

Une rubrique originale de Semper Luxembourg
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments
Sous la Direction du Dr Anna Chioti



Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

Dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments par les firmes titulaires, les autorités compétentes exigent le dépôt de dossiers constitués de plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation. Ces parties sont essentiellement consacrées aux données de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Qualité

Aspects liés à la fabrication industrielle du médicament: principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

Sécurité

Etudes conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament: pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.

Efficacité

Ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et/ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

Gros plan sur la qualité

Pour garantir la qualité des médicaments, les autorités se basent sur un cadre réglementaire qui s'appuie sur les GMP (*Good Manufacturing Practices*) et sur les modèles ISO de systèmes de management de la qualité. Le référentiel ICH Q10 élargit ainsi la portée des GMP et fournit un modèle harmonisé de système qualité pharmaceutique ou PQS pour **Pharmaceutical Quality System** dont la portée est globale sur tout le cycle de vie du médicament.

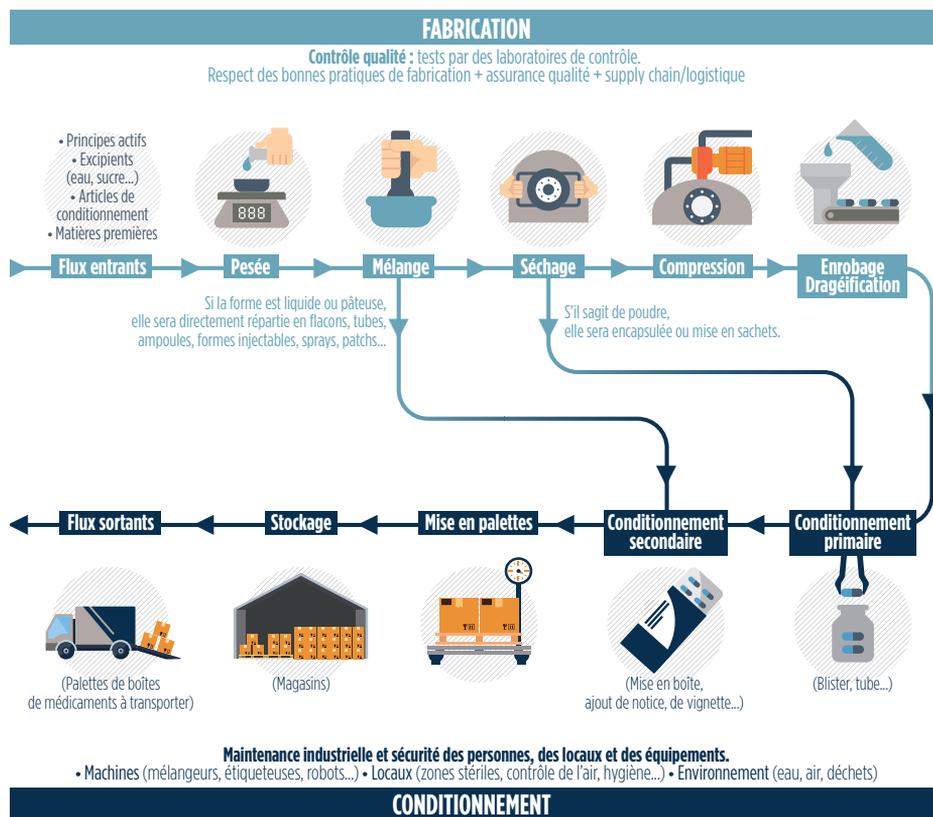
La fonction d'assurance qualité est essentielle pour garantir la mise sur le marché de produits efficaces et sûrs. Le laboratoire d'analyse de contrôle de la qualité est la dernière étape d'une longue série de processus auxquels participent de nombreuses personnes de divers services pour assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques.

Produire des produits de qualité nécessite non seulement un bon laboratoire d'essais, mais une organisation habilitée à identifier les problèmes et à développer des solutions innovantes.

Les tests analytiques sont l'un des moyens les plus intéressants pour les scientifiques de participer au processus de qualité en fournissant des données réelles sur l'identité, le contenu et la pureté des produits pharmaceutiques. Une variété de techniques analytiques sont utilisées qui vont d'un test très simple tel que le test de taille à des séparations chromatographiques complexes.

Pour comprendre la qualité des médicaments, il faut en connaître le processus de fabrication. La figure ci-contre illustre ces étapes ainsi que celles liées au conditionnement.

La multiplicité des étapes est source de variabilité dans la qualité des mé-



dicaments et celles-ci nécessitent des contrôles adaptés. La figure ci-dessous illustre les facteurs que le fabricant doit pouvoir avoir sous contrôle afin de produire un médicament de qualité.

A propos du référentiel ICH

L'ICH - *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain.

Il a pour objectif de développer des règles communes au niveau de trois régions dans le monde, à savoir l'Union Européenne, le Japon et les États-Unis d'Amérique.

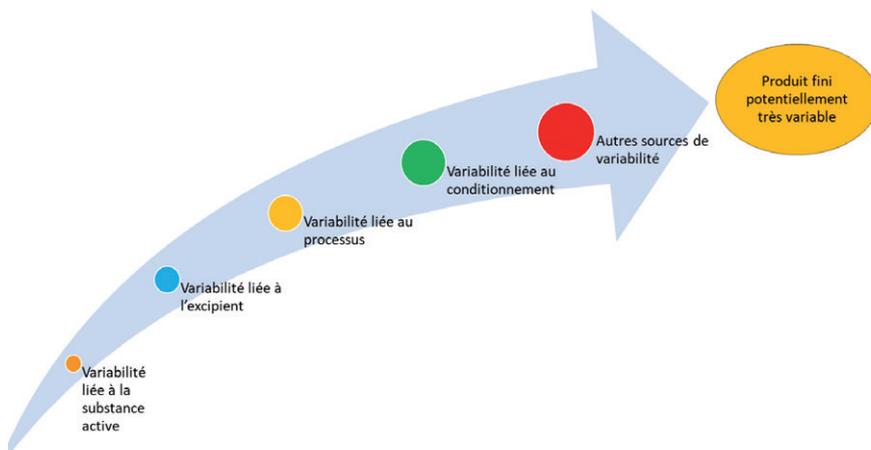
Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant rang

d'observateurs comme les pays de l'Association Européenne de Libre Echange (l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse), le Canada et l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'ICH est née lors d'une conférence en Avril 1990, organisé par l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques), à Bruxelles.

Les représentants des organismes de réglementation et les associations industrielles de l'Europe, le Japon et les États-Unis (zones majeures de développement de nouveaux produits) se sont rencontrés pour établir les termes de référence de l'ICH, dont les thèmes retenus pour l'harmonisation sont divisés en 4 catégories:

- Qualité, relatif aux principes actifs et aux produits finis.
- Sécurité, relatif aux études précliniques in-vitro et in-vivo.



- Efficacité, relatif aux études cliniques sur l'Homme.
- Multidisciplinaire, où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans le développement de guides qui ne sont pas relatifs à une des catégories précédentes.

Depuis, le 23 octobre 2015, après 25 ans en tant que Conférence internationale sur l'harmonisation, le Conseil a été officiellement créé. L'ICH réformé vise à se transformer en une initiative véritablement mondiale soutenue par une structure de gouvernance solide et transparente.

L'ICH parvient à l'harmonisation en développant des lignes directrices et des exigences techniques pour le développement, l'approbation et la surveillance de la sécurité des médicaments impliquant des experts de la réglementation et de l'industrie. Les membres de la réglementation de l'ICH adoptent les lignes directrices et sont censés les mettre en œuvre.

Les objectifs et les activités de l'ICH sont similaires à ceux de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage vétérinaire (VICH).

Les réalisations d'harmonisation dans le domaine de la qualité comprennent

des étapes clés telles que la conduite d'études de stabilité, la définition de seuils pertinents pour les tests d'impuretés et une approche plus flexible de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF ou GMP en anglais).

La liste complète des guidances compte 14 thématiques qui sont reprises sur le site de l'ICH (<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>).

A propos des BPF ou GMP (Good Manufacturing Practices)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou GMP décrivent la norme minimale qu'un fabricant de médicaments doit respecter dans ses processus de production. L'Agence européenne des médicaments (EMA) coordonne les inspections pour vérifier le respect de ces normes et joue un rôle clé dans l'harmonisation des activités GMP au niveau de l'Union européenne (UE).

Tout fabricant de médicaments destinés au marché de l'UE, où qu'il se

trouve dans le monde, doit se conformer aux GMP qui exigent que les médicaments:

- soient de haute qualité constante;
- soient adaptés à l'usage auquel ils sont destinés;
- répondent aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique.

L'EMA a un rôle de coordination pour les inspections des GMP des sites de fabrication de médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché dans l'UE est soumise via la procédure centralisée ou dans le cadre d'une procédure de saisine. L'EMA joue également un rôle clé dans la coordination et l'harmonisation des activités GMP au niveau de l'UE, notamment en:

- coordonnant la préparation de nouvelles orientations révisées sur les GMP;
- assurant une interprétation commune des exigences de l'UE en matière de GMP et des problèmes techniques connexes;
- élaborant des procédures à l'échelle de l'UE sur les inspections GMP et les activités connexes;
- facilitant la coopération entre les États membres pour les inspections des fabricants dans les pays tiers.

Trois instruments juridiques définissent les **principes et les lignes directrices des BPF/GMP** dans l'UE:

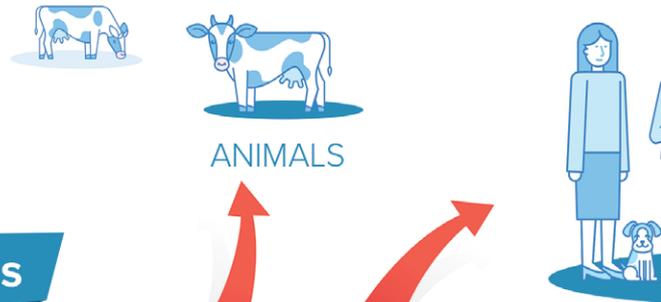
- Le Règlement n° 1252/2014 et la Directive 2003/94/CE, applicables aux substances actives et aux médicaments à usage humain;
- La Directive 91/412/CEE relative aux médicaments à usage vétérinaire.

En outre, la directive 2001/83/CE et la directive 2001/82/CE contiennent des

«La fonction d'assurance qualité est essentielle pour garantir la mise sur le marché de produits efficaces et sûrs.»
Dr Anna Chiotti

WHO BENEFITS FROM THE WORK OF THE OMCLs?

Supporting European authorities in protecting the health of European patients and consumers across the entire product chain.



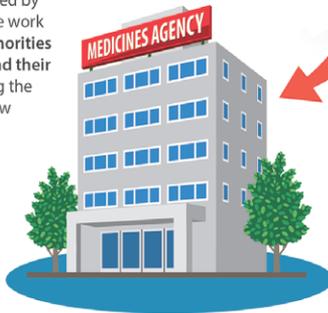
ANIMALS



PRE-AUTHORISATION OF NEW MEDICINES ON THE MARKET

FOR NEW MEDICINES:

The scientific analysis provided by the laboratories supports the work of **National Competent Authorities** (the medicines agencies) and their **quality assessors** in verifying the authorisation dossier of a new medicinal product.



FOR SENSITIVE PRODUCTS OF INTEREST TO PUBLIC HEALTH:

On certain products, the **Official Control Authority Batch Release (OCABR) Network** (a specific group of the OMCLs) provides the scientific analysis to support **National Competent Authorities** (the medicines agencies) and the **Pharmaceutical industry** in ensuring that each individual batch of sensitive products is fit for use.



INSPECTORS MONITORING MEDICINES ALREADY ON THE MARKET

MEDICINES ALREADY ON THE MARKET (in the legal distribution chain): post-marketing surveillance testing.

The OMCLs' scientific analysis supports the work of the inspectorates or pharmacovigilance groups of **National Competent Authorities** (medicines agencies).

SOLID SCIENTIFIC EXPERTISE FOR MINISTRIES, POLICE, CUSTOMS AND COMPETENT AUTHORITIES AT NATIONAL LEVEL.

dispositions connexes. Les lignes directrices de l'UE sur les GMP fournissent une interprétation de ces principes et lignes directrices, et sont complétées par une série d'annexes qui modifient ou augmentent les lignes directrices détaillées pour certains types de produits, ou fournissent des orientations plus spécifiques sur un sujet particulier.

L'ensemble de ces documents est compilé dans **EudraLex Volume 4**, accessible ici: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

L'EDQM, un acteur central de la qualité des médicaments au niveau européen

L'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille avec la Direction européenne de la qualité des médicaments et des soins de santé (EDQM), une direction du Conseil de l'Europe.

L'EDQM tire ses origines et ses statuts d'un traité européen favorisant l'élaboration d'une pharmacopée com-

mune en Europe. L'EMA et l'EDQM coopèrent sur des questions visant à garantir la qualité des médicaments et la protection de la santé publique.

L'EDQM est une organisation qui protège la santé publique en permettant le développement, en soutenant la mise en œuvre et en surveillant l'application des normes de qualité pour les médicaments et leur utilisation en toute sécurité. Ces normes sont reconnues comme une référence scientifique dans le monde entier.



PATIENTS



CUSTOMS



POLICE

FALSIFIED MEDICINES
(in the legal or illegal distribution chain):

The OMCLs support enforcement groups within National Competent Authorities (medicines agencies), as well as police, customs, courts, but also inspectorates tasked with controlling food and cosmetics.

La **Pharmacopée européenne** constitue une référence juridique et scientifique pour le contrôle de la qualité des médicaments. Il compte 39 États membres dont le Luxembourg et 28 observateurs dont 5 sont des pays européens et 23 sont des pays non européens. La *Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)* et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sont également des observateurs.

Tous les producteurs de médicaments et de substances à usage pharmaceutique doivent appliquer ces normes de

qualité afin de commercialiser leurs produits dans les États signataires de la Convention. Cela signifie que les entreprises doivent respecter ces normes lorsqu'elles postulent à l'EMA et inclure une référence aux monographies dans la partie qualité de leurs demandes.

L'EDQM élabore également des orientations et des normes dans des domaines tels que la transfusion sanguine, la transplantation d'organes et les problèmes de santé des consommateurs.

Aujourd'hui, la législation pharmaceutique de l'UE fait directement référence à la Pharmacopée européenne et à d'autres activités relevant de la responsabilité de l'EDQM, telles que la certification de l'aptitude aux monographies de la Pharmacopée européenne et la coordination du **réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL pour Official Medicines Control Laboratories)**. Cela démontre l'étroite coopération entre ces organisations européennes dans le domaine de la protection de la santé publique.

À propos des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

Les OMCL aident les autorités réglementaires à contrôler la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire présents sur le marché. Indépendants des fabricants et, par conséquent, libres de tout conflit d'intérêts, les OMCL contrôlent ces médicaments, selon l'activité, sur le territoire des:

- États signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne et des États observateurs impliqués dans les activités générales du réseau,
- États membres de l'Union européenne (UE) et de l'Espace écono-

mique européen (EEE), ainsi que de la Suisse, le cas échéant.

Pour les études planifiées de surveillance du marché, il est devenu pratique courante au sein des OMCL du réseau d'adopter une approche fondée sur les risques pour choisir les produits à étudier.

Le contrôle de la qualité des médicaments au Luxembourg

Au Luxembourg, la surveillance du marché des médicaments et le contrôle de leur qualité est coordonnée par la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) qui travaille en étroite collaboration avec le PLATEAU TECHNIQUE DE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE ET DE CHIMIE PHARMACEUTIQUE du Laboratoire National de Santé (LNS).

La plateforme technique de toxicologie analytique – chimie pharmaceutique est attestée ISO17025 pour la partie contrôle des médicaments et fait partie des laboratoires OMCL (*Official Medicines Control Laboratories*) de l'EDQM.

Ainsi, chaque année, les équipes du Dr Anna Chioti à la DPM et du Dr sc. Serge Schneider au plateau technique du LNS définissent un plan de surveillance y incluant une liste de produits à contrôler. La sélection des échantillons à analyser se fait sur la base d'une analyse de risque et les tests se font soit directement au LNS, soit au sein d'un autre OMCL du réseau officiel de l'EDQM. Les critères de sélection peuvent inclure les risques identifiés et liés à la substance active, à la stabilité du produit, au processus de production, à la forme pharmaceutique et aux données des contrôles précédents, mais aussi aux potentiels risques pour les patients concernés, qu'ils soient humains ou animaux. ■