



# Direction Européenne de la **Qualité du Médicament & Soins de Santé**



Au service de la  
santé publique en  
Europe depuis 1964

L'EDQM,  
une organisation de premier plan  
qui protège la santé publique

**edqm.eu**



Direction Européenne  
de la **Qualité du  
Médicament &  
Soins de Santé**

Au service de la santé  
publique en Europe  
depuis 1964

Edition anglaise  
*Protecting public health in Europe  
since 1964*

La traduction de cette publication peut être réalisée par des parties externes. Cette traduction est cependant soumise à l'autorisation de l'EDQM, Conseil de l'Europe, avant toute reproduction ou publication sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, tant électronique (CD-Rom, Internet, etc.) que mécanique; ceci comprend la photocopie, l'enregistrement et tout système de stockage ou recherche de l'information.

Toute correspondance relative à cette publication est à adresser à l'EDQM ([www.edqm.eu/hd](http://www.edqm.eu/hd)).

**Direction Européenne  
de la Qualité du Médicament &  
Soins de Santé**

7, allée Kastner  
CS 30026  
F-67081 Strasbourg - France  
Tél.: +33 (0)3 88 41 30 30  
Fax: +33 (0)3 88 41 27 71  
[www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)

Photos

© Conseil de l'Europe, Shutterstock,  
Fotolia

Couverture et mise en page :  
Service de la production des  
documents et des publications  
(SPDP), Conseil de l'Europe

Édité par le Conseil de l'Europe  
F-67075 Strasbourg Cedex  
**[www.coe.int](http://www.coe.int)**

© Conseil de l'Europe, octobre 2016  
Imprimé en Belgique

# Table des matières

---

<b>CHAPITRE 1 – L'EDQM EN BREF</b>	<b>4</b>
<b>ACTIVITÉS LIÉES À LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE 2 – LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE : ÉLABORATION DE NORMES QUALITÉ ET D'ÉTALONS DE RÉFÉRENCE</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE 3 – LA PROCÉDURE DE CERTIFICATION : ÉVALUATION DU DOSSIER « QUALITÉ » DES SUBSTANCES À USAGE PHARMACEUTIQUE ET PROGRAMME D'INSPECTION ASSOCIÉ</b>	<b>12</b>
<b>CHAPITRE 4 – LE RÉSEAU OMCL : CONTRÔLE QUALITÉ DES MÉDICAMENTS PRÉSENTS SUR LE MARCHÉ</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE 5 – SUIVI PHARMACEUTIQUE ET LUTTE CONTRE LA CONTREFAÇON DES MÉDICAMENTS</b>	<b>18</b>
<b>ACTIVITÉS LIÉES À LA PROTECTION DE LA SANTÉ DES PATIENTS ET DES CONSOMMATEURS</b>	<b>20</b>
<b>CHAPITRE 6 – TRANSFUSION, TRANSPLANTATION, COSMÉTIQUES ET MATÉRIAUX POUR CONTACT ALIMENTAIRE</b>	<b>20</b>

# La Pharmacopée Européenne

## À PROPOS DE L'EDQM

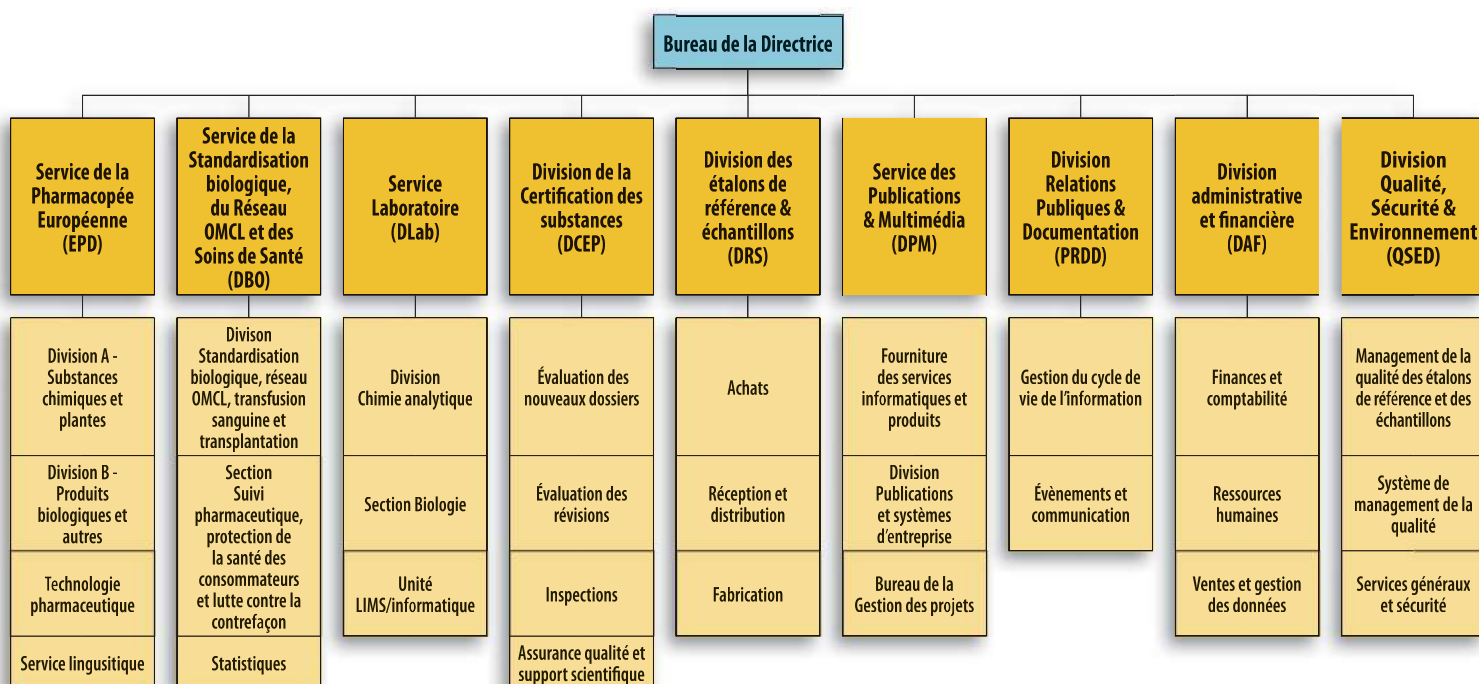
La Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (EDQM) du Conseil de l'Europe tire son origine et ses statuts de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne* (traité international adopté par le Conseil de l'Europe en 1964). Les États signataires (en août 2016, 37 États membres et l'UE) se sont engagés, aux côtés de 28 Observateurs (dont l'OMS), dans un processus d'harmonisation des normes relatives à la qualité des médicaments dans toute l'Europe et au-delà. Les normes élaborées par l'EDQM sont des références scientifiques reconnues dans le monde entier et la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) est juridiquement contraignante dans tous les États membres.

## MISSION

La mission de l'EDQM est d'œuvrer pour le droit humain fondamental que constitue l'accès à des médicaments et soins de santé de qualité, et de contribuer à la promotion et à la protection de la santé humaine et animale par différents moyens :

- ▶ elle établit et publie des normes officielles (monographies), en matière de fabrication et de contrôle qualité des médicaments, applicables dans tous les pays signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne* et au-delà ;
- ▶ elle veille à l'application de ces normes officielles aux médicaments et à leurs composants ;
- ▶ elle assure la coordination d'un Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) entre les États membres pour mutualiser les compétences et rationaliser les ressources disponibles ;

## ORGANIGRAMME DE L'EDQM



## L'EDQM EN BREF

- ▶ Une Direction du **Conseil de l'Europe**
- ▶ Créée en **1964**
- ▶ Plus de **300 agents**, représentant plus de **25 nationalités**
- ▶ Contribue à la protection et à la promotion de la santé humaine et animale en Europe
- ▶ Acteur clé de la qualité des médicaments et des soins de santé, et de la protection de la santé des consommateurs

- ▶ elle propose des normes et principes en matière d'éthique, de sécurité et de qualité pour :
  - la collecte, la préparation, la conservation, la distribution et le bon usage du sang et des composants sanguins dans le contexte de la transfusion ;
  - la transplantation d'organes, de tissus et de cellules ;
- ▶ elle collabore avec d'autres organisations nationales, européennes et internationales pour combattre la contrefaçon/falsification des produits médicaux et les infractions similaires ;
- ▶ elle définit des politiques et des approches modèles pour le bon usage des médicaments en Europe, notamment via des *guidelines* relatifs au suivi pharmaceutique ;
- ▶ elle établit des normes et coordonne des contrôles sur les cosmétiques et les matériaux pour contact alimentaire.

### LE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ, UN INVESTISSEMENT CLÉ

■ L'EDQM est certifiée ISO 9001:2008 par l'AFNOR (organisme de normalisation officiel français), via AFNOR Certification (AFAQ), pour les activités suivantes :

- ▶ évaluation des dossiers de demande de certificats de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (CEP) et gestion du programme d'inspection des sites de fabrication et des distributeurs associés ;
- ▶ coordination du réseau OMCL, notamment : programmation, mise en œuvre et coordination des études de surveillance du marché des médicaments ; audits ; formations ; réunions ; gestion des bases de données associées ; coordination de l'élaboration et de la publication des *guidelines* relatifs à la procédure OCABR pour la libération de lots de médicaments biologiques (produits dérivés du sang et vaccins) à usage humain ;

- ▶ gestion de l'élaboration, de la révision, de la correction et de la suppression des textes de la Ph. Eur., de leur publication au format papier et électronique, ainsi que de leur distribution ;
- ▶ conduite des études de laboratoire.

■ Depuis 2014, l'EDQM est également certifiée ISO 17025:2005 par le BELAC (organisme d'accréditation belge) pour tous les aspects du système de management de la qualité du laboratoire, notamment : préparation des échantillons, compétence en matière de contrôle analytique, gestion de la documentation, locaux et conditions environnementales, équipement, traçabilité et rapports.

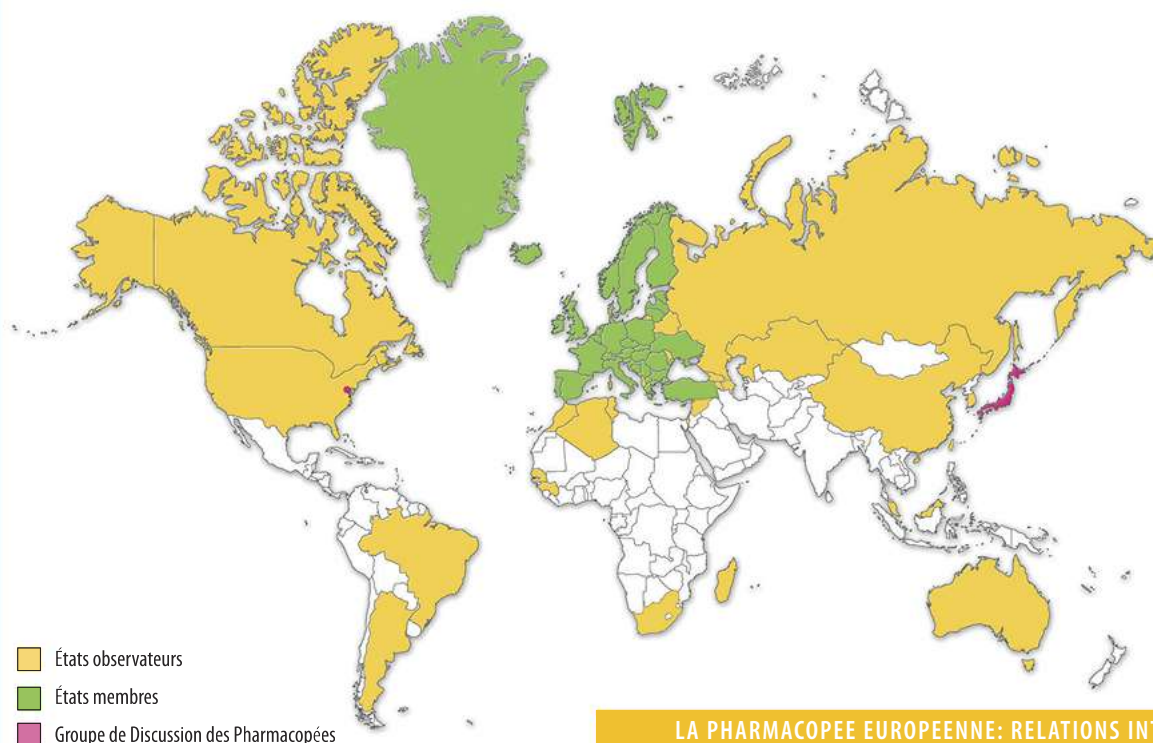


### 493-TEST

#### UNE INFLUENCE MONDIALE

■ Le secteur pharmaceutique a connu, ces 50 dernières années, des changements considérables et vu l'émergence d'un environnement largement mondialisé. Cette évolution a des répercussions déterminantes sur les activités de l'EDQM. La mondialisation de la production des substances actives se traduit par exemple par un accroissement constant du nombre de nouvelles demandes de certificats de conformité et de demandes de révision provenant d'Inde et de Chine.

■ L'EDQM participe à diverses plateformes de collaboration et d'harmonisation internationales, notamment le Groupe de discussion des Pharmacopées (GDP) (*voir chapitre 2*), l'International Generic Drug Regulators Programme (IGDRP), le



## LA PHARMACOPEE EUROPEENNE: RELATIONS INTERNATIONALES

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) et le programme international d'inspection des sites de production de substances actives (coordonné par l'Agence européenne des médicaments, « EMA ») (voir chapitre 3).

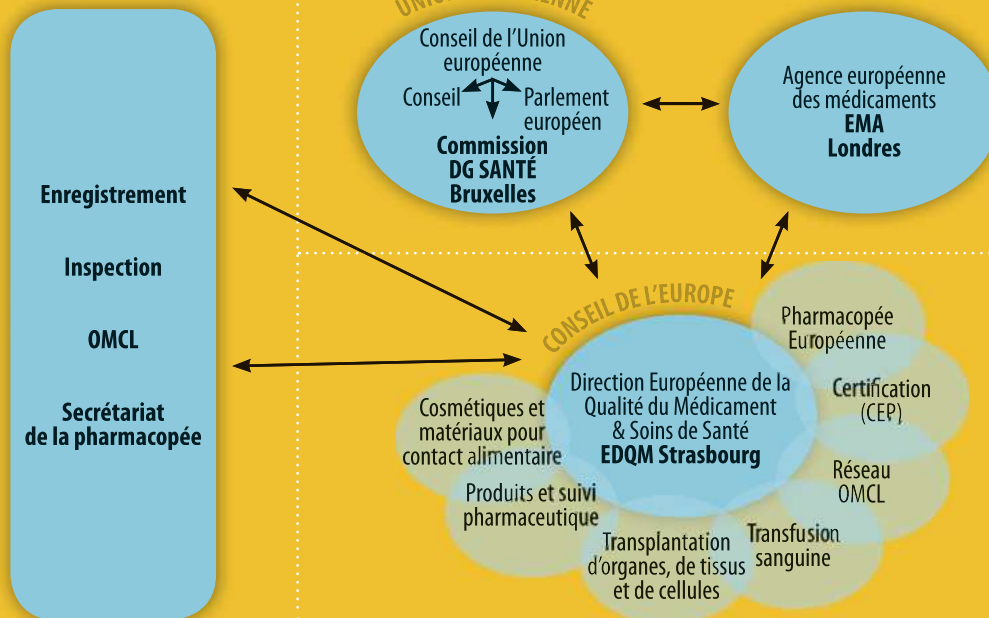
■ Dans le cadre de sa coopération avec l'Union européenne (UE) et l'EMA, l'EDQM est membre de l'EUNDB (European Union Network Data Board) et fait partie du groupe d'étude qui travaille sur l'application dans l'UE des normes ISO IDMP. Elle travaille, par ailleurs, en étroite collaboration avec l'EMA et les autorités nationales pour assurer la cohérence des approches suivies par les autorités d'enregistrement et la Ph. Eur. Elle a le statut d'observateur auprès d'un certain nombre d'instances de l'EMA, par exemple le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT), le Groupe de Travail Qualité mixte CHMP/CVMP (QWP), le Groupe de Travail des inspecteurs BPF/BPD (GMDP-IWG), le Groupe de Travail Biologie (BWP) et le Groupe de Travail Immunologie (IWP). Des membres des groupes de travail dont l'EMA assure le secrétariat ou du Secrétariat de l'EMA lui-même sont observateurs auprès de certains groupes d'experts et groupes de travail de la Commission européenne de Pharmacopée (la « Commission »), notamment les groupes 6B (sang humain et produits du sang), 15 et 15V (vaccins et sérums pour usage humain et pour usage vétérinaire). Des représentants de l'EMA sont également membres du Comité directeur du Programme de standardisation biologique (PSB) et du Comité directeur de la procédure de Certification.

■ Outre le GDP, l'EDQM participe activement à plusieurs initiatives internationales en matière d'harmonisation, comme celle de l'OMS sur l'élaboration de « Bonnes pratiques de pharmacopée » (BPPH), pouvant servir de base à des collaborations et partages de travaux entre les pharmacopées du monde entier.

■ L'EDQM collabore, par ailleurs, avec l'OMS dans divers domaines, notamment :

- ▶ l'établissement, la surveillance et la distribution des étalons internationaux d'antibiotiques (ISA) et des substances chimiques de référence internationale (SCRI) de l'OMS ;
- ▶ le programme de l'OMS sur les dénominations communes internationales (DCI), auquel elle participe en tant qu'observateur, car les DCI sont utilisées dans les monographies de la Ph. Eur. ;
- ▶ la participation au Comité d'Experts de la standardisation biologique (ECBS) de l'OMS, qui participe elle-même en tant qu'observateur aux réunions du Comité directeur du PSB de l'EDQM ; ceci pour garantir le bon déroulement des échanges d'informations ;
- ▶ la participation au Comité d'Experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (ECSP) de l'OMS ;
- ▶ le partage de données et les inspections conjointes dans le cadre de la procédure de Certification pour les substances actives ;
- ▶ la transfusion sanguine et la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.





## PRODUIRE DES NORMES DE QUALITÉ DANS UN ENVIRONNEMENT MONDIALISÉ ET DYNAMIQUE

■ Pour permettre à l'EDQM de mener à bien les missions qui lui sont confiées, les États membres de la Ph. Eur. et les pays observateurs mettent à sa disposition des experts en sciences pharmaceutiques et lui ouvrent l'accès aux équipements des laboratoires nationaux de contrôle des médicaments. Ils mettent également à sa disposition des experts dans les domaines de la transfusion sanguine et de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules, ainsi que dans les domaines des produits et du suivi pharmaceutique, de la protection des consommateurs et des évaluations/inspections conduites dans le cadre de la procédure de Certification.

■ C'est là l'une des raisons du succès de l'organisation, qui reste ainsi proche des réalités et des besoins en matière de santé publique au niveau européen, mais aussi mondial.

■ L'EDQM salue le dévouement et l'enthousiasme de tous ceux qui contribuent à l'élaboration de la Ph. Eur. ou qui s'investissent dans d'autres activités de l'organisation.

# La Pharmacopée Européenne : élaboration de normes qualité et étalons de référence

## ACTIVITÉS LIÉES À LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

### QUELS BÉNÉFICES LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE APPORTE-T-ELLE AUX PATIENTS ?

■ L'objectif de la Ph. Eur. est de fournir, à l'échelle européenne, des normes qualité communes et harmonisées permettant de développer, fabriquer et contrôler les médicaments à usage humain ou vétérinaire et leurs composants.

■ À ces fins :

- ▶ elle élabore des normes qualité individuelles (monographies générales et spécifiques) pour les substances et excipients utilisés dans la fabrication des médicaments, mais également pour les formes pharmaceutiques, préparations homéopathiques, produits biologiques, vaccins, dérivés du sang et du plasma, préparations radiopharmaceutiques et matériaux d'emballage/récipients ;
- ▶ elle réagit rapidement à l'apparition de nouveaux risques sanitaires en élaborant de nouvelles méthodes d'analyse et de contrôle et en établissant de nouvelles spécifications ;
- ▶ elle veille à ce que les méthodes d'analyse décrites dans les monographies de la Ph. Eur. fassent l'objet de vérifications et de validations expérimentales.

■ Par le caractère obligatoire de ses normes et méthodes de contrôle qualité, la Ph. Eur. contribue à assurer l'accès de tous à des médicaments de qualité. Du simple comprimé pris avec un verre d'eau au plus complexe des traitements, tous les médicaments présents sur le marché européen doivent obéir à des normes strictes quant à leur composition, leur fabrication et leur qualité. Autrement dit, un patient peut se rendre dans une pharmacie de n'importe quel pays d'Europe et y acheter un médicament (du paracétamol, par exemple) de même qualité, quelle que soit la marque de ce médicament et qu'il s'agisse du princeps ou d'un générique.

### QU'EST-CE QUE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE ET COMMENT EST-ELLE UTILISÉE ?

■ La Ph. Eur. est un recueil de textes, appelés « monographies ». Chaque monographie décrit des normes qualité (ensemble d'essais contrôlés et de spécifications) s'appliquant soit individuellement à une substance ou à un ingrédient, soit collectivement à une famille d'ingrédients (par exemple, les produits de fermentation) ou à un type de forme pharmaceutique. La Ph. Eur. décrit également des méthodes générales d'analyse (par exemple, essai de dissolution des formes solides et uniformité de masse des préparations unidoses). Elle couvre tous les domaines thérapeutiques.

■ Publiée et régulièrement mise à jour en anglais et en français (les deux langues officielles du Conseil de l'Europe), la Ph. Eur. s'est imposée comme un ouvrage de référence unique définissant les normes européennes officielles en matière de qualité. La conformité à ses textes compte parmi les exigences à satisfaire pour la mise sur le marché d'un médicament en Europe. Les normes qualité de la Ph. Eur. sont applicables durant toute la vie des médicaments. Elles sont juridiquement contraignantes — ce qui est expressément stipulé dans la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne* du Conseil de l'Europe, ainsi que dans la réglementation pharmaceutique de l'UE — et deviennent d'application obligatoire à la même date dans les 37 États signataires de la Convention.

■ L'EDQM organise régulièrement des formations et séminaires de familiarisation à la Ph. Eur., ainsi que des conférences sur des sujets scientifiques et techniques d'actualité.

## LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE EN BREF

- ▶ Objectif principal : fournir des normes qualité communes pour le contrôle des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances utilisées pour leur fabrication
- ▶ 38 membres (y compris l'UE) et 28 Observateurs du monde entier (août 2016)
- ▶ Environ 2650 normes qualité
- ▶ Utilisée dans plus d'une centaine de pays
- ▶ Publiée et régulièrement mise à jour par l'EDQM en anglais et en français (langues officielles du Conseil de l'Europe) et traduite par des États membres dans leur propre langue
- ▶ 9<sup>e</sup> Édition de la Ph. Eur. : d'application obligatoire du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2019

### COMMENT LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE EST-ELLE GÉRÉE ?

La Ph. Eur. a pour organe directeur la Commission européenne de Pharmacopée (la « Commission »). L'ensemble des 37 États membres et l'Union européenne (UE) y sont représentés et disposent d'un droit de vote. Les 28 Observateurs peuvent y assister. La Commission se réunit trois fois par an au siège de l'EDQM, à Strasbourg, et détermine les principes généraux régissant l'élaboration de la Ph. Eur. Elle définit le programme de travail, établit les groupes d'experts spécialisés chargés d'élaborer les monographies et nomme les experts membres de ces groupes. Elle adopte les monographies et recommande les dates d'entrée en vigueur de ses décisions sur le territoire des parties contractantes.

Le programme de travail est établi sur la base des demandes reçues des États membres,

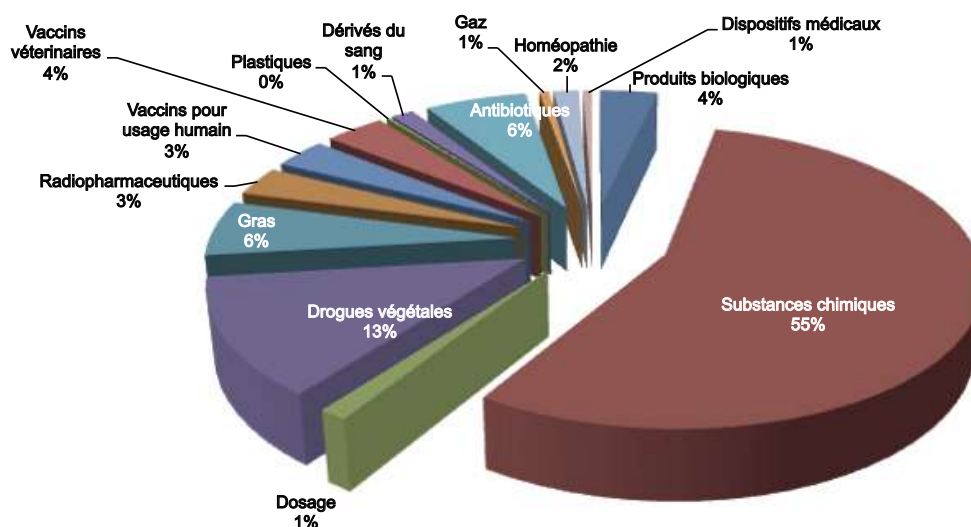
de l'UE ou de ses agences, et au vu des avancées scientifiques et de la situation sanitaire en Europe. Chaque délégation dispose d'une voix. Pour toutes les questions techniques, la Commission prend ses décisions à l'unanimité des voix exprimées par les délégations nationales en mesure de voter.

### COMMENT LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE EST-ELLE ÉLABORÉE ?

La Ph. Eur. est l'œuvre collective de plus de 700 experts bénévoles, originaires de tous les États membres et de quelques pays observateurs. De profils et d'expériences variés, ils sont notamment issus des autorités nationales compétentes, des laboratoires officiels de contrôle des médicaments, des services d'inspection, des universités, ainsi que de l'industrie pharmaceutique et chimique.

## OBJET DES MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE (TOMES I À III, PUBLIÉS EN JUILLET 2016)

### Répartition des monographies de la 9<sup>e</sup> Edition de la Ph. Eur.





## ACTIVITÉS LIÉES À LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

Les experts sont proposés par les délégations nationales et nommés par la Commission sur la base de leurs compétences. Ils sont répartis en 20 groupes permanents, auxquels s'ajoutent quelque 50 groupes de travail *ad hoc*. Les groupes d'experts et les groupes de travail — qui permettent à la Ph. Eur. de s'adapter aux évolutions scientifiques et techniques et de réagir aux questions de santé publique ou aux évolutions des processus réglementaires — se réunissent selon les besoins du programme de travail. Toutes les réunions se déroulent à Strasbourg.

Ces dernières années, la Commission a mis en place plusieurs nouveaux groupes de travail, notamment :

- ▶ le Groupe de travail « Méthodes générales », chargé de la mise à jour et de la révision des méthodes générales de la Ph. Eur. ;
- ▶ le Groupe de Travail « Matières premières utilisées pour la production de médicaments à base de cellules et de médicaments de thérapie génique », chargé de rédiger des textes sur ces matières premières (anticorps, milieux de base pour cultures cellulaires, sérums et substituts de sérum, facteurs de croissance et cytokines, etc.) ;
- ▶ le Groupe de Travail « Protéines issues de la cellule hôte », chargé d'élaborer des recommandations relatives au développement, à la validation et à l'utilisation de kits ou méthodes (disponibles dans le commerce ou développés en propre) destinés à la détection et la quantification des protéines issues de la cellule hôte pour les substances produites par recombinaison génétique.

Prenant acte de l'impact de la mondialisation du secteur pharmaceutique sur ses activités, la Commission a décidé, en 2015, de réviser ses procédures de travail et d'ouvrir la participation à ses travaux, au sein des groupes d'experts et de travail, à

des experts provenant d'États non membres et non observateurs. Cette décision témoigne de la volonté d'impliquer davantage les États observateurs et les fabricants non européens dans les travaux de la Ph. Eur. et prendra effet en 2016.

### DES NORMES QUALITÉ CONSTAMMENT MISES À JOUR

La mise à jour continue des monographies est une nécessité pour tenir compte des évolutions scientifiques et technologiques, de l'apparition de nouveaux procédés de fabrication (liée notamment à la mondialisation), de la demande croissante en génériques et biosimilaires, de l'évolution de l'environnement réglementaire ou de l'émergence de nouveaux risques pour la santé publique.

Les projets de textes préparés par les groupes d'experts paraissent pour enquête publique dans *Pharmeuropa*, une publication en ligne gratuite de l'EDQM. À l'issue de cette consultation, le groupe d'experts concerné analyse les commentaires reçus, modifie le texte, si nécessaire, et le soumet pour adoption à la Commission.

Pendant le cycle de vie (trois ans) de la 8<sup>e</sup> Édition, utilisée dans plus d'une centaine de pays, la Commission a adopté 109 nouvelles monographies, 12 nouveaux chapitres généraux et 1403 révisions. Quelque 57 pour cent du contenu de la 9<sup>e</sup> Édition, parue en juillet 2016, est inédit ou a été mis à jour. Cette nouvelle édition compte plus de 350 chapitres généraux et environ 2300 monographies.

### LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE, DES OUTILS INDISPENSABLES

Les étalons de référence officiels (ER) sont une composante indispensable de l'application de la plupart des textes de la Ph. Eur.. Ils comprennent les substances chimiques de référence (SCR), les



préparations biologiques de référence (PBR) et réactifs biologiques de référence (RBR), les étalons de référence végétaux (ERV) et les spectres de référence. Le Laboratoire de l'EDQM et le Programme de standardisation biologique (PSB) sont chargés d'établir des ER, ensuite officiellement adoptés par la Commission. Ces ER sont les seuls qui font autorité en cas d'arbitrage.

■ En 2016, le catalogue de la Ph. Eur. comptait plus de 2700 ER. Conséquence de la mondialisation de l'industrie pharmaceutique, les ER de la Ph. Eur. sont distribués dans plus d'une centaine de pays.

■ L'EDQM assure également, pour l'OMS, l'établissement, la surveillance et la distribution des étalons internationaux d'antibiotiques (ISA) et des substances chimiques de référence internationale (SCRI). Les ISA sont distribués dans le monde entier pour la réalisation de titrages microbiologiques dans le cadre du contrôle qualité des antibiotiques (médicaments et substances) et jouent un rôle essentiel pour leur standardisation et le contrôle de leur qualité. Les SCRI sont prescrites dans la Pharmacopée internationale, publiée et tenue à jour par l'OMS et utilisée dans le monde entier.

■ Le PSB, initiative conjointe de l'EDQM et de la Commission européenne, vise à établir des PBR et RBR, ainsi qu'à développer et à valider de nouvelles méthodes d'analyse, notamment des méthodes alternatives visant à remplacer les essais sur animaux, pour le contrôle qualité des produits biologiques. L'EDQM organise à cet effet des études collaboratives avec l'ensemble des partenaires intéressés (par exemple, OMCL et fabricants, européens ou non). Dans la mesure du possible, ces études sont conduites conjointement avec l'OMS afin d'utiliser au mieux les ressources des laboratoires participants et de donner une dimension mondiale à la standardisation biologique.

## LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE ET L'HARMONISATION INTERNATIONALE

■ En 1989, la Ph. Eur. a cofondé, avec la Pharmacopée japonaise (JP) et la Pharmacopée américaine (USP), le Groupe de discussion des Pharmacopées (GDP), qui se réunit deux fois par an dans le but d'harmoniser les normes de pharmacopées. L'OMS participe au GDP en tant qu'observateur. Les associations de fabricants d'excipients jouent un rôle actif dans l'établissement des priorités de son programme de travail.

■ Conformément aux objectifs définis par l'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), le programme de travail du GDP vise essentiellement à établir des normes harmonisées communes aux trois régions (et au-delà), de façon à éviter que le fabricant d'un médicament produit sur un même site, mais commercialisé dans différents pays, doive effectuer des essais redondants pour satisfaire aux spécifications en vigueur dans chaque région (Europe, Japon et États-Unis).

■ La Ph. Eur. participe aussi activement à d'autres initiatives internationales en matière d'harmonisation, comme celle de l'OMS sur l'élaboration de « Bonnes pratiques de pharmacopée » (BPPH).

# La procédure de Certification : évaluation du dossier « Qualité » des substances à usage pharmaceutique et programme d'inspection associé

## ACTIVITÉS LIÉES À LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

■ Créée en 1994, la procédure de *Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne* repose sur une résolution<sup>1</sup> adoptée par le Comité de santé publique du Conseil de l'Europe (Accord partiel), qui fait régulièrement l'objet de révisions pour répondre à l'apparition de nouveaux risques pour la santé publique.

■ La procédure de Certification vise à évaluer la capacité des monographies de la Ph. Eur. à couvrir la qualité et le profil d'impuretés d'une substance active ou d'un excipient de source donnée. Si les essais prescrits par une monographie sont insuffisants, des essais appropriés supplémentaires sont annexés au certificat (le « CEP ») délivré après évaluation du dossier, par exemple pour contrôler les impuretés supplémentaires générées par une voie de synthèse donnée ou les résidus des solvants utilisés en production.

■ Cette procédure permet de centraliser l'évaluation des données, dans l'intérêt des autorités réglementaires et de l'industrie, et fournit à la Ph. Eur. des informations sur la qualité des substances présentes sur le marché européen. Elle permet ainsi de déterminer plus facilement si la révision de certaines monographies est nécessaire.

■ Les CEP, auxquels fait référence la législation pharmaceutique de l'UE, sont reconnus par les États membres de la Ph. Eur. et par de nombreux autres pays (Afrique du Sud, Arabie saoudite, Australie, Canada, Singapour et Tunisie, par exemple). De plus en plus d'autorités d'enregistrement, dans le monde entier, acceptent les CEP dans le cadre des autorisations de mise sur le marché (AMM) en remplacement de tout ou partie des données du dossier relatives à la qualité des substances actives qui entrent dans la composition des médicaments.

■ L'EDQM est responsable de la gestion de la procédure de Certification et des demandes de CEP. Fin 2015, plus de 4200 certificats valides avaient été délivrés à des fabricants de 50 pays des cinq continents, pour environ 1000 substances ou préparations entrant dans la fabrication des médicaments.

■ Pour obtenir un CEP, un fabricant doit transmettre à l'EDQM un dossier détaillé décrivant le procédé de fabrication, les essais réalisés sur les matières premières utilisées et la substance produite. Ce dossier doit prouver que le produit satisfait à la monographie correspondante de la Ph. Eur., et plus particulièrement que celle-ci peut être utilisée pour contrôler les impuretés. Le fabricant doit également se conformer aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) définies dans la Partie II du Guide des BPF publié par la Commission européenne (UE).

■ La procédure suivie pour évaluer un dossier garantit le respect de la confidentialité (propriété intellectuelle). Le dossier est évalué par des experts proposés par les autorités compétentes des pays participants, puis nommés par le Comité directeur de la procédure de Certification. Des scientifiques de l'EDQM participent également à l'évaluation scientifique des nouvelles demandes de CEP et à la préparation des rapports d'évaluation. Ils assurent, par ailleurs, un appui administratif, proposent si nécessaire des amendements ou de nouvelles politiques et veillent au respect de la procédure.

### LE PROGRAMME D'INSPECTION

■ Le programme d'inspection de l'EDQM fait partie intégrante de la procédure de Certification. Il est mis en œuvre dans le contexte d'un mandat conféré à l'EDQM par la Commission européenne en application des Directives 2001/83/CE et 2001/82/CE, telles qu'amendées<sup>2</sup>. Des inspections de sites de fabrication et/ou de distribution des substances actives couvertes par des CEP sont programmées sur la base d'une évaluation du risque, afin de s'assurer que les BPF y sont respectées et que les informations communiquées dans le dossier de demande de CEP sont exactes.

■ L'EDQM est responsable de l'organisation des inspections et des mesures de suivi, notamment si elles ont des conséquences sur les CEP concernés et doivent être communiquées aux autorités.

1. Résolution AP-CSP (07) 1

2. La Directive 2001/83/CE institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. La Directive 2001/82/CE institue un code communautaire relatif aux médicaments à usage vétérinaire.

## LA PROCÉDURE DE CERTIFICATION EN BREF

- ▶ Objectif principal : veiller à ce que la qualité des substances entrant dans la composition des médicaments respecte les normes définies dans la Ph. Eur. et, par conséquent, à ce qu'elle soit conforme aux prescriptions légales
- ▶ Instituée comme procédure de routine en 1994
- ▶ Fin 2015, plus de 4200 certificats (CEP) valides, couvrant plus de 1000 substances, délivrés à des fabricants de plus de 50 pays
- ▶ Un réseau de près de 100 évaluateurs et de 30 inspecteurs de 24 autorités nationales compétentes différentes et de l'EDQM

Le programme d'inspection, établi en fonction des priorités recommandées par les autorités compétentes des États membres, est adopté par le Comité directeur de la Certification. Les inspections sont effectuées conjointement par :

- ▶ des inspecteurs BPF attachés aux autorités compétentes des pays appartenant à l'espace économique européen (EEE)<sup>3</sup> ou ayant signé un accord de reconnaissance mutuelle avec l'UE en matière de BPF ;
- ▶ des inspecteurs de l'EDQM possédant la même qualification.

Plus de 30 inspections sur site sont ainsi effectuées chaque année, principalement en Asie. Depuis plusieurs années, la grande majorité des sites inspectés se situent en effet hors EEE, car la production des substances pour usage pharmaceutique a largement migré vers des pays non européens.

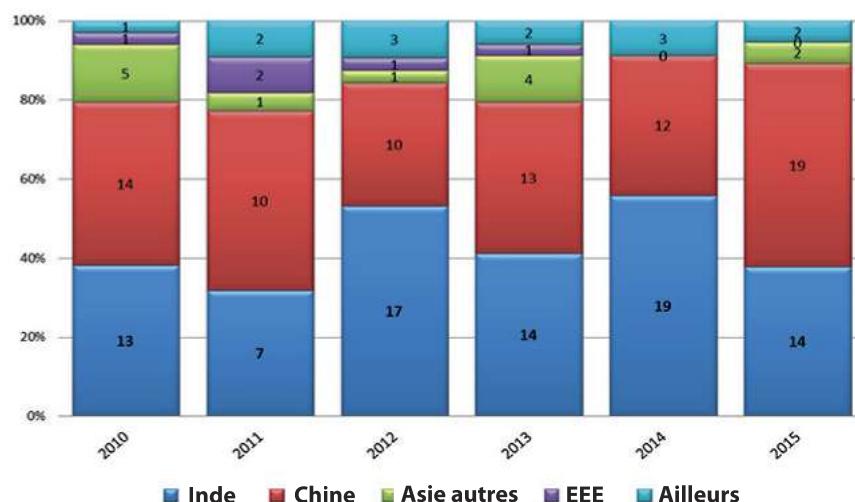
L'EDQM participe également à un certain nombre de plateformes internationales, dont :

- ▶ l'IGDRP (International Generic Drug Regulators Programme), un forum ayant pour vocation de proposer des mesures et dispositifs concrets pour le partage de l'information et du travail réglementaire concernant les génériques au niveau international ;
- ▶ le programme international d'inspection des sites de production de substances actives, qui vise à renforcer la coopération internationale et à faciliter l'échange d'informations en matière d'inspections relatives aux substances actives, afin de permettre le contrôle de plus de sites et d'éviter la répétition inutile des efforts ;
- ▶ le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme), qui vise à développer et à promouvoir des normes en matière de BPF, ainsi que des *guidelines* harmonisés, à former les autorités compétentes (en particulier les inspecteurs) et à évaluer (et réévaluer) les services d'inspection.

Ces projets internationaux de collaboration et d'échange d'informations sur les inspections relatives aux substances actives ont permis de couvrir un plus grand nombre de sites de fabrication dans le monde et de faire un meilleur usage des ressources disponibles.

3. L'Espace économique européen (EEE) est une union économique rassemblant 31 États européens : les 28 États membres de l'UE et 3 des 4 États membres de l'Association européenne de libre-échange (AELE), à savoir l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

### DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES INSPECTIONS RÉALISÉES PAR L'EDQM PAR AN



# Le réseau OMCL : contrôle qualité des médicaments présents sur le marché

## ACTIVITÉS LIÉES À LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

■ L'EDQM intervient également dans le contrôle des médicaments après leur mise sur le marché, en coordonnant le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL). Fondé en 1995, sur décision conjointe de la Commission européenne et du Conseil de l'Europe, le réseau OMCL a pour mission de promouvoir la coordination entre États membres de l'EEE en matière de contrôle qualité, et d'éviter les doublons dans le cas de médicaments identiques présents sur leurs marchés respectifs. Ouvert aux États membres de la Ph. Eur. et aux Observateurs, il contribue à permettre l'accès des patients à des produits pharmaceutiques de même qualité dans toute l'Europe.

■ Cette collaboration internationale permet de réduire les dépenses publiques grâce à la mise en commun de ressources, et de préparer l'avenir par la mise en place de normes communes harmonisées. En se partageant les travaux et en mutualisant les ressources et compétences dont ils disposent, les OMCL évitent la répétition inutile des efforts et peuvent accéder à des technologies de pointe et à des méthodes d'analyse sélectives. Un accent particulier est mis sur la création et le maintien à jour d'un système commun de management de la qualité via l'organisation d'audits mutuels conjoints et de visites mutuelles conjointes au sein du réseau. Ce système est nécessaire pour faciliter la reconnaissance mutuelle (entre laboratoires) des résultats de contrôle et faire le meilleur usage des ressources. Le réseau assure également des formations et élabore des *guidelines* en assurance qualité, qu'il publie et met à jour régulièrement.

### DEUX NIVEAUX DE COLLABORATION

■ Le réseau OMCL se compose de laboratoires publics indépendants, nommés par leurs autorités nationales, qui sont chargés du contrôle des médicaments à usage humain et vétérinaire. Il existe deux niveaux de collaboration au sein du réseau :

- ▶ les **activités générales**, ouvertes à tous les États signataires de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne* et aux pays observateurs (après une procédure d'audit et d'acceptation). Tous les laboratoires de contrôle officiels sont invités à participer aux réunions et aux études collaboratives, dans tous les domaines d'intérêt général ;

- ▶ les **activités restreintes** aux pays de l'UE/EEE, qui s'exercent spécifiquement dans ce cadre réglementaire : procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, de reconnaissance mutuelle (PRM) et d'autorisation décentralisée (PDC), procédure de libération des lots par les autorités officielles de contrôle (OCABR) en vigueur pour les produits biologiques (humains et vétérinaires). Dans le cas de l'OCABR, le réseau restreint inclut des pays non membres de l'UE, mais ayant conclu avec elle des accords spécifiques en matière de libération des lots, par exemple la Suisse, ou encore Israël pour les vaccins à usage humain.

■ Cette approche permet des transferts de savoir-faire et l'accession progressive de tous au même niveau d'assurance qualité, dans le respect des contraintes de chacun.

### LES PROGRAMMES DE SURVEILLANCE

■ Les programmes de surveillance couvrent principalement les domaines suivants :

- ▶ études de surveillance du marché concernant les produits pharmaceutiques autorisés par voie centralisée (AMM communautaire, valable dans l'ensemble de l'UE/EEE) ou par reconnaissance mutuelle (PRM) ou voie décentralisée (PDC) ; elles sont réalisées selon un programme de travail établi par l'EMA ;
- ▶ études générales de surveillance du marché (MSS, pour « Market Surveillance Studies ») portant sur des produits commercialisés dans toute l'Europe, par exemple des génériques ou préparations à base de plantes ;
- ▶ contrôle spécifique de certains produits biologiques (dérivés du sang et vaccins à usage humain ou vétérinaire) avant leur mise sur le marché ;
- ▶ surveillance de la qualité des stocks constitués de médicaments ;
- ▶ contrôles portant sur les médicaments contrefaits/illégaux ;
- ▶ contrôle des substances actives ;
- ▶ contrôle des préparations pharmaceutiques non soumises à autorisation.



# LE RÉSEAU DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS EN BREF

- ▶ Objectif principal : s'assurer de la qualité des médicaments pour usage humain ou vétérinaire mis sur le marché et favoriser la reconnaissance mutuelle des résultats des contrôles qualité effectués
- ▶ Des établissements publics, indépendants, relevant des autorités nationales
- ▶ 36 pays européens et 5 pays non européens participent aux activités et programmes du réseau
- ▶ Environ 70 laboratoires mutualisent leurs ressources humaines et techniques pour la mise en œuvre des programmes de contrôle
- ▶ Environ 320 rapports de contrôle individuels de produits contrefaits/illégaux émis par le réseau en 2015 via sa base de données Know-X (2500 rapports d'OMCL au total en avril 2016)

## LES ACTIVITÉS DU RÉSEAU GÉNÉRAL

### Programme de management de la qualité

Les OMCL membres du réseau ont développé et mis en œuvre une approche commune en matière de systèmes de management de la qualité. Les travaux dans ce domaine se sont accélérés ces dernières années et se sont soldés par l'adoption :

- ▶ d'un programme d'harmonisation des politiques de management de la qualité de l'ensemble des membres du réseau ;
- ▶ d'un programme spécifique d'assistance et de maintenance des systèmes de management de la qualité au sein du réseau ;
- ▶ de *guidelines* relatifs à la validation des procédures analytiques utilisées dans le cadre des programmes de contrôle, à l'évaluation et au traitement des résultats, à la qualification des équipements et à la gestion des réactifs et des étalons de référence.

Il a été convenu, au sein du réseau OMCL, de se référer aux normes qualité de l'ISO/CEI 17025, et de réaliser des audits fondés sur la Ph. Eur. et les *guidelines* OMCL. Le fonctionnement régulier du réseau comprend un programme annuel d'audits et de visites auprès de différents OMCL.

### Programme d'essais d'aptitude

Afin de garantir la comparabilité des résultats obtenus au sein des différents laboratoires du réseau, des essais d'aptitude (PTS, pour « *Proficiency Testing Studies* ») sont régulièrement effectués pour les méthodes d'analyse de base. Ces essais offrent aux laboratoires un moyen objectif d'évaluer et de démontrer la fiabilité de leurs données, et contribuent ainsi à fonder la reconnaissance mutuelle entre OMCL. Ils sont une composante importante d'un système unifié et efficace de management de la qualité et de la mesure de la performance.

Tous les ans, des essais, ouverts aux membres du réseau OMCL, aux fabricants et à d'autres laboratoires spécialisés, sont ainsi organisés dans les domaines physicochimique et biologique.

Un programme de PTS portant sur des sujets spécifiques est également mis en œuvre conjointement avec l'OMS ; il est ouvert à des laboratoires nationaux de contrôle du monde entier.

### Études collaboratives de surveillance du marché

Les études collaboratives de surveillance du marché (les « MSS ») ont pour objet de comparer la qualité des médicaments commercialisés dans les différents États membres de la Ph. Eur. et d'apporter ainsi une vision d'ensemble de la qualité des médicaments présents sur le marché européen, pour une classe thérapeutique donnée. Elles sont mises en place en étroite collaboration avec les inspecteurs et les autorités nationales des différents États.

En général, plusieurs études sont organisées chaque année, avec la participation des laboratoires de contrôle de différents pays membres du réseau. Elles apportent des informations précieuses sur la nécessité de réviser des monographies et/ou chapitres généraux ou méthodes de la Ph. Eur.

### Contrôles relatifs aux médicaments contrefaits/illégaux

Ces 10 dernières années, les laboratoires du réseau se sont de plus en plus souvent impliqués dans les activités de contrôle concernant des médicaments contrefaits/illégaux. Afin de partager leur expertise en matière de contrôle qualité des médicaments, les OMCL ont établi d'étroites collaborations avec des laboratoires médicolégaux.

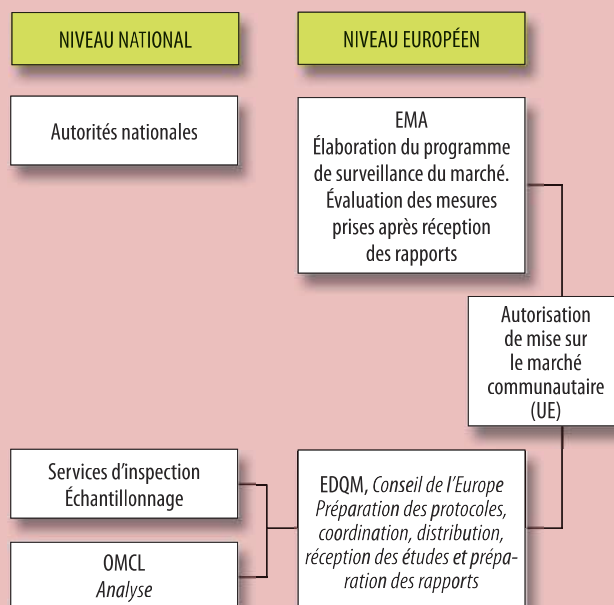
En 2011, face à la mondialisation de la fabrication et du commerce des substances actives, le réseau a décidé de créer deux nouveaux groupes de travail, l'un chargé du contrôle des substances actives et l'autre des médicaments contrefaits/illégaux.

La première étude de surveillance du marché pour des produits illégaux (MSSIP, pour « *Market Surveillance Study on Suspected Illegal Products* »), ciblant des compléments alimentaires soi-disant amincissants, a été réalisée en 2012. Après une phase d'essai initiale, il a été proposé que ce programme se poursuive et s'étende dans les années à venir.

La capacité des OMCL à identifier (et, si possible, quantifier) des substances actives inconnues dans un échantillon fait l'objet de vérifications régulières dans le cadre d'un programme spécifique de contrôle des produits inconnus suspects (SUP, pour « *Suspicious Unknown Products* »).

En 2014, l'EDQM a mis en ligne la base de données « Know-X », qui répertorie les rapports sur les produits médicaux contrefaits/falsifiés détectés dans

## ACTIVITÉS LIÉES À LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS



les États membres du Conseil de l'Europe. Cet outil convivial se veut une aide à l'échange d'informations, met en avant et encourage la collaboration entre autorités de santé et organes de répression. Elle favorise, en outre, le partage des informations analytiques relatives aux contrôles de médicaments contrefaits/falsifiés et autres médicaments illégaux au sein du réseau OMCL. En 2015, le réseau a émis environ 320 rapports de contrôle individuels de produits contrefaits/illégaux via Know-X. L'accès à la base est restreint aux membres du réseau.

Enfin, l'EDQM propose aux membres du réseau des programmes de formation technique sur le contrôle des médicaments contrefaits/illégaux, en collaboration avec des OMCL volontaires disposant d'une expertise technique dans ce domaine.

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

#### Surveillance des médicaments disposant d'une AMM communautaire

Depuis 1995, les médicaments innovants font l'objet d'une AMM communautaire et peuvent *ipso facto* être commercialisés dans l'ensemble des pays de l'UE et de l'EEE. Une approche coordonnée du contrôle de leur qualité sur les différents marchés est nécessaire et fait intervenir, depuis 1999, le réseau OMCL en vertu d'un programme annuel d'échantillonnage et d'analyse des produits autorisés par voie centralisée, conclu entre l'EMA et l'EDQM.

L'EMA est le promoteur du programme, dont elle a la responsabilité globale. L'EDQM, quant à elle, coordonne l'échantillonnage et les essais. La liste des médicaments inscrits au programme annuel est préparée par le Secrétariat de l'EMA en collaboration avec ses comités scientifiques (CHMP et CVMP), à la suite d'une évaluation des risques potentiels pour la santé publique. La procédure prévoit un protocole commun d'échantillonnage et d'analyse des produits, sur la base d'une collaboration entre l'EMA, l'EDQM et les autorités nationales.

Les échantillons du produit à tester sont prélevés dans trois États membres de l'UE/EEE et envoyés à l'EDQM. Celle-ci les attribue ensuite à des laboratoires de contrôle nationaux, qui effectuent les essais conformément à des protocoles bien établis issus des dossiers d'AMM. L'EDQM recueille les analyses et résultats, établit un rapport qui comprend les résultats du contrôle qualité et, si nécessaire, des propositions de mesures à prendre, puis le transmet à l'EMA.

Au total, des OMCL de 28 pays de l'UE/EEE participent régulièrement à ce programme de contrôle. Plus de 400 produits ont été testés depuis 1999.

#### Surveillance des produits autorisés par reconnaissance mutuelle ou par voie décentralisée

Ce programme de contrôle spécifique a été établi aux fins de surveillance du marché des médicaments ayant reçu une AMM via la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) ou la procédure décentralisée (PDC).

Ce programme a été lancé, sur la base du volontariat, par les membres du réseau OMCL des États membres de l'UE/EEE. L'EDQM en assure le secrétariat. Après une phase pilote de quatre ans, il a été décidé, en mai 2005, d'établir un programme de travail annuel.

Depuis, ce programme reçoit la participation régulière de plus de 20 OMCL (par exemple, en 2015, 27 OMCL de 21 États membres de l'UE/EEE y ont contribué).

L'EDQM a mis en place une base de données collaborative pour permettre la communication entre les OMCL participants, le programme reposant sur le principe du partage des travaux et des résultats d'essais.

En évitant la duplication d'essais sur un même produit dans différents États membres, ce dispositif assure une approche coordonnée et économique de la surveillance des médicaments présents sur le marché. Actuellement, un millier de médicaments



environ font chaque année l'objet de contrôles qualité en vertu de ce programme.

### **Produits biologiques à usage humain : libération officielle des lots par les autorités de contrôle**

Les activités du Réseau OCABR (pour « *Official Control Authority Batch Release* », libération officielle des lots par les autorités de contrôle) pour les produits biologiques à usage humain assurent l'application harmonisée de l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, telle qu'amendée, en créant les conditions nécessaires à la reconnaissance mutuelle (obligatoire) des contrôles de libération des lots, pour les vaccins et les dérivés du sang et du plasma humains.

Le réseau élabore des *guidelines*, exclusivement publiés sur le site internet de l'EDQM, qui définissent les exigences de contrôle pour chaque produit, et il établit des procédures et *guidelines* administratifs concernant les activités OCABR, afin de faciliter la reconnaissance mutuelle.

L'objectif du Réseau OCABR est de confirmer, par un examen des protocoles des fabricants et par des contrôles ciblés réalisés par les OMCL, que les lots satisfont aux spécifications définies dans le dossier d'AMM. Cette procédure permet aux autorités, pour les vaccins et produits dérivés du sang à usage humain, de contrôler chaque lot avant qu'il soit libéré et mis sur le marché. Les lots conformes aux exigences reçoivent un Certificat OCABR européen, valable dans l'UE/EEE, en Suisse et en Israël (pour les vaccins à usage humain uniquement), et reconnu comme un gage de qualité dans d'autres régions du monde.

En 2012, l'EDQM a, au nom du Réseau OCABR, signé un protocole d'accord avec la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé du Canada, permettant la participation de l'organisation canadienne à de nombreuses activités du réseau dans ce domaine.

### **Contrôle des lots de médicaments immunologiques vétérinaires**

Ces activités sont principalement centrées sur le contrôle indépendant des médicaments

immunologiques vétérinaires (MIV) (selon les articles 81 et 82 de la Directive 2001/82/CE, telle qu'amendée).

L'article 82 permet à un État membre, pour des raisons de santé humaine ou animale, de demander que des échantillons de chaque lot d'un MIV donné soient fournis à une autorité compétente pour contrôle par un OMCL avant leur mise sur le marché. Il établit, en outre, les conditions d'application d'un programme d'essais restreint. La procédure ainsi instituée est appelée « libération officielle des lots par une autorité de contrôle » (OCABR).

Elle consiste à contrôler des échantillons et à examiner le protocole de contrôle des lots du fabricant, afin d'en confirmer la conformité à l'AMM. Les résultats de contrôle doivent être reconnus par les autres autorités compétentes exigeant une OCABR pour le produit concerné. La liste des produits éligibles aux contrôles OCABR est régulièrement revue par les membres du réseau.

Conformément à l'article 81 de la directive, les MIV non éligibles à l'OCABR peuvent être contrôlés par vérification documentaire du protocole de contrôle des lots du fabricant, selon une procédure appelée « OBPR » (pour « *Official Batch Protocol Review* », évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots).

Dans les deux cas, les lots conformes reçoivent un Certificat OCABR ou OBPR européen, valable dans l'UE/EEE et en Suisse et largement reconnu ailleurs comme un gage de qualité.

Un certain nombre de *guidelines* – produits et procédures administratives – ont été élaborés au sein du réseau par des OMCL spécialisés, en étroite collaboration avec la Commission européenne, son Comité pharmaceutique vétérinaire et l'industrie.

Le réseau constitue une plateforme efficace d'échange d'informations et de partage des travaux via des mécanismes tels que la tenue régulière de réunions et l'échange de données par voie électronique.

# Suivi pharmaceutique et lutte contre la contrefaçon des médicaments

## ACTIVITÉS LIÉES À LA QUALITÉ DES MÉDICAMENTS

### PRODUITS ET SUIVI PHARMACEUTIQUE

On estime, à l'échelle de la planète, que la moitié des médicaments prescrits ou délivrés le sont de manière inappropriée, et que la moitié des patients ne prennent pas leurs médicaments comme ils le devraient<sup>4</sup>. Or, les erreurs relatives à l'usage des médicaments, l'insuffisance de la documentation disponible sur leur mode de prescription, d'utilisation et de délivrance, ainsi que le manque de communication ont une forte incidence sur la mortalité et la morbidité. Les ressources considérables consacrées au développement et au contrôle réglementaire des médicaments ne constituent un investissement raisonnable que si le médicament proposé est utilisé de manière adéquate et si l'information requise à cet effet est accessible à tous.

Le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) supervise les travaux de trois comités d'experts travaillant dans trois domaines principaux.

**1. Classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance.** En Europe, la classification des médicaments selon qu'ils sont soumis ou non à prescription médicale reste de la compétence de chaque pays. Le Comité d'Experts chargé de la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance (CD-P-PH/PHO) émet des recommandations de classification, dont les révisions annuelles sont publiées sur le site internet de l'EDQM<sup>5</sup>. Ces recommandations ne concernent pas uniquement les médicaments autorisés dans l'UE, et la base de données Melclass<sup>6</sup>, également accessible via le site de l'EDQM dresse l'état de la classification des

médicaments dans les États membres du Conseil de l'Europe. En janvier 2016, Melclass contenait des recommandations concernant environ 2600 substances.

**2. Établissement de normes en matière de pratique et de suivi pharmaceutiques.** Les autorités publiques, ainsi que les fabricants et les distributeurs, consacrent des ressources considérables à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité des médicaments. Le bon usage d'un médicament est cependant tout aussi important que la qualité du produit pour qu'un traitement médicamenteux donne un résultat optimal. Le «suivi pharmaceutique» s'entend à la fois comme un concept qualité et une méthode de travail visant à la délivrance responsable d'un traitement pharmaceutique dans le but d'obtenir des résultats précis qui améliorent la qualité de vie du patient.

- ▶ Le Comité d'experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC) développe des indicateurs scientifiques permettant de mesurer la qualité du suivi pharmaceutique en Europe. Ces indicateurs présentent une utilité concrète pour les décideurs et les associations professionnelles.
- ▶ Les textes régissant les médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient diffèrent selon les pays d'Europe. Or, la préparation de médicaments en pharmacie est un élément clé de la pratique pharmaceutique, qui fournit un service thérapeutique précieux et fait partie intégrante des systèmes de santé modernes. Pour pallier cette absence d'harmonisation, le CD-P-PH/PC travaille à l'élaboration de textes juridiques et de bonnes pratiques dans ce domaine.
- ▶ Il existe en Europe une demande croissante d'accès à des thérapies traditionnelles étrangères, telles que la médecine traditionnelle chinoise. Afin d'aider à sécuriser les pratiques, le CD-P-PH/PC a préparé, en 2012, des cursus de formation types pour les thérapeutes et professionnels de santé en Europe, ainsi que des propositions pour une information équilibrée du grand public.

4. OMS, *The World Medicines Situation 2011* (en anglais).

5. Pour la mise à jour 2015, voir la révision des annexes de la Résolution ResAP(2007)<sup>1</sup> sur la classification des médicaments (édition 2015), à l'adresse: <https://go.edqm.eu/PHOfr>.

6. Voir <https://melclass.edqm.eu>

## LE SUIVI PHARMACEUTIQUE ET LA LUTTE CONTRE LA CONTREFAÇON EN BREF

- ▶ Établir des politiques communes en rapport avec le **bon usage des médicaments et la prévention de la contrefaçon et des infractions similaires**
- ▶ **2600 substances** publiées dans la base de données Melclass sur la classification des médicaments, qu'héberge l'EDQM (<https://melclass.edqm.eu>)
- ▶ **La Convention MEDICRIME**, en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2016, criminalise la contrefaçon de produits médicaux

**3. Prévention et gestion des risques associés à la contrefaçon des produits médicaux et aux infractions similaires.** Les médicaments contrefaits représentent une menace sanitaire de plus en plus pesante en Europe. Ils peuvent contenir des ingrédients de mauvaise qualité, incorrects ou mal dosés, être délibérément et frauduleusement étiquetés ou se présenter dans un emballage contrefait.

- ▶ Pour la lutte anticontrefaçon, le Conseil de l'Europe et l'EDQM ont adopté une stratégie à plusieurs niveaux couvrant différents aspects : mesures législatives de lutte contre le crime pharmaceutique (par le biais de la Convention MEDICRIME<sup>7</sup>) ; campagnes de sensibilisation contre les pharmacies en ligne illégales ; formations multisectorielles destinées aux responsables des entités concernées dans les États membres et observateurs et renforcement des activités de contrôle par l'intermédiaire, par exemple, du réseau OMCL. Cette stratégie prévoit également la réalisation d'évaluations de conformité des outils de sérialisation de masse, pour aider les États membres dans l'exercice de leurs responsabilités de surveillance en vertu de la Directive 2011/62/UE sur les médicaments falsifiés (acte délégué) afin que les médicaments falsifiés ne puissent pas parvenir aux patients.
- ▶ La Convention MEDICRIME est le premier traité international à ériger en crime la contrefaçon de produits médicaux et les infractions similaires, en vue de protéger la santé publique. Entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2016, elle a été signée par 18 pays et ratifiée par 8 autres pays (données de septembre 2016). Dans le cadre de leur stratégie globale de lutte anticontrefaçon, le Conseil de l'Europe et l'EDQM apportent, au niveau international, leur soutien à la mise en œuvre de la Convention MEDICRIME, en mettant l'accent sur la prévention, la coopération interdisciplinaire

et l'application de mesures répressives. L'EDQM travaille également à améliorer le savoir-faire des responsables nationaux dans la mise en œuvre des dispositions et bonnes pratiques préconisées par la Convention MEDICRIME. À cette fin, le Comité d'Experts sur la minimisation des risques pour la santé publique posés par la contrefaçon de médicaments et la criminalité connexe (CD-P-PH/CMED) a coorganisé avec des autorités nationales plusieurs sessions de formation à l'échelle régionale.

- ▶ La directive sur les médicaments falsifiés (DMF) et les actes délégués visent à empêcher que les médicaments falsifiés pénètrent dans la chaîne légale de distribution. À compter de 2018, un Identifiant Unique de Médicament (code-barres 2D) devra être placé sur l'emballage des médicaments à usage humain. Cet identifiant garantira la traçabilité des médicaments et leur authenticité. L'EDQM participera à l'organisation d'évaluations périodiques de la conformité de l'EMVS (système européen de vérification des médicaments), qui permettront de garantir la conformité à la norme. Ces audits constitueront une aide précieuse pour les États membres, dans l'exercice des responsabilités de surveillance qui leur reviendront à l'avenir en vertu de l'acte délégué sur l'Identifiant Unique de Médicament<sup>8</sup>.



© Marc Bonodot

7. *Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique* : <https://www.edqm.eu/fr/convention-medicrime-1470.html>

8. Voir <https://go.edqm.eu/2016161regl>

# Transfusion, transplantation, cosmétiques et matériaux pour contact alimentaire

## ACTIVITÉS LIÉES À LA PROTECTION DE LA SANTÉ DES PATIENTS ET DES CONSOMMATEURS

### TRANSFUSION SANGUINE

■ Au Conseil de l'Europe, les travaux dans le domaine de la transfusion sanguine ont démarré dans les années 1950 et sont, depuis lors, fondés sur certains principes directeurs :

- ▶ la promotion des dons volontaires et non rémunérés (non-commercialisation des substances d'origine humaine) ;
- ▶ l'assistance mutuelle entre États membres (par exemple, échange de réactifs de typage sanguin et accès aux dons de sang de groupes rares) ;
- ▶ protection de la santé des donneurs et des receveurs de sang.

■ Sur la base de ces principes fondamentaux, l'EDQM continue d'axer ses travaux sur l'étude des aspects éthiques, juridiques et organisationnels de la transfusion sanguine afin d'assurer la qualité, d'accroître l'offre de sang, d'éviter le gaspillage, d'assurer une utilisation optimale du sang et des produits du sang, et d'analyser le possible impact éthique et organisationnel des nouveaux développements scientifiques.

■ Ces travaux incombent au Comité européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS), qui aide également les États membres du Conseil de l'Europe à améliorer leurs services de transfusion sanguine, assure le transfert et le développement des connaissances et expertises via des formations et mises en réseau, observe l'évolution des pratiques en Europe et évalue les risques épidémiologiques, en particulier les risques liés à l'émergence de nouveaux agents infectieux transmissibles par transfusion.

■ Le CD-P-TS supervise les travaux d'un certain nombre de projets individuels, notamment la Base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares, le programme d'essais d'aptitude dans le domaine du sang (B-PTS) et le programme de Management de la Qualité du Sang (B-QM), ainsi que différents groupes de travail, dont l'un est consacré à la gestion de l'approvisionnement en plasma et l'autre au « *Guide for the Preparation,*

*Use and Quality Assurance of Blood Components* » (communément appelé « Guide Sang »). Ces projets participent à l'atteinte des objectifs du CD-P-TS : définir des normes relatives à la qualité et à la sécurité de la collecte, de la conservation, de la distribution et de l'utilisation du sang et des composants sanguins et promouvoir leur mise en application ; proposer des normes d'éthique, de sécurité et de qualité relatives aux pratiques professionnelles ; proposer des spécifications pour les composants sanguins.

■ Une Base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares, opérationnelle depuis janvier 2016, a été créée pour faciliter les échanges d'informations et l'accès aux unités de sang congelé de groupes rares au sein de l'Europe<sup>9</sup>.

■ Composé de 65 experts de 35 États membres du Conseil de l'Europe et de 10 pays observateurs, aux côtés de la Commission européenne et de l'OMS, le CD-P-TS se réunit au moins une fois par an pour définir son programme de travail. Ce dernier inclut l'élaboration des résolutions du Conseil de l'Europe sur la collecte, le contrôle et l'utilisation du sang et de ses composants<sup>10</sup>, ainsi que la compilation de rapports annuels et d'analyses des tendances produits par les États membres du Conseil de l'Europe<sup>11</sup>.

■ Publié tous les deux ans, le Guide Sang compte parmi les accomplissements majeurs du CD-P-TS. Il est rédigé par un groupe de travail comprenant des experts venus d'Europe, d'Australie, de Nouvelle-Zélande et des États-Unis. Cette collaboration intergouvernementale permet de promouvoir des normes communes en matière de qualité et de sécurité de la transfusion en Europe et jusqu'en Australie et en Nouvelle-Zélande, où certaines des exigences de qualité et de sécurité stipulées dans le guide sont d'application obligatoire.

9. Voir <https://rarebloods.edqm.eu/>

10. Voir <https://go.edqm.eu/TSrec>

11. <https://www.edqm.eu/fr/Transfusion-sanguine-rapports-70.html>

- ▶ 65 experts, originaires de 35 États membres et de 10 pays observateurs, plus la Commission européenne et de l'OMS, contribuent aux travaux
- ▶ 18<sup>e</sup> édition du « *Guide for the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components* » (communément appelé « Guide Sang ») publiée en 2015
- ▶ Des enquêtes annuelles sur la collecte, le contrôle et l'utilisation du sang
- ▶ Soutien à la mise en œuvre d'un système de management de la qualité dans les établissements du sang
- ▶ Coordination et gestion d'un programme d'essais d'aptitude dans le domaine du sang

■ L'EDQM a le statut d'observateur auprès du conseil d'administration de la Société internationale de transfusion sanguine (SITS). Elle est également membre de deux groupes de travail de la SITS, chargés respectivement du management de la qualité et de la déontologie. Il existe en outre une coopération interinstitutionnelle avec la Commission européenne dans le domaine de la transfusion sanguine.

### LE PROGRAMME D'ESSAIS D'APTITUDE DANS LE DOMAINE DU SANG

■ L'objectif du programme d'essais d'aptitude dans le domaine du sang (B-PTS) est d'évaluer, de l'extérieur, la performance des laboratoires pour les tests de dépistage utilisés pour la qualification des dons individuels. Les essais d'aptitude (PTS) constituent une composante importante de la mise en place d'un système de management de la qualité efficace, ainsi que de la mesure des capacités de contrôle des laboratoires des établissements du sang.

■ Depuis 2010, 24 études (en avril 2016) ont été organisées dans le domaine des techniques

d'amplification des acides nucléiques, de la sérologie et de l'immunohématologie. En 2015, en moyenne, 53 laboratoires ont participé à chaque étude B-PTS, couvrant 31 pays du Conseil de l'Europe et de l'UE.

### PROGRAMME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ DU SANG

■ Le programme de Management de la Qualité du Sang (B-QM), lancé en 2012 dans le cadre d'une phase pilote, vise à aider les établissements du sang européens à développer, mettre en place et améliorer leurs systèmes de management de la qualité (SMQ).

■ Il comprend des visites de formation, des audits mutuels conjoints, des visites mutuelles conjointes et des formations destinées aux établissements du sang. Cette initiative conjointe doit à terme conduire à l'harmonisation des politiques de management de la qualité dans tous les établissements en Europe, et renforcer les bases de la confiance réciproque entre pays européens dans le contexte de l'échange de composants sanguins, en particulier pour l'approvisionnement en plasma utilisé pour la production de produits dérivés du sang.



## LA TRANSPLANTATION D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES EN BREF

- ▶ 91 experts, représentant 54 pays/organisations (dont la Commission européenne et l'OMS), contribuent aux travaux
- ▶ 2<sup>e</sup> édition du « *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* » (Guide Tissus & cellules) publiée en 2015 ; 6<sup>e</sup> édition du « *Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation* » (Guide Organes) publiée en 2016
- ▶ Publication régulière de *Newsletter Transplant*
- ▶ Participation à l'élaboration d'instruments juridiques, tels que des *conventions, recommandations et résolutions*
- ▶ Publication de brochures à destination du grand public, par exemple *La conservation de sang ombilical - Guide à l'usage des parents et Exercise your way to better post-transplant health* (en anglais uniquement)

### ACTIVITÉS LIÉES À LA PROTECTION DE LA SANTÉ DES PATIENTS ET DES CONSOMMATEURS

#### TRANSPLANTATION D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES

Les travaux du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules ont commencé en 1987. Les activités de l'EDQM dans ce domaine sont guidées par les principes fondamentaux que sont le respect des droits de l'homme, la dignité de l'être humain et la protection des donneurs et des receveurs. Assurer cette protection implique d'améliorer et de promouvoir des normes exigeantes en matière de qualité et de sécurité, afin de protéger non seulement le donneur et le receveur, mais aussi le greffon lui-même, ressource rare et précieuse.

L'EDQM travaille à défendre ces principes majeurs en élaborant des *guidelines* sur des normes d'éthique, de qualité et de sécurité et sur leur application, en collaboration avec l'UE, l'OMS et d'autres organisations internationales. La non-commercialisation des produits d'origine humaine est un principe majeur dans ce domaine et la lutte contre le trafic d'organes s'est, par conséquent, imposée comme l'une des priorités de l'EDQM.



Le Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) est chargé de ces activités. Il promeut activement le principe de non-commercialisation du don d'organes (dons anonymes, volontaires et non rémunérés), la lutte contre le trafic d'organes et la mise en œuvre de normes d'éthique, de qualité et de sécurité dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules. Ses missions comprennent la collecte de données au niveau international et la surveillance des pratiques au niveau européen, le transfert de connaissances et de compétences entre organisations et experts via la formation et la mise en réseau, la préparation d'études et de recommandations, ainsi que l'élaboration de *guidelines* à destination des professionnels de santé et du grand public.

Le CD-P-TO, en outre, conduit des travaux réguliers sur les publications suivantes :

- ▶ *Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation* (Guide Organes) (en anglais uniquement). Ce guide traite des différents aspects du don d'organes et du processus de transplantation – de l'évaluation du risque à la transmission de maladies – et présente une compilation d'informations permettant d'apporter aux professionnels de la transplantation une vue d'ensemble des progrès les plus récents dans le domaine ;
- ▶ *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* (Guide Tissus & Cellules) (en anglais uniquement). Il fournit des informations et des conseils de qualité à tous les professionnels concernés par le don, la conservation, la transplantation et d'autres applications cliniques des tissus et des cellules, ainsi qu'aux professionnels concernés par l'inspection des établissements de tissus. Ce guide permet d'optimiser la qualité de ces procédures complexes et de réduire les risques qui y sont associés, afin de contribuer à l'amélioration du taux de réussite des implantations cliniques de cellules et tissus humains ;



## LA PROTECTION DE LA SANTÉ DES CONSOMMATEURS EN BREF

- ▶ Établir des politiques communes relatives à la **qualité et à l'innocuité des cosmétiques et des matériaux pour contact alimentaire**
- ▶ Plus de **250 experts de 34 États membres de la Ph. Eur.** et de **4 pays observateurs**
- ▶ Un réseau de plus de **35 laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL)** dans **21 États membres** (dont 18 États membres de l'UE) impliqués dans la surveillance du marché des cosmétiques

- ▶ **Newsletter Transplant:** Cette publication compile annuellement des chiffres relatifs au don et la transplantation d'organes à l'échelle internationale.

■ Le CD-P-TO élabore également des résolutions et recommandations dans le domaine des organes, des tissus et des cellules. Ces textes ont un impact profond sur les législations nationales, le cadre éthique, les pratiques professionnelles et les plans stratégiques sur les aspects organisationnels du don et de la transplantation<sup>12</sup>.

■ D'autres brochures, notamment *La conservation de sang de cordon ombilical - Guide à l'usage des parents et Exercise your way to better post-transplant health* (disponible en anglais uniquement), visent à informer le grand public.

■ Dans le cadre de ses efforts en faveur de la non-commercialisation du don d'organes et de la lutte contre le trafic d'organes, le CD-P-TO, en collaboration avec le Comité européen pour les problèmes criminels et le Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe, a participé à l'élaboration d'une nouvelle Convention du Conseil de l'Europe contre le trafic d'organes humains, adoptée en 2014 et ouverte à la signature en 2015.

■ Pour sensibiliser l'opinion publique au don d'organes, le Conseil de l'Europe organise, en collaboration avec un pays d'accueil, une Journée européenne du don d'organes et de la greffe. L'idée de cette journée est d'aider chaque année un État membre différent à informer et provoquer le débat dans l'opinion publique sur les thèmes du don et de la greffe d'organes, dans leur contexte juridique et médical, afin d'amener chacun à définir sa position sur le don d'organes et de tissus et à la faire connaître à ses proches.

### LA PROTECTION DE LA SANTÉ DES CONSOMMATEURS

■ La santé publique et la sécurité alimentaire étaient déjà inscrites dans les objectifs du Conseil de l'Europe en 1959. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2009,

l'EDQM a intégré à ses activités le renforcement de la protection de la santé des consommateurs en Europe, et la définition de politiques communes relatives à la qualité et à l'innocuité des cosmétiques et des matériaux pour contact alimentaire.

■ Le Comité de protection de la santé des consommateurs (CD-P-SC), composé de représentants de ministères nationaux de la Santé, assure la gestion du programme de travail. En 2016, plus de 250 experts de 34 États membres de la Ph. Eur. et de quatre pays observateurs en ont suivi les travaux ou y ont contribué activement. Le CD-P-SC assure également la gestion de deux groupes d'experts subordonnés, le Comité d'Experts sur les matériaux pour contact alimentaire (P-SC-EMB) et le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques (P-SC-COS), qui examinent les questions de santé et préparent des rapports et recommandations sur les politiques et pratiques en vigueur et les possibilités d'amélioration.

■ Ces comités coopèrent étroitement avec leurs homologues d'autres institutions, notamment la Commission européenne, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et le Centre commun de recherche (CCR). Ils travaillent également en liaison avec les fabricants et les associations professionnelles européennes des secteurs concernés, qui peuvent participer aux groupes de travail *ad hoc* ou être, le cas échéant, consultés sur de nouvelles exigences durant le processus d'élaboration des textes.

■ Des *guidelines* relatifs aux ingrédients d'origine naturelle ou synthétique employés sont publiés en réponse aux risques sanitaires que peuvent poser les substances ayant une action pharmacologique ou toxique. Ces travaux visent à soutenir ceux des autorités nationales et des professionnels concernés en matière de santé et de sécurité.

■ Le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté, en mars 2012, une nouvelle Résolution relative aux critères de sécurité des produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants. Il y est stipulé que les produits cosmétiques doivent être sans danger pour la santé des jeunes enfants et ne contenir que des ingrédients non toxiques; il convient donc par exemple d'exclure les substances

12. Voir <https://go.edqm.eu/TOrec>

## ACTIVITÉS LIÉES À LA PROTECTION DE LA SANTÉ DES PATIENTS ET DES CONSOMMATEURS

fortement allergènes et les perturbateurs endocriniens, et de n'utiliser les conservateurs qu'aux concentrations minimales efficaces. Par ailleurs, pour orienter et soutenir les professionnels du secteur, une publication intitulée *Safe Cosmetics for Young Children – A published Guide for Manufacturers and Safety Assessors* (2012, 1<sup>re</sup> édition, en anglais) fournit des recommandations détaillées pour l'évaluation du risque associé aux crèmes et laits corporels pour bébés.

■ Un réseau des Laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL) a été créé en 2010 pour partager les travaux relatifs à la surveillance du marché des cosmétiques en renforçant la collaboration interlaboratoires et la mutualisation des ressources dont disposent les autorités de surveillance du marché. Ce réseau est ouvert à l'ensemble des États membres de la Ph. Eur., ainsi qu'aux observateurs. Plus de 35 OCCL, dont des laboratoires de 18 États membres de l'UE, participent à ses activités régulières. Plusieurs laboratoires de contrôle asiatiques prennent également part au programme de travail.

■ Les activités du réseau comprennent la conduite d'études de surveillance du marché, le développement analytique, la réalisation d'essais

d'aptitude et l'établissement de systèmes harmonisés de management de la qualité. La priorité est donnée au contrôle des produits susceptibles de présenter un risque pour la santé des consommateurs, du fait de la présence de substances interdites ou soumises à restriction (selon la législation de l'UE), ou de métaux à l'état de traces. Le réseau publie, par ailleurs, des méthodes d'essais sur la base d'études interlaboratoires afin de confirmer que ces méthodes sont appropriées.

■ En juin 2013, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté une *Résolution relative aux métaux et alliages constitutifs des matériaux ou objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires* (par exemple, papier aluminium, ustensiles de cuisine et machines à café). Cette résolution est complétée par un Guide technique contenant des lignes directrices destinées à faciliter sa mise en œuvre pratique ; celles-ci sont définies par consensus entre autorités nationales, fabricants et laboratoires de contrôle (privés et publics). Le Guide technique définit des exigences relatives à la qualité des matériaux non couverts par les réglementations de l'UE et précise, par exemple, des limites à ne pas dépasser pour le transfert d'ions métalliques vers des aliments (« limites de libération spécifique »).



## COMMENT CONTACTER L'EDQM?

Information et commandes via internet:

**[www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)**

and

**<https://store.edqm.eu>**

...

Les questions doivent être soumises par l'intermédiaire du HelpDesk, qui est accessible sur le site Internet de l'EDQM:

**[www.edqm.eu/hd](http://www.edqm.eu/hd)**

...

**Tél :** +33 (0)3 88 41 30 30

**Fax :** +33 (0)3 88 41 27 71

...

### **Adresse postale**

Direction Européenne  
de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (EDQM)  
Conseil de l'Europe  
7 allée Kastner, CS30026  
F-67081 Strasbourg (France)



©EDQM, Council of Europe. All rights reserved. Ref: PRDD-16

FRA

[www.coe.int](http://www.coe.int)

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Il comprend 47 États membres, dont les 28 membres de l'Union européenne. Tous les États membres du Conseil de l'Europe ont signé la Convention européenne des droits de l'homme, un traité visant à protéger les droits de l'homme, la démocratie et l'État de droit. La Cour européenne des droits de l'homme contrôle la mise en œuvre de la Convention dans les États membres

