharmaceutique « Les promenades pharmaceutiques ». L'exposition a ainsi été présentée pendant 2 semaines dans le Grand dôme des hospices civils de l'Hôtel Dieu.

*Octobre 2006, chantier du nouveau bâtiment de la DEQM, Strasbourg, France.*

### **Relations internationales**

#### **Relations avec les autorités européennes partenaires et les autres organisations internationales**

*Relations avec la Commission de l'Union Européenne*

Des représentants de la DEQM ont participé à une réunion avec des représentants de la Commission de l'UE, dont l'un des objectifs était de discuter de l'intérêt d'une future procédure européenne pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de vaccins vétérinaires (juillet 2006, Bruxelles, Belgique). D'autres réunions d'échanges ont eu également lieu au cours de l'année 2006.

*Relations avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA)*

En plus de la réunion de concertation annuelle entre les 2 institutions, les activités de coordination et coopération avec l'Agence se sont poursuivies tout au long de l'année. Des représentants de la DEQM ont participé en tant qu'observateurs à tous les groupes de travail en relation avec les travaux de la DEQM, notamment les groupes de travail Biotechnologie, Qualité, Plantes médicinales, Inspection et Produits immunologiques. Les représentants de l'Agence ont à l'inverse été invités à participer aux symposiums, organisés par la DEQM, qui présentent un intérêt pour les 2 institutions.

Pour faciliter le travail de ses partenaires européens, la DEQM met aussi à disposition de l'EMA et de ses experts, dans les locaux de l'Agence, un accès gratuit à la version électronique de ses publications.

*Relations avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)*

Les représentants de la DEQM ont participé aux travaux du Comité d'Experts de la Standardisation Biologique (CESB) et des Substances de Référence de l'OMS. Le CESB est responsable de l'élaboration des exigences de contrôle de qualité pour les produits biologiques à usage humain (vaccins, produits sanguins, hormones, produits biotechnologiques, antibiotiques, etc.).

La DEQM joue un rôle important en ce domaine et a été désignée comme Centre Collaborateur de l'OMS pour les Etalons Internationaux d'Antibiotiques (ISA). A cette occasion, la DEQM a présenté sa 1<sup>re</sup> étude sur un antibiotique, laquelle a été approuvée par le Comité de même que l'étalon international.

Les relations avec l'OMS se sont poursuivies notamment par l'organisation d'une réunion conjointe en juillet

2006 à Strasbourg (France). L'objectif de cette réunion spécifique était l'élaboration d'un manuel, à l'usage des laboratoires de référence OMS, destiné à détailler les méthodes de contrôle à mettre en place pour les vaccins, en particulier les vaccins de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche, y compris pour les méthodes sérologiques alternatives.

A noter aussi la participation de la DEQM à la 1<sup>re</sup> réunion du groupe IMPACT (contrefaçons) de l'OMS en novembre 2006 à Bonn (Allemagne). Cette réunion était organisée dans le but de mettre en place ce groupe de travail, qui aura pour tâche d'établir un plan d'action pour lutter contre la contrefaçon.

#### *Relations avec l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE)*

La DEQM a développé des contacts réguliers avec cette organisation, qui peut être considérée comme l'équivalent de l'OMS en matière de santé animale. Des représentants de la DEQM ont ainsi participé aux réunions de travail des groupes d'experts de l'OIE en 2006, notamment dans le domaine des diagnostics biologiques des maladies (épizooties, programme de surveillance) et celles des étalons utilisés pour le contrôle des vaccins vétérinaires. La DEQM a également été invitée à participer à la réunion annuelle de l'organisation en décembre 2006 ; à cette occasion, l'expérience de la DEQM concernant la mise en place et les résultats du réseau européen OMCL a été présentée.

#### *Relations avec l'Agence Mondiale Antidopage (AMA)*

L'AMA est une organisation internationale indépendante créée en 1999 pour promouvoir, coordonner et superviser la lutte contre le dopage dans le sport sous toutes ses formes. L'AMA concentre ses efforts sur plusieurs domaines d'activité, notamment celui des contrôles hors compétition sans préavis en collaboration avec les partenaires, afin de compléter leurs efforts antidopage.

Un représentant du laboratoire de la DEQM a été nommé expert indépendant auprès du Comité des Laboratoires de l'AMA, et participe à ses réunions de travail (mars, juin, septembre et novembre 2006). Ce comité est responsable de l'accréditation et de l'évaluation des performances des laboratoires indépendants de contrôle anti-dopage. L'expertise de la DEQM est particulièrement reconnue en ce qui concerne les évaluations de performance de laboratoires et l'analyse statistique. La DEQM collabore donc avec ce comité dans ces domaines techniques particuliers.

#### **Séminaires et consultations des autorités partenaires**

##### *Réunion annuelle du réseau européen des Laboratoires Officiels de Contrôle de Médicaments (OMCL), (mai 2006, Limassol, Chypre)*

A l'invitation de la DEQM, 180 participants en provenance de 32 pays ont assisté à la réunion annuelle du réseau européen des OMCL.

La réunion, qui était cette année accueillie à Limassol par le *State General Laboratory* chypriote et a été ouverte par le Dr Andreas Th. Gavrielides, Ministre de la Santé de la République de Chypre, avait un double objectif : procéder au bilan des activités du réseau pendant l'année

2005 et discuter du programme de travail pour l'année à venir.

Elle a fourni l'occasion, à tous les OMCL du réseau européen général travaillant dans différents domaines (physico-chimique, pharmaceutique, biologique), de se rencontrer pour discuter et échanger leurs points de vues sur des sujets d'intérêt commun relevant du contrôle des médicaments par des laboratoires officiels indépendants.

##### *Relations avec le groupe des chefs d'agences du médicament (Heads of Medicines Agencies, HMA)*

Des représentants de la DEQM ont participé aux réunions de ce groupe en 2006 et présenté les activités de la DEQM dans le but de renforcer les coopérations et synergies au niveau européen entre les différents partenaires.

##### *Relations avec les secrétariats de pharmacopées nationales (mai 2006, Bonn, Allemagne)*

La réunion annuelle des secrétariats nationaux de pharmacopées a rassemblé 24 participants représentant 21 autorités nationales. La réunion a été organisée au BfArM (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*), l'agence allemande en charge des autorisations de mise sur le marché et du contrôle des médicaments à usage humain.

##### *Relations avec la Pharmacopée américaine (USP) (avril 2006, Rockville et Washington, Etats-Unis, juillet 2006, Londres, Royaume Uni et décembre 2006, Strasbourg, France)*

La DEQM a eu plusieurs fois l'occasion de rencontrer la Pharmacopée américaine, en avril tout d'abord où un représentant de la DEQM a été invité au siège de l'USP pour un échange de vues et d'expérience technique sur différents sujets d'intérêt commun. Ce représentant est ensuite intervenu dans une conférence internationale sur l'établissement des étalons de référence de plantes pour exposer le point de vue de la Pharmacopée Européenne.

En juillet 2006, à Londres (Royaume-Uni), une réunion tripartite a rassemblé des représentants de la DEQM, de l'USP et du laboratoire de contrôle britannique NIBSC pour réfléchir à un projet de renforcement de la coopération entre ces 3 organisations et discuter d'un partenariat possible pour le développement de centres de référence communs à différentes organisations européennes. Enfin, en décembre 2006, une réunion d'échanges a eu lieu à Strasbourg.

##### *Relations avec les autorités brésiliennes (octobre 2006, Sao Paulo, Brésil)*

A l'invitation des autorités brésiliennes en charge du contrôle de la qualité des médicaments (ANVISA, Pharmacopée brésilienne), une équipe pluridisciplinaire de la DEQM a tenu une série de réunions et de visites pour expliquer en détail les activités de la DEQM. Cette initiative faisait suite à l'obtention par le Brésil du statut d'observateur auprès de la Pharmacopée Européenne, et les possibilités de renforcement de la coopération entre le Brésil et la DEQM ont été évoquées. Un protocole d'accord de coopération a d'ailleurs été signé pendant cette visite.

##### *Relations avec les autorités canadiennes (novembre 2006, Ottawa, Canada)*

La DEQM continue ses échanges réguliers avec les autorités canadiennes, non seulement dans le domaine

de la Commission Européenne de Pharmacopée et de ses groupes de travail, mais aussi dans le domaine des activités de la procédure de certification de conformité de la Pharmacopée Européenne.

Dans ce cadre, des échanges de personnel et d'informations sur la procédure, qui concerne les substances actives utilisées dans les médicaments à usage humain, ont déjà eu lieu. En novembre 2006, c'est une étape supplémentaire qui a été franchie avec l'invitation d'un représentant de la DEQM à venir discuter de la progression de la reconnaissance officielle par les autorités canadiennes des certificats de conformité délivrés par la DEQM. Par ailleurs, les termes du futur accord de coopération entre ces 2 organisations ont été abordés.

#### *Relations avec les autorités chinoises (juin 2006)*

Une équipe de la DEQM a été reçue par les autorités chinoises en charge du contrôle de la qualité des médicaments au niveau national (Pékin) et au niveau provincial (Shanghai) dans le cadre des accords de coopération déjà signés ou en cours de finalisation.

#### *Relations avec les autorités indiennes (janvier et novembre 2006)*

Une rencontre officielle a été organisée avec la Pharmacopée indienne (IPC) en janvier 2006 lors de la session de formation organisée à Mumbai. Ces échanges se sont poursuivis pendant l'année, notamment en novembre 2006 à Bâle dans le cadre du 1<sup>er</sup> forum indo-européen qui réunissait des représentants des autorités indiennes mais aussi de l'industrie.

#### *Relations avec les autorités russes (septembre et octobre 2006)*

Dans le cadre de la préparation d'une conférence internationale sur la lutte contre la contrefaçon, la DEQM a eu en septembre 2006 une réunion avec les autorités russes pour présenter les activités de la Pharmacopée Européenne et du réseau européen des laboratoires de contrôle. Cette réunion s'inscrivait aussi dans le cadre de la récente obtention par les autorités russes du statut d'observateur auprès de la Commission Européenne de Pharmacopée. En octobre 2006, en parallèle à la conférence internationale, une nouvelle réunion a permis d'aborder la question d'un plan d'action pour une collaboration future avec les autorités russes.

#### *Relations avec les autorités argentines (octobre 2006)*

En parallèle à sa participation à une exposition pharmaceutique de premier plan à Buenos Aires, une délégation de la DEQM a été invitée par les autorités (Pharmacopée argentine et ANMAT, *Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología medica*) à présenter ses activités. Les 2 réunions avaient pour but d'identifier les sujets d'intérêt commun et les possibilités de partenariat dans les prochains mois.

#### *Relations avec le Mozambique (août 2006)*

Un audit du Laboratoire National de Contrôle a été organisé en collaboration avec l'OMS pour évaluer les moyens existants et aider à définir les besoins futurs et les domaines de collaboration.

### **Consultations annuelles avec des associations partenaires**

*EFPIA (Fédération Européenne des Associations des Industries Pharmaceutiques), EVM (Fabricants Européens de Vaccins), IPFA (Association Internationale du Fractionnement du Plasma et Dérivés) et IFAH (Fédération Internationale pour la Santé Animale)*

La DEQM a participé aux réunions annuelles de ces associations pour examiner les résultats obtenus dans ces domaines, analyser les nouveaux besoins qui se dégagent et envisager les nouveaux développements.

*CEFIC/APIC (producteurs de substances actives à usage pharmaceutique)*

Un représentant de la DEQM a été invité à la réunion annuelle de l'association, qui s'est tenue à Prague (République Tchèque) en octobre 2006, pour présenter les activités de santé publique dans le domaine du contrôle de qualité des substances actives à usage pharmaceutique et pour discuter de la mise en place d'un plan d'action spécifique, notamment dans le domaine de la lutte contre la contrefaçon de médicaments.

*PICS (pharmaciens inspecteurs)*

Le président de l'association a été reçu à la DEQM en novembre 2006 dans le cadre des consultations régulières organisées avec cette association.

### **Expositions professionnelles du monde pharmaceutique**

Diverses expositions professionnelles ont été l'occasion de rencontrer des utilisateurs de la Pharmacopée Européenne en Asie et Amérique latine. La DEQM a présenté à chaque fois la 5<sup>e</sup> Edition, ses publications et ses services au moyen d'un stand et parfois de présentations dans des symposiums satellites.

La DEQM a ainsi participé aux expositions suivantes.

#### *6<sup>e</sup> CPhI, juin 2006, Shanghai, Chine*

Pour la 4<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 2006. Le stand de la DEQM a été largement visité par les participants (850 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.

#### *4<sup>e</sup> ETIF, octobre 2006, Buenos Aires, Argentine*

Un stand et une conférence ont été tenus dans le cadre de cette exposition destinée aux producteurs de matières premières à usage pharmaceutique venant d'Argentine et des autres pays sud américains. Plus de 350 participants ont visité le stand de la DEQM et à cette occasion des documents en espagnol ont été préparés et distribués. Cette participation a également permis de promouvoir la publication d'une version électronique de la Pharmacopée Européenne en castillan.

#### *1<sup>er</sup> CPhI indien, décembre 2006, Mumbai, Inde*

La 1<sup>re</sup> édition de cet événement a été un grand succès, car jumelée avec un autre événement majeur du monde

pharmaceutique indien l'*Indian Pharmaceutical Congress* (IPC). Plus de 10 000 visiteurs ont participé à l'événement et le stand de la DEQM a reçu 850 visiteurs en 3 jours. Si le public était largement indien, d'autres pays ont cependant participé à l'événement. Pour cette occasion, les distributeurs locaux des publications de la DEQM avaient été conviés sur le stand, et un large mailing annonçant la venue de la DEQM avait été réalisé.

Un service spécial de consultations techniques et gratuites a aussi été proposé aux industriels détenteurs d'un certificat de conformité aux monographies de la Ph. Eur. ou souhaitant déposer une demande.

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

151 substances chimiques, spectres ou préparations biologiques de référence nouveaux ont été mis à disposition en 2006, portant à 1898 le nombre d'étalons de référence proposés aux utilisateurs de la Pharmacopée Européenne. 40 ont nécessité l'organisation d'essais collaboratifs complexes pour déterminer la teneur des substances utilisées dans les dosages. En outre, 104 substances de référence ont fait l'objet d'un remplacement et le laboratoire de la Pharmacopée Européenne a procédé au monitoring régulier de 464 substances et au contrôle de qualité de la production de 331 lots. La distribution des substances chimiques et préparations biologiques de référence aux utilisateurs a poursuivi son augmentation, passant à 184 564 flacons en 2006 (152 983 en 2005) tandis que les commandes correspondantes passaient de 20 535 à 24 094. 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 549 lots (soit 337 592 flacons) dont 5 lots par lyophilisation (soit 65 552 flacons).

### 1.4 PRÉPARATION ET DISTRIBUTION D'ÉCHANTILLONS

En 2006, 2895 nouveaux échantillons (2773 en 2005) ont été réceptionnés par la DEQM, le nombre total d'échantillons en stock étant de près de 22 000. 403 études ont été réalisées par le laboratoire de la DEQM 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 3186 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 5730 échantillons ont été préparés pour distribution aux 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.).

### 1.5 PROGRAMME DE STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Le Programme de Standardisation Biologique (BSP), que gère le Service Réseau OMCL & Standardisation Biologique (SBO), 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 (**R**emplacement, **R**éduction et **R**affinement 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 retenue 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, 96 projets BSP ont été engagés et 90 préparations de référence nouvelles ou lots de remplacement ont été établis.

Au cours de l'année 2006, les projets suivants ont été lancés ou poursuivis.

#### *Dans le domaine des vaccins à usage humain :*

- validation d'alternatives aux kits ELISA Auszyme pour le titrage d'activité *in vitro* des vaccins ADNr 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 des méthodes sérologiques pour le vaccin de la grippe humaine,
- validation de méthodes RMN pour le contrôle qualité des vaccins polysidiques,
- établissement d'une PBR pour le vaccin de l'hépatite A non adsorbé,
- établissement d'une PBR pour le vaccin de la varicelle,
- établissement d'un lot de remplacement du vaccin diphtérique PBR.

#### *Dans le domaine des vaccins à usage vétérinaire :*

- établissement de PBR pour les souches mycoplasmiques de référence,
- établissement d'une PBR d'un sérum de la grippe équine de nouveau type.

#### *Dans le domaine des produits plasmatiques et sanguins :*

- établissement d'une PBR pour le plasma humain normal 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,
- validation d'une méthode de titrage *in vitro* pour l'immunoglobuline tétanique,
- établissement d'une PBR du facteur Willebrand pour la détermination de l'activité de type cofacteur de la ristocétine,



- établissement de PBR pour la détermination des titres en hémagglutinines anti-A et anti-B dans l'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse,
- établissement d'un lot de remplacement de la PBR servant à la détermination du titre en activateur de prékallikréine de l'albumine humaine.

*Dans le domaine des produits biotechnologiques :*

- établissement de la somatropine SCR, lot n° 2, et du mélange somatropine / désamidomatropine pour essai de résolution SCR, lot n°1,
- établissement de l'héparine sodique PBR, lot n° 3,
- établissement d'un titrage d'activité par CLHP pour l'interféron alfa-2,
- établissement de l'héparine de basse masse moléculaire pour étalonnage SCR, lot n° 2,
- établissement de l'érythropoïétine PBR, lot n° 3,
- établissement de PBR et de méthodes ELISA pour le dosage de 2 allergènes recombinants majeurs (Bet v 1, Phl p 5a),
- établissement d'une PBR pour le C-GSF (filgrastim).

Ces études ont conduit à l'adoption en 2006 des préparations de référence suivantes :

- 5 souches mycoplasmiques de référence à faible niveau de passage :
  - *Acholeplasma laidlawii* PBR, lot n° 1
  - *Mycoplasma fermentans* PBR, lot n° 1
  - *Mycoplasma hyorhinis* PBR, lot n° 1
  - *Mycoplasma orale* PBR, lot n° 1
  - *Mycoplasma synoviae* PBR, lot n° 1
- sérum de cheval de la grippe équine sous-type 2 lignage américain souche A/eq/Afrique du Sud/4/03 PBR, lot n° 1,
- héparine sodique PBR, lot n° 3,
- somatropine SCR, lot n° 2,
- mélange somatropine / désamidomatropine pour essai de résolution SCR, lot n°1,
- concentré de facteur VII de coagulation humain PBR, lot n° 1.

Les rapports complets des études collaboratives menées à terme ont été publiés dans *Pharmeuropa Bio 2006-1* (fin novembre 2006) ou le seront dans *Pharmeuropa Bio 2007-1*.

L'une des réalisations marquantes de l'année 2006 a été l'établissement de 5 souches mycoplasmiques de référence à faible niveau de passage, à utiliser dans le cadre de la méthode par culture décrite dans le chapitre 2.6.7 de la Ph. Eur., et peut-être également dans le futur cadre d'une PCR. La mise à disposition de telles souches de référence par un organisme officiel est une première. Il est prévu de mettre ces préparations à disposition mondialement dans le contexte de l'harmonisation internationale (VICH).

Dans le domaine des vaccins à usage humain, l'un des projets en cours visait à une meilleure standardisation

des méthodes sérologiques utilisées pour l'évaluation clinique des vaccins grippaux dans le cadre de la procédure d'enregistrement annuel instituée par les guidelines du CHMP (EMEA) ; ce projet avait été lancé à la demande du groupe de travail Produits Biologiques (BWP) du CHMP. La 1<sup>re</sup> partie du projet, menée à terme en 2006, a porté sur l'étude de l'influence de la variabilité de l'essai sur la conformité aux guidelines CHMP pour les vaccins grippaux interpandémiques. Du sérum de patients âgés a été soumis à l'essai d'inhibition de l'hémagglutination, et il s'est avéré que la reproductibilité de l'essai n'était pas suffisante pour l'objectif visé, et que les critères du CHMP nécessitent d'être révisés. La 2<sup>e</sup> partie du projet, qui porte sur l'amélioration de la reproductibilité, doit démarrer en 2007.

Les efforts soutenus consacrés à l'intégration du concept des 3R dans les contrôles de qualité des produits biologiques ont été poursuivis. Une rencontre s'est déroulée à Strasbourg le 5 avril 2006 avec toutes les parties intéressées pour étudier l'acceptabilité pour les fabricants et les autorités réglementaires de l'emploi de méthodes alternatives pour le titrage d'activité de la toxine botulinique. Actuellement, l'activité de ces préparations est établie en unités « maison » sur la base d'un dosage de type DL<sub>50</sub>. De fortes pressions s'exercent en Europe et à travers le monde, au niveau politique le plus élevé, en faveur de la réduction de l'utilisation d'animaux pour les essais conduits sur la toxine botulinique. Les participants à la réunion de Strasbourg sont parvenus à la conclusion qu'aucune des méthodes alternatives actuellement étudiées n'était, en l'état actuel, susceptible d'être appliquée en routine pour la libération des lots ; il faudra au moins encore 1 année pour conclure les études de faisabilité en cours. L'évolution de la situation sera suivie de près et, le cas échéant, un projet sera démarré pour valider une méthode alternative.

3 projets ont par ailleurs été poursuivis en 2006 dans le contexte du concept des 3R : le 1<sup>er</sup> porte sur le remplacement par une méthode *in vitro* de l'épreuve virulente actuellement utilisée pour l'immunoglobuline tétanique ; le 2<sup>e</sup> 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 3<sup>e</sup> a pour objectif d'étendre au vaccin coquelucheux acellulaire les projets antérieurs concernant les vaccins à composants diphtérique et tétanique, qui portaient sur le 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 pouvoir réaliser le titrage d'activité des vaccins contenant l'ensemble de ces composants à partir du sérum des mêmes animaux, ce qui permettrait une réduction considérable du 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 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 de PBR pour la détermination des titres en hémagglutinines anti-A et anti-B dans les immunoglobulines est un projet commun à la DEQM et la FDA/CBER.

**La DEQM désignée centre collaborateur de l'OMS pour les étalons internationaux d'antibiotiques**

La DEQM a été désignée Centre Collaborateur de l'OMS pour les Etalons Internationaux d'Antibiotiques (ISA). Cette décision, prise lors de la 56<sup>e</sup> réunion du CESB, qui s'est déroulée à Genève en octobre 2005, est entrée en vigueur le 4 mai 2006.

Ces étalons jouent un rôle essentiel pour la standardisation et le contrôle de la qualité des antibiotiques et des produits pharmaceutiques. Ils servent à la réalisation des dosages décrits dans les spécifications associées aux contrôles de qualité reposant sur la mesure de l'activité antimicrobienne.

La DEQM a pris depuis le 4 mai 2006 la relève du *National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC) pour l'établissement, le stockage et la distribution des étalons ISA de l'OMS. Elle assurera désormais la distribution des lots jusqu'ici distribués par le NIBSC.

La DEQM organise également, dans ce cadre, des études collaboratives internationales pour l'établissement ou le remplacement, selon les besoins, de nouveaux étalons. C'est ainsi qu'a été conduite en 2006 une étude collaborative portant sur l'établissement d'un lot de remplacement de l'actuel étalon international de nystatine, dont les stocks étaient épuisés ; le rapport d'établissement a été adopté par le CESB lors de sa session d'octobre 2006. En 2007, des études seront engagées pour 3 autres substances dont les étalons internationaux sont en situation de quasi rupture de stock : amphotéricine B, vancomycine et gramicidine.

De plus ample information sur la disponibilité des étalons et les modalités de commande sont disponibles sur le site [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu).

**1.6 SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**

La DEQM a poursuivi la mise en place de son système de management de la qualité fondé sur les normes ISO 9001 (administration générale), ISO 17025 (laboratoire), Guide ISO 34 (étalons de référence) et Guide ISO43-1 (PTS) afin de garantir le meilleur service aux parties intéressées tout en améliorant l'efficacité des méthodes de travail.

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

322 nouvelles demandes ont été reçues (dont 19 pour les produits à risque EST) et 535 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 ; 938 certificats (nouveaux ou révisés) ont été délivrés après évaluation.

Au total, plus de 3000 demandes ont été reçues depuis l'ouverture de la procédure, et près de 2200 certificats ont été délivrés et sont régulièrement tenus à jour.

Les demandes de révision et de renouvellement sont 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 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 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 2006, 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 respectivement spécialisés 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 et d'élaborer ou réviser les documents techniques nécessaires au bon déroulement de la procédure.

Le programme d'inspection de sites de fabrication couverts par ces certificats de conformité, répondant au mandat donné à la DEQM par la Commission Européenne en application des Directives EU sur les médicaments, est un outil majeur pour compléter l'évaluation de la qualité des matières premières à usage pharmaceutique. Grâce à la collaboration de 13 inspecteurs de 8 agences nationales, 20 inspections ont pu être réalisées en 2006, centrées sur la Chine et l'Inde, qui représentent 70% à 80% de la production des matières premières à usage pharmaceutiques utilisées dans le monde.

La Division Certification (DCEP) a participé à plusieurs événements (conférences, foires exposition, rencontres de délégations nationales) notamment en Inde et en Chine (voir section 1.2) pour renforcer sa reconnaissance et la coopération qui s'impose avec ses différents partenaires (industriels et autorités). Cet effort de communication a été renforcé par le développement de consultations privées (one-to-one meetings lors de ces événements, *technical advice* dans les locaux de la DEQM), qui remportent un vif succès auprès des utilisateurs.

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

Le réseau OMCL a été institué en 1995 à l'initiative de la DEQM, en étroite collaboration avec la Commission 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 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 couvrent les domaines d'intérêt commun et rassemblent l'ensemble des états membres du réseau,
- les *activités restreintes aux pays de l'Espace Economique Européen (EEE)*, au sein desquelles un certain nombre d'activités 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 (MRP) et le système de libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) pour les dérivés sanguins et plasmatisés et les vaccins à usage humain ou vétérinaire.

Le fonctionnement en réseau signifie un partage de savoir-faire au sein d'un pool d'experts, un partage des travaux et la reconnaissance mutuelle des résultats expérimentaux obtenus sur la base de procédures approuvées collectivement ; il permet donc une meilleure gestion des ressources et des coûts de contrôle des médicaments. L'une des conditions d'un bon fonctionnement du réseau était 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 à tous les membres, ainsi que 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*), les visites de formation pratique (*Tutorials*), les visites mutuelles communes (*Mutual Joint Visits*) et les audits mutuels communs (*Mutual Joint Audits*). La contribution au travail en réseau prend également la forme de réunions annuelles qui permettent à des représentants des membres du réseau de se rencontrer pour discuter et échanger des points de vue sur des sujets d'intérêt commun concernant le contrôle indépendant des médicaments, de faire le bilan des activités de l'année en cours 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*

La 11<sup>e</sup> réunion plénière annuelle du réseau OMCL s'est tenue les 9-12 mai 2006 à Limassol (Chypre), à l'invitation du *State General Laboratory* chypriote, et a été ouverte par le Dr Andreas Th. Gavrielides, Ministre

de la Santé de la République de Chypre. Quelques 180 participants représentant 32 pays ont assisté à cette réunion.

##### *Systèmes de gestion de la qualité*

Le programme d'Assurance Qualité (AQ) du réseau OMCL, que coordonne la DEQM, a été conçu pour proposer aux OMCL un outil commun leur permettant de mettre en place, maintenir, évaluer et perfectionner, de façon harmonisée, leurs systèmes de gestion de la qualité. Il fournit également une assistance aux OMCL qui souhaitent développer leurs compétences techniques, grâce à l'organisation de visites de formation auprès d'autres OMCL et de sessions de formation spécifiques organisées par la DEQM.

A l'occasion de leur réunion annuelle de 2006, les OMCL du réseau ont décidé de rendre publics un certain nombre de documents AQ fondamentaux tels que les procédures, les guidelines et les textes d'orientation générale. Tous ces documents sont désormais consultables et téléchargeables sur le site internet de la DEQM ([http://www.edqm.eu/site/page\\_527.php](http://www.edqm.eu/site/page_527.php)), ce qui témoigne du souci du réseau OMCL d'améliorer la transparence de ses activités.

Au cours de l'année 2006, les activités suivantes ont été conduites au sein du réseau dans le cadre du programme AQ :

- 5 audits mutuels communs (MJA), dont 3 dans des OMCL contrôlant des médicaments à usage humain et vétérinaire (1 chimie, 2 chimie+biologie) et 2 dans des OMCL contrôlant des médicaments à usage humain (biologie),
- 2 visites de formation portant sur les méthodes biologiques utilisées pour le contrôle de la qualité des vaccins à usage vétérinaire.

Aucune visite mutuelle commune (MJV) ni visite de formation pratique n'a été effectuée en 2006.

Depuis le début du programme AQ en décembre 1997 ont ainsi été réalisés au total, au sein du réseau OMCL, 35 MJA, 45 MJV, 2 visites de formation pratique et 11 visites de formation. 10 MJA sont déjà planifiés pour l'année 2007.

##### *Sessions de formation au sein du réseau*

En 2006, la DEQM a organisé 3 sessions de formation AQ :

- une session de formation technique consacrée au domaine biologique, ouverte à l'ensemble du personnel technique/scientifique des OMCL (membres du réseau et membres associés), qui s'est déroulée du 6 au 9 février à Strasbourg et a réuni 112 participants de 29 pays (dont 1 participant d'Afrique du Sud, 1 de Thaïlande et 2 du siège de l'OMS),
- une formation destinée aux 35 nouveaux membres du corps des auditeurs participant au dispositif MJA/MJV du réseau OMCL, qui a été scindée en 2 sessions (juin et septembre) afin de limiter le nombre de participants et ainsi favoriser une plus grande interactivité.

##### *Guidelines Assurance Qualité*

Une nouvelle annexe du guideline *Qualification of equipment* a été adoptée lors de l'assemblée annuelle

du réseau OMCL en mai 2006 ; elle traite des exigences applicables en matière de qualification des équipements de CPG. 2 autres annexes, portant respectivement sur les spectrophotomètres UV-visible et IR, sont en voie d'élaboration par un groupe d'experts, l'objectif étant de les terminer début 2007 afin de pouvoir les présenter pour adoption à l'assemblée annuelle qui aura lieu en mai 2007 à Prague.

#### *Collaboration avec l'EA*

Les discussions avec les représentants de l'EA (European co-operation for Accreditation) concernant la reconnaissance de la contribution des OMCL à l'établissement des systèmes de gestion de la qualité dans leur domaine d'activité se poursuivent. Les guidelines / documents suivants, approuvés en 2005 par l'EA comme lignes directrices à utiliser dans le contexte des audits qualité des OMCL, 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).

Le réseau DEQM/OMCL prévoit de soumettre à l'EA d'autres guidelines qui lui paraîtraient opportuns dans le contexte des produits pharmaceutiques, pour approbation et utilisation par les membres de l'EA.

#### *Etudes d'aptitude et de qualification (PTS)*

Au cours des années, les études d'aptitude et de qualification (*Proficiency Testing Studies*, PTS) ont pris de l'ampleur jusqu'à devenir un programme régulier du réseau. En 2006, 6 études ont été organisées dans le domaine physico-chimique avec la participation, en moyenne, de 39 laboratoires de contrôle nationaux et 26 autres laboratoires de contrôle pharmaceutique, de l'industrie privée ou du secteur hospitalier, tandis que 4 études étaient organisées dans le domaine biologique avec la participation de 24 laboratoires en moyenne.

Le 3<sup>e</sup> programme PTS établi avec l'OMS, pour la période de juillet 2004 à juin 2006, a été mené à bien. A chacune des 4 études, dont 2 ont été conclues en 2006, ont en moyenne participé 34 laboratoires de contrôle gouvernementaux, appartenant à 6 régions du monde (Afrique, Amérique, Méditerranée orientale, Europe, Asie du Sud-Est, Pacifique Ouest). Le rapport final de ce 3<sup>e</sup> programme a été transmis à l'OMS, et a été discuté et approuvé lors d'une rencontre AQ/OMS qui s'est déroulée à Genève en octobre 2006.

Par ailleurs, la DEQM a assuré la coordination d'un programme spécial de formation PTS de l'ASEAN (*Association of Southeast Asian Nations*) sponsorisé par l'UE et impliquant des Laboratoires Officiels de Contrôle (centraux et régionaux) de 9 pays d'Asie du Sud-Est (Brunei Darussalam, Cambodge, Indonésie, Malaisie, Laos, Philippines, Singapour, Thaïlande, Vietnam). Le programme, qui couvrait 6 études physicochimiques différentes, a été engagé en 2005 et conclu en 2006.

#### *Etudes de surveillance du marché*

En 2006, des études de surveillance du marché (*Market Surveillance Studies*, MSS), dont l'objectif est de

passer au crible la qualité des produits commercialisés dans les pays membres du réseau, ont été conduites pour les préparations suivantes : préparations liquides d'érythromycine et préparations d'esters d'érythromycine, ainsi que triméthoprime (matière première et comprimés). Une étude sur les préparations retard de diclofénac a également été engagée. A ces études ont participé en moyenne 15 OMCL.

2 autres études MSS, portant respectivement sur les falsifications touchant la tige de prélèvement et sur le cadmium dans les drogues végétales, ont été conclues en 2006.

Les résultats de ces études peuvent le cas échéant conduire à la révision des monographies et/ou chapitres généraux concernés de la Pharmacopée Européenne.

#### *Etude collaborative sur la CPG-IE-SM*

L'étude collaborative démarrée en 2005 sur la CPG-IE-SM (chromatographie en phase gazeuse - impact électronique - spectrométrie de masse) appliquée à un échantillon « inconnu » provenant du marché illégal a également été conclue courant 2006.

#### *CombiStats*

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

L'accès à ce logiciel était initialement réservé aux OMCL, mais depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2005 les autres laboratoires (non OMCL) peuvent également obtenir une licence utilisateur. L'ouverture au public de ce logiciel s'est accompagnée du lancement d'un site internet officiel ([www.edqm.eu/combistats](http://www.edqm.eu/combistats)) sur lequel peuvent être consultés un manuel en ligne, un didacticiel, des exemples et des informations annexes. Une version de démonstration gratuite peut également être téléchargée.

En 2006, le nombre de licences délivrées s'est élevé à 77, dont 35 à des laboratoires OMCL (de 24 pays) et 42 à des utilisateurs non OMCL (de 19 pays). Depuis le 31 décembre 2006, *CombiStats* est utilisé dans 18 pays de l'UE et dans 15 pays hors UE dont l'Argentine, l'Australie, le Canada, l'Inde, le Japon, la Corée du Sud, les USA et l'Afrique du Sud. *CombiStats* est donc aujourd'hui une référence internationale dans son domaine, et contribue à la reconnaissance mutuelle des données et résultats d'analyses.

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

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

Lors de sessions spécifiques organisées dans le cadre de la réunion annuelle, les 25 états membres de l'UE ont été conviés à prendre part au traditionnel échange (confidentiel) d'informations sur des questions spécifiquement liées à l'OCABR ; des représentants de 23 des états membres ont assisté à cette rencontre. En

prévision de l'accèsion de la Bulgarie et de la Roumanie en 2007, et dans le souci de faciliter leur intégration, il a été décidé d'accueillir des représentants de ces pays à titre d'observateurs. Comme les années précédentes, les états membres de l'EEE et la Suisse, signataire d'un accord de reconnaissance mutuelle, ont également participé aux sessions.

Pour la 2<sup>e</sup> année consécutive, un important atelier s'est déroulé au NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*, UK), les 18-19 septembre 2006, sur la libération des lots de vaccin poliomyélique oral. 12 participants de 5 états membres et observateurs auprès de la DEQM et l'OMS ont assisté à cet atelier pratique dans l'objectif d'approfondir et mettre à jour leur expérience en matière d'application du nouvel essai de neurovirulence sur souris transgénique, qui remplacera l'essai de neurovirulence sur le singe, et d'affiner les guidelines concernant 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 présenter le bilan des activités menées par les OMCL depuis 2005 en matière de libération des lots, pour les produits sanguins et les vaccins, ainsi que de traiter des aspects scientifiques spécifiques. L'un des sujets de préoccupation concernait les répercussions, sur les échanges spécifiques d'informations très sensibles relatives à l'OCABR, des politiques d'accès à l'information en vigueur au sein de l'UE. A la suite de la réunion, une enquête a été conduite sur les politiques suivies dans les différents Etats-membres, et ses résultats ont été communiqués aux membres du réseau HMA (chefs d'agences du médicament) pour qu'ils prennent les mesures appropriées. L'intérêt qui s'était manifesté pour le partage du travail et une possible sous-traitance, entre OMCL, d'essais liés à l'OCABR s'est confirmé en 2006. Une étude relative à une éventuelle tarification des opérations de sous-traitance, sur la base d'un texte d'orientation adopté lors de l'assemblée annuelle, a été conduite au sein du réseau. Un contrat type de sous-traitance à utiliser dans le contexte de l'OCABR a également été adopté, pour faciliter la mise en œuvre d'accords de ce type.

Une fois de plus, les échanges d'informations sont apparus comme une question prioritaire. L'utilité de l'outil que constitue *OCABRnet*, site extranet à accès restreint maintenu par la DEQM et dédié aux produits biologiques à usage humain, s'est confirmée. Des progrès significatifs ont été réalisés dans le développement d'une base de données *en ligne* et en temps réel concernant les lots soumis à l'OCABR. Un cahier des charges a été finalisé en 2006 pour le développement du système, et des avancées importantes sont attendues dans ce domaine en 2007.

#### *Procédures communes de libération des lots de produits biologiques pour usage humain*

Une révision d'ensemble du format de présentation des rapports annuels (Annexe V de la procédure administrative) a été adoptée pour faciliter une approche harmonisée et optimiser les échanges d'information, ainsi qu'une révision rédactionnelle, plus claire, de l'Annexe IV (*Marketing information form*). Un texte de position relatif aux problèmes et inquiétudes suscités par

l'importation et la distribution parallèles de médicaments biologiques a également été adopté, et transmis à la Commission Européenne. Un autre texte de position, relatif à la soumission des protocoles de contrôle des lots par voie électronique, a été adopté pour présentation aux associations de fabricants, afin de favoriser le développement d'échanges plus rapides et efficaces des informations cruciales en matière de libération des lots.

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

Les guidelines existants pour les produits sanguins et les dérivés du plasma ont été jugés tout à fait suffisants, de sorte qu'aucune révision ou addition n'est apparue nécessaire en 2006.

#### *Vaccins humains*

Les nouvelles procédures internes / notes d'information suivantes ont été adoptées en 2006 :

- *Standard operating procedure for OMCL performing observation of the transgenic mouse test for OPV bulks,*
- *Guideline for training requirements for OMCL readers performing observation of the transgenic mouse test for OPV bulks.*

Une stratégie de conduite des contrôles indépendants sur les vrac du vaccin poliomyélique oral a été adoptée et transmise aux fabricants concernés, pour commentaires et approfondissement.

3 nouveaux guidelines ont été adoptés :

- vaccin grippal inactivé (antigène de surface, virosomal)
- vaccin combiné rougeole, oreillons, rubéole et varicelle,
- vaccin rotavirus.

Un nouveau guideline a été approuvé pour consultation externe :

- vaccin recombinant du papillomavirus humain à base de pseudo-particules virales.

Par ailleurs, 12 guidelines existants ont été révisés pour mise à jour au regard de l'état actuel des méthodologies et des exigences spécifiées dans les monographies de la Pharmacopée Européenne.

Les guidelines et les procédures administratives adoptés ont été rassemblés dans un manuel publié par la DEQM fin décembre 2006. Ils sont également téléchargeables à partir du site internet de la DEQM ([http://www.edqm.eu/site/page\\_611.php](http://www.edqm.eu/site/page_611.php)).

Un groupe de travail consacré à l'anticipation d'une éventuelle épidémie de grippe pandémique a été créé. Son objectif est l'échange d'expériences pratiques en matière de nouvelles méthodes et procédures, pour l'éventuelle libération de lots de tels produits en situation d'urgence.

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

En 2006, exceptionnellement, c'est en novembre à Strasbourg que s'est déroulée la réunion annuelle des Autorités compétentes (AC) et des OMCL impliqués dans le contrôle des médicaments immunologiques vétérinaires. Il en avait été voulu ainsi pour pouvoir disposer d'un recul suffisant sur la phase pilote du

nouveau système de procédures et de guidelines mis en place en vue de l'application des articles 81 et 82 dans le cadre de la nouvelle législation pharmaceutique, officiellement en vigueur depuis octobre 2005. La réunion s'est déroulée sous la forme de sessions confidentielles d'accès restreint aux états membres, ainsi que de sessions ouvertes auxquelles participaient des représentants de l'industrie. Des représentants de la Commission Européenne y participaient également.

L'année 2006 a été une année d'intense activité. Outre la réunion annuelle, la DEQM a organisé en avril une autre assemblée plénière ouverte à toutes les parties intéressées de l'UE/EEE et aux représentants de l'industrie. En complément de cette assemblée se sont également déroulées 2 réunions (en février et juillet) et une téléconférence (en novembre) d'un groupe de travail plus restreint constitué de représentants des autorités compétentes de 4 états membres et de la Suisse, de l'IFAH Europe, de l'EMA, de la DEQM et de la Commission Européenne, ainsi que 2 réunions d'un sous-groupe travaillant sur l'évaluation du risque. Les réunions du groupe de travail se sont déroulées à Bruxelles sous les auspices de la Commission Européenne, avec l'objectif de faire avancer les travaux sur les éléments supplémentaires requis pour l'application de la nouvelle Directive sur les médicaments vétérinaires et d'apporter une contribution à l'élaboration d'un texte de recommandation global qui sera présenté au Comité Pharmaceutique Vétérinaire.

Ces travaux ont conduit à l'élaboration des procédures et guidelines suivants, pour présentation au Comité Pharmaceutique Vétérinaire et approbation début 2007 :

- stratégie d'évaluation du risque pour les vaccins, fondée sur une approche semi-quantitative avec gradation du risque en fonction de facteurs prédéfinis,
- stratégies d'analyse de tendances permettant de proposer des contrôles à fréquence réduite, et procédures de traitement des discordances de résultats entre OMCL et fabricant. Par ailleurs, les 5 modèles de protocoles à l'usage des fabricants ont été revus sur la base de l'expérience pratique acquise lors de la phase pilote, et devraient être en vigueur début 2007.

Toutes les procédures administratives et tous les guidelines-produits adoptés sont téléchargeables à partir du site internet de la DEQM ([http://www.edqm.eu/site/page\\_634.php](http://www.edqm.eu/site/page_634.php)).

#### *Réunions avec les associations de fabricants*

Au cours de l'année 2006, 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 sous-réseau « vaccins » ont rencontré le 31 octobre des membres de l'EVM (*European Vaccine Manufacturers*) ainsi que d'autres fabricants indépendants, et des représentants du sous-réseau « sang » ont rencontré le 10 novembre des représentants de l'IPFA (*International Plasma Fractionation Association*) et du PPTA (*Plasma Protein*

*Therapeutics Association*). Quant aux représentants du sous-réseau « vétérinaire », ils ont eu pour les IVMP de multiples rencontres (mentionnées plus haut) avec les représentants de l'IFAH Europe.

#### *Réunion relative aux kits de détection par NAT de l'ADN du parvovirus B19 humain*

Depuis 2005, les virus A6 et V9 sont officiellement classés comme variants du parvovirus B19 humain. Les études PTS organisées par la DEQM, ainsi que des travaux scientifiques publiés dans la littérature, ont montré que les kits actuellement disponibles pour la détection de l'ADN des variants A6 et V9 par amplification des acides nucléiques (NAT) n'étaient pas satisfaisants et pouvaient donner lieu à des discordances de résultats lors du contrôle des mélanges de plasma par les fabricants et les OMCL. La DEQM a donc organisé à Strasbourg, le 09 novembre 2006, une rencontre entre représentants de toutes les parties concernées (OMCL, fabricants de dérivés du plasma et de kits NAT pour le B19, EMA) afin d'explorer les solutions envisageables pour résoudre ce problème. L'un des résultats de cette réunion a été d'encourager l'OMS à établir un Etalon International d'ADN du virus A6 pour essais NAT, et les fabricants à mettre au point des kits d'essai permettant de détecter également l'ADN des virus A6 et V9.

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

Le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés par voie centralisée (CAP) s'est poursuivi avec succès en 2006 et entame sa 8<sup>e</sup> année consécutive. Depuis sa création, ce programme a été constamment amélioré grâce à l'étroite collaboration de l'ensemble des parties prenantes :

- l'EMA, qui en est le sponsor et en assure la responsabilité d'ensemble,
- la DEQM, qui coordonne les opérations d'échantillonnage et de contrôle effectuées sur la base des informations fournies par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sur demande de l'EMA, et rend compte à l'EMA des résultats de ces opérations, notamment de contrôle, en proposant si nécessaire des actions complémentaires,
- les services nationaux d'inspection de l'état membre désigné au sein de l'EEE, 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. Il a porté en 2006 sur 32 produits, comprenant 8 produits non chimiques (biotech ou produits immunologiques vétérinaires) et 24 produits issus de la chimie pharmaceutique. En outre, des contrôles ont également été effectués sur les substances actives de 8 de ces produits. Ces chiffres représentent une baisse de 5% par rapport au programme CAP de 2005, et le plus faible nombre de contrôles effectués dans le cadre du programme depuis ses débuts. Toutefois, ils suivent la tendance observée quant au nombre d'AMM délivrées. Pour éviter les fluctuations annuelles du nombre de produits contrôlés, les partenaires du programme avaient décidé en 2003

d'inscrire un nombre fixe de produits à chacun des programmes annuels, et jugé adéquat un chiffre cible d'au moins 40 produits. Ce chiffre autorise l'inscription de produits au programme sur une base *ad hoc*, dans l'hypothèse où émergeraient des problèmes spécifiques. Les produits inscrits au programme 2006 ont été sélectionnés par les comités d'experts de l'EMA parmi ceux autorisés en 2003 (année n-3), approche qui garantit que les produits sélectionnés aient effectivement 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 de 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 (74%) et pour une petite partie (moins de 10%) dans le commerce de détail ou les pharmacies hospitalières, en grande partie en raison du mode de distribution des produits soumis à autorisation centralisée, qu'il est généralement difficile de se procurer en quantité suffisante en fin de chaîne de distribution (pharmacies/hôpitaux) sans porter préjudice aux stocks indispensables aux besoins des patients. Les services nationaux d'inspection ont ainsi procédé en tout à 89 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 représentait un stock d'environ 300 articles. Les opérations de stockage initial, de codage et de distribution aux OMCL pour contrôle ont été traitées par la DEQM.

Pour tous les produits non chimiques, les contrôles ont été effectués selon la tradition par 2 OMCL de façon indépendante des fabricants des produits. Pour les produits chimiques en revanche, de nouvelles modalités de contrôle sont appliquées depuis 2005, où environ un tiers d'entre eux avaient été contrôlés par un seul OMCL. Ce dispositif a été reconduit, comme prévu, en 2006, où il a été appliqué aux deux tiers environ des produits inscrits au programme. Ce n'est qu'en cas d'obtention de résultats litigieux, liés à des problèmes d'analyse ou de conformité, qu'est prévue l'intervention dans un second temps d'un autre OMCL. La mise en place graduelle de ce dispositif de contrôle sera complète en 2007 ; tous les produits chimiques seront alors, sauf exception, contrôlés par un seul OMCL. Dans ces conditions, il est prévu de donner progressivement la préférence, 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, 30 OMCL de 24 pays de l'UE/EEE ont participé à la phase de contrôle du programme 2006, réalisant un total de 54 opérations de contrôle.

Pour chacun des produits contrôlés, la DEQM a préparé et adressé à toutes les parties intéressées (EMA, réseau OMCL, correspondants échantillonnage concernés) une compilation des rapports individuels. Tous les problèmes constatés ont donc été signalés à l'EMA et à ses experts, avec si nécessaire des propositions d'action au niveau du dossier d'enregistrement et/ou des méthodes d'analyse. En règle générale, les titulaires d'AMM ont accès aux rapports via l'EMA. Un rapport global portant sur les

résultats de chaque programme est publié sur le site internet de l'EMA 6 à 8 mois après la fin de la campagne annuelle d'échantillonnage et de contrôle.

La collaboration entre toutes les parties intéressées a été facilitée par l'existence d'outils informatiques largement utilisés (*Eudralink* de l'EMA, serveur *CAPnet* de la DEQM), ainsi que par la tenue de 2 réunions très productives dans les locaux de la DEQM. Grâce au travail du Comité Consultatif du programme CAP, 2 documents d'Assurance Qualité ont été finalisés, dont l'un notamment portant sur le cas très spécifique de résultats hors spécifications, avec des recommandations sur la façon de les traiter pour qu'une conclusion scientifique parvienne rapidement aux décideurs. Ces documents ont été adoptés lors de la réunion annuelle des OMCL de l'EEE participant au programme CAP, qui s'est déroulée fin novembre – début décembre dans les locaux de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) à Paris. Les participants ont insisté sur la nécessité de réfléchir à l'utilisation d'une approche fondée sur le risque pour la sélection des produits à contrôler, afin d'optimiser l'emploi des ressources des OMCL, et souligné l'importance de faciliter les échanges entre les partenaires institutionnels (assesseurs, inspecteurs, OMCL) impliqués dans la gestion des produits, approche conforme à la stratégie globale en voie d'élaboration par les HMA (*Heads of Medicines Agencies*).

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

En 2006, après une phase pilote conduite entre 2000 et 2005, le programme de surveillance du marché pour les produits MRP a été reconduit au titre de programme régulier. 16 OMCL ont activement participé aux travaux du programme 2006, et environ 250 projets ont pu être finalisés.

Lors d'un atelier du groupe de contrôle des produits MRP, fin 2005, il avait été prévu que le groupe se réunisse au moins une fois par an pour discuter des questions en suspens et des sujets d'intérêt général, mais aussi pour présenter les plans de contrôle individuels et établir un programme pour l'année suivante.

De fait, 2 réunions du groupe de contrôle des produits MRP ont été organisées en 2006, en parallèle à d'autres réunions annuelles par souci d'économie de temps et de ressources.

D'importantes avancées ont été réalisées en 2006.

La procédure générale *Co-operation in post-marketing surveillance of mutual recognition procedure products* a été finalisée par le groupe et est désormais accessible au public via le site internet de la DEQM, avec une courte introduction relative à la « mission » du programme de contrôle des produits MRP.

Un projet de base de données relative au contrôle des produits MRP, en cours de développement, a été présenté lors de la réunion de novembre. Cet outil informatique, qui devrait être opérationnel dans le courant du 1<sup>er</sup> semestre de l'année 2007, permettra une meilleure coordination des phases de planification, d'échantillonnage et de communication des résultats ; il fournira également des informations sur les

mesures décidées au vu de ces résultats. L'accès à la base de données (en consultation uniquement) sera également accordé aux utilisateurs du système CTS (*Communication and Tracking System*) des autorités nationales compétentes.

Ce projet de base de données participe à l'objectif d'un renforcement de la coopération entre, d'une part, le réseau OMCL et la DEQM et, d'autre part, les *Heads of Medicines Agencies* qui gèrent le système CTS et ont exprimé leur intérêt envers le dispositif de contrôle des produits MRP.

Pour l'établissement des futurs programmes annuels, il a été décidé d'introduire une approche fondée sur le risque. A cet effet, un groupe pilote constitué de 7 OMCL volontaires a été créé fin 2006. Le groupe travaillera avec un modèle développé par l'OMCL néerlandais, et dans un 1<sup>er</sup> temps procédera à un classement des produits, à partir d'une liste aléatoire établie collectivement, selon la pertinence de leur contrôle. L'idée est d'utiliser l'expérience acquise au cours de cette opération « à blanc » pour l'établissement des futurs programmes de contrôle des produits MRP.

#### 4. EXTENSION DES ACTIVITÉS DE LA DEQM

L'expertise de la DEQM en matière de consultation, et sa capacité à travailler en réseau avec l'ensemble de ses partenaires au niveau européen et mondial, ont conduit le Conseil de l'Europe à étendre ses champs de compétence à 2 nouveaux domaines de très grande importance :

— **la transfusion sanguine**, dont le programme de travail est axé autour de 3 principes majeurs :

- la non-commercialisation des substances d'origine humaine,
- le don volontaire non rémunéré et
- la protection de la santé des donneurs et des receveurs de sang,

— **la transplantation d'organes**, dont les principes majeurs, dont s'inspire le programme de travail, sont :

- la garantie de la dignité de l'être humain,
- la sauvegarde et l'amélioration de la protection des droits de l'homme et des libertés fondamentales,
- l'assurance de la non-commercialisation des substances d'origine humaine,
- la protection des donneurs ainsi que des receveurs.

#### 5. NOUVEAU BÂTIMENT DE LA DEQM

Le nouveau bâtiment est une étape essentielle du futur développement des activités de la DEQM. Il permettra de répondre aux nouveaux enjeux de santé publique en Europe. Les travaux de construction se sont poursuivis pendant toute l'année 2006, et la partie administrative du nouveau bâtiment a été livrée, comme prévu, fin décembre de sorte que l'ensemble des Services et des Divisions, à l'exception du Service Laboratoire et de la Division Etalons et Echantillons ont pu déménager dans le nouveau bâtiment en fin d'année. Le bâtiment devrait être totalement terminé en mars 2007.