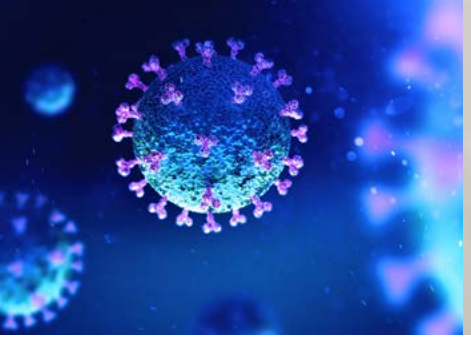
LES POINTS FORTS DE L'ANNÉE 2020



RAPPORT ANNUEL DE L'EDQM

edqm
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare | Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

LES POINTS FORTS DE L'ANNÉE 2020

RAPPORT ANNUEL DE L'EDQM

Direction européenne
de la qualité du médicament
& soins de santé (EDQM)

Conseil de l'Europe, EDQM

Édition anglaise :

Highlights of 2020 – EDQM annual report

Tous droits réservés. Toute demande de reproduction ou de traduction de tout ou partie de ce document (et notamment de toute figure ou de tout tableau) doit être adressée au HelpDesk de l'EDQM https://go.edqm.eu/HDpubli). La reproduction de courts extraits est autorisée, à condition qu'ils ne soient pas utilisés hors contexte, qu'ils ne donnent pas d'informations incomplètes et qu'ils n'induisent pas le lecteur en erreur, et pour autant que leur source soit dûment citée.

Toute correspondance relative à cette publication est à adresser à l'EDQM (https://go.edqm.eu/hdFR).

Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM)
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
https://go.edqm.eu/HDpubli

Photos © Conseil de l'Europe, Shutterstock.com

Mise en page et couverture : Service de production de documents et de publications (SPDP), Conseil de l'Europe

Cette publication a été revue et corrigée par l'EDQM.

Conseil de l'Europe
F-67075 Strasbourg Cedex
www.coe.int
© Conseil de l'Europe, juillet 2021
Imprimé par l'Imprimerie Deppen, Erstein

Table des matières

MESSAGE DE SUSANNE KEITEL, DIRECTRICE	**5**
INITIATIVES DE L'EDQM CONTRE LE COVID-19	**9**
QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS	**15**
LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE	16
LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE	25
LA CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PH. EUR.	28
LE RÉSEAU EUROPÉEN DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS	31
LA RÉPONSE DE L'EDQM À LA CONTAMINATION PAR LES NITROSAMINES	38
LES ACTIVITÉS ANTIFALSIFICATION	42
LES PRODUITS ET LE SUIVI PHARMACEUTIQUES	44
LE FORMULAIRE PÉDIATRIQUE EUROPÉEN	46
QUALITÉ ET SÉCURITÉ DES SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE	**49**
LA TRANSFUSION SANGUINE	50
LA TRANSPLANTATION ET LES AUTRES APPLICATIONS HUMAINES D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES	53
SANTÉ DES CONSOMMATEURS	**57**
LES COSMÉTIQUES	58
LES MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE	60
SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ	**63**
COOPÉRATION AVEC LES PARTENAIRES INTERNATIONAUX	**65**
2020 – UNE ANNÉE RICHE EN MANIFESTATIONS ET EN RENCONTRES	**69**
ANNEXES	**73**
LISTE DES COMITÉS ET ORGANES COORDONNÉS PAR L'EDQM	74
GLOSSAIRE	77

MESSAGE DE SUSANNE KEITEL, DIRECTRICE

L'**année 2020** restera inévitablement associée aux énormes défis que la pandémie de COVID-19 nous a imposés, dans tous les domaines. À l'avant-poste de la protection de la santé publique, l'EDQM a immédiatement déployé des plans de prévention des risques, pour toutes ses branches d'activité, afin de continuer à remplir sa mission, malgré de nécessaires restrictions en matière de déplacements, d'expéditions et de contacts interpersonnels. La première étape a consisté à faire en sorte que le personnel dévoué de l'EDQM puisse poursuivre ses tâches quotidiennes – depuis son domicile ou sur site, lorsque c'était nécessaire. Des structures de communication ont été mises en place, les procédures et processus indispensables ont été adaptés et l'organisation du travail, dans son ensemble, a été réformée afin de faire face à ce qui allait devenir une épreuve au long cours.

L'EDQM a assuré la continuité de ses **principales activités**, grâce à une série de mesures conçues pour permettre à la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») de respecter son programme de travail, de maintenir l'approvisionnement en étalons de référence, d'assurer le traitement des demandes de certificats de conformité (CEP) (nouveaux, révisés ou renouvelés) et de garantir le contrôle qualité des médicaments, notamment la procédure de libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR), et ce, par le biais du réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL).

Dans le domaine des **substances d'origine humaine**, l'EDQM, par l'intermédiaire de ses comités directeurs européens, a facilité les échanges d'informations et encouragé la coopération entre États membres et Autorités de santé afin de limiter les répercussions de la pandémie sur ce secteur. Il est rapidement devenu évident qu'il était important d'assurer un approvisionnement sûr et suffisant en tissus de donneurs décédés et de soutenir les programmes de don et de transplantation, tout comme il était nécessaire d'encourager des pratiques sûres au sein des établissements de tissus et de limiter les risques liés au SARS-CoV-2 pour les patients transplantés et pour le personnel soignant.

Afin de mieux coordonner **les efforts internationaux**, l'EDQM a renforcé ses relations avec ses parties intéressées et partenaires, ce qui s'est traduit par de fréquentes réunions en ligne avec les Autorités nationales de pharmacopée (ANP) des États membres de la Ph. Eur., les pharmacopées du monde et les associations industrielles.

Par ailleurs, l'EDQM a pris de **nombreuses initiatives** visant à soutenir les Autorités compétentes, les fabricants et développeurs de médicaments (notamment de vaccins) et les professionnels de santé et à contribuer à l'effort mondial plus vaste de lutte contre la maladie à coronavirus – en partageant ses connaissances, dans un esprit d'ouverture, et en offrant un accès gratuit aux normes, orientations et formations pertinentes.

Alors que de nombreux candidats-vaccins étaient toujours en développement, l'EDQM a posé les fondations d'une procédure OCABR efficace en publiant trois nouveaux *guidelines* énumérant les essais essentiels que les OMCL du réseau OCABR de l'Union européenne (UE) sont tenus de réaliser dans le cadre du **contrôle indépendant des lots de vaccins contre le COVID-19**. L'EDQM a également publié, dans le but d'aider les développeurs, des orientations relatives au contrôle des vaccins à vecteur viral recombinant. Elle leur a, par ailleurs, donné gratuitement accès à une sélection de textes de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) couvrant des vaccins qui détaillent les normes qualité qui s'y appliquent.

Une fois absorbé le choc initial lié aux mesures de confinement, l'EDQM s'est rapidement adaptée aux nouvelles conditions, s'est conformée aux restrictions sanitaires, en adoptant de nouvelles mesures, et a poursuivi son travail. Sans relâche, l'EDQM a continué d'organiser **manifestations et réunions en ligne** et avait, à la fin de l'année, organisé 43 webinaires, réunissant plus de 15 000 participants de plus d'une centaine de pays. Par ailleurs, le symposium « Meet the World Pharmacopoeias » a réuni plus de 200 participants, de plus de 40 pays.

La **Commission** et ses groupes d'experts et groupes de travail, avec le soutien des ANP et de l'EDQM, ont fait montre de leur engagement envers la protection de la santé publique en adaptant leurs méthodes de travail traditionnelles à la nouvelle situation. Grâce à leurs efforts, 29 nouvelles monographies et six nouveaux chapitres ont été adoptés, tandis que 250 textes ont fait l'objet de révisions pour refléter les progrès scientifiques et les évolutions réglementaires – objectif essentiel pour s'assurer de rester en phase avec les technologies de pointe et avec l'environnement réglementaire.

La croissance de la Ph. Eur. s'est poursuivie en 2020 : l'**Albanie** est officiellement devenue membre de la Ph. Eur. en février et le **Mexique** a obtenu le statut d'observateur en mai. Ceci confirme une fois de plus l'importance fondamentale de la Ph. Eur., non seulement à l'échelle du continent, mais également à l'échelle du globe.

Une **procédure accélérée** a été proposée pour l'évaluation des nouveaux CEP ou des CEP révisés couvrant les substances particulièrement importantes en cette période de pandémie.

La **contamination par des nitrosamines** de substances actives et de médicaments est restée une question épineuse et l'EDQM, en collaboration avec d'autres agences de sécurité des médicaments, a poursuivi, dans la mesure du possible, son projet visant à limiter la présence de ces impuretés. Deux ans après que le problème a été identifié pour la première fois, la stratégie globale – qui implique la réévaluation et la révision des CEP ; la révision des monographies de la Ph. Eur. applicables, pour y ajouter des limites de teneur en impuretés *N*-nitrosamines ; l'établissement d'étalons de référence, pour permettre des contrôles efficaces et la création de programmes d'échantillonnage et de contrôle coordonnés par les OMCL – commence à porter ses fruits. Lors de sa 168e session, en novembre 2020, la Commission a adopté un nouveau chapitre général sur l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines dans les substances actives. L'étape suivante verra la mise en application rapide des monographies de sartans révisées, dans l'objectif de les aligner avec la décision finale des autorités réglementaires européennes de contrôler les nitrosamines dans les médicaments plutôt que dans les substances actives.

La publication de la 20e édition du **Guide Sang** (guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins – disponible en anglais uniquement), au printemps 2020, a marqué une étape essentielle dans le domaine de la transfusion sanguine. Plus tard dans l'année, une conférence virtuelle importante, intitulée « Concilier qualité et réalité : un défi pour les établissements européens de transfusion sanguine », a été organisée pour célébrer le dixième anniversaire de la collaboration entre l'EDQM et la Commission européenne dans le domaine du sang et pour faire le point sur les évolutions du cadre de gouvernance relatif aux substances d'origine humaine et sur les difficultés rencontrées par les établissements du sang européens dans leur pratique quotidienne.

En vue d'améliorer l'utilisation des médicaments et la qualité des soins dans toute l'Europe, en définissant un cadre pour la promotion et la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au sein des systèmes de santé à l'échelle nationale, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté la Résolution CM/Res(2020)3 sur la **mise en œuvre du suivi pharmaceutique** au bénéfice des patients et des services de santé.

En 2020, la protection des consommateurs est demeurée un domaine d'activité important pour l'EDQM, notamment l'assurance de l'innocuité et de la qualité des **cosmétiques** en Europe. Une réunion virtuelle a été organisée, en juin, pour célébrer le dixième anniversaire du réseau des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL) – qui aide les laboratoires du monde entier à développer leurs activités de surveillance du marché et à améliorer leurs capacités de contrôle des produits. Elle a permis de revenir sur tout ce que ce réseau a réalisé au fil du temps.

Le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a également adopté la Résolution CM/Res(2020)9 sur l'**innocuité et la qualité des matériaux et objets pour contact alimentaire**. Cet instrument – qui devrait améliorer la protection des consommateurs contre les contaminants potentiellement libérés par les matériaux en contact avec des denrées alimentaires – fait spécifiquement référence, dans ses annexes, aux guides techniques publiés sous l'égide de l'EDQM.

L'année 2020 restera longtemps dans les mémoires comme l'époque à laquelle la pandémie de COVID-19 a quasiment mis le monde à l'arrêt, mais également comme celle à laquelle les Autorités de santé et institutions de toute la planète se sont alliées pour mutualiser les ressources et organiser une défense collective contre une menace invisible. Ce rapport annuel prouve la pertinence continue des travaux de l'EDQM en matière de protection de la santé publique. Si 2020 était le baptême du feu pour les systèmes de santé du monde entier, à tous les niveaux, nous pouvons affirmer sans rougir que notre organisation a fait ses preuves. Toutefois, rien de ce qu'a réalisé l'EDQM n'aurait été possible sans le soutien précieux et les contributions inestimables des experts, issus des Autorités nationales, européennes et internationales, des universités, d'instituts scientifiques et de l'industrie. Leur expertise, leurs excellentes compétences scientifiques et leur dévouement forment la base sur laquelle est construite l'EDQM et sur laquelle l'ensemble de ses projets continueront de s'appuyer. À chacune d'elles et chacun d'eux, ainsi qu'au personnel dévoué de Strasbourg, j'adresse une fois encore mes sincères remerciements.

Susanne Keitel, PhD
Directrice, EDQM, Conseil de l'Europe

INITIATIVES DE L'EDQM CONTRE LE COVID-19

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19 qui sévit actuellement, la disponibilité de médicaments sûrs et de qualité et l'accès des patients à ces médicaments revêtent plus que jamais une importance majeure.

Soutien à l'ensemble des parties intéressées dans leurs efforts de lutte contre le SARS-CoV-2

Tout au long de l'année 2020, l'EDQM a donné la priorité à la **continuité de son offre de produits et de services** nécessaires à la libération des médicaments sur le marché, pour contribuer à la protection de la santé publique.

Dans ce cadre, l'EDQM a ouvertement partagé ses connaissances depuis le début de la crise, en soutenant activement les Autorités compétentes, les fabricants et développeurs de médicaments et de vaccins, les professionnels de santé, ainsi que les universités et centres de recherche dans la campagne internationale de lutte contre le virus.

L'EDQM prend également part à l'initiative internationale COVAX, qui vise à apporter des solutions au développement, à la fabrication et à l'approvisionnement équitable en vaccins contre le COVID-19. Voir Coopération avec l'OMS, page 68.

Prévention des pénuries de médicaments : des substances de référence à disposition

Outre le fait qu'elle ait mis en avant l'importance de disposer de médicaments de qualité, la pandémie de COVID-19 a également entraîné des pénuries de médicaments dans le monde entier, notamment ceux destinés à traiter ou à atténuer les symptômes du COVID-19 ou utilisés dans les unités de soins intensifs. Plusieurs essais cliniques portant sur des médicaments autorisés « reconvertis » ont, en outre, été lancés autour du globe.

Pour contribuer à la réponse aux besoins ainsi créés en matière de santé publique, l'EDQM suit de près les substances utilisées en soins intensifs et faisant l'objet d'essais cliniques et adapte son planning de production pour éviter toute rupture de la chaîne d'approvisionnement de ses étalons de référence (ER) en raison de la hausse de la demande[1].

1. EDQM, « Assurer la disponibilité de normes de qualité pour les médicaments dans le contexte de la pandémie de COVID-19 », https://go.edqm.eu/News1422020fr.

Orientations et normes qualité

L'EDQM a soutenu les développeurs et fabricants de médicaments, notamment de vaccins contre le COVID-19, en mettant à disposition des documents d'orientation, des normes qualité et des supports de formation, entre autres, depuis le début de la crise sanitaire.

Sélection de textes de la Ph. Eur. couvrant des vaccins

Il est important que les développeurs de vaccins contre le COVID-19 aient connaissance, aussi tôt que possible dans le processus de développement, des orientations pertinentes et des normes applicables. La plupart de ces développeurs sont des universités ou des petites et moyennes entreprises qui ne connaissent pas nécessairement en détail les exigences réglementaires à satisfaire et ne savent pas toujours comment le faire. Ayant identifié ce besoin et en collaboration avec l'Agence européenne des médicaments (EMA)[2], l'EDQM a décidé d'octroyer, aux développeurs, un accès en ligne aux orientations, ressources et textes de pharmacopée, pour soutenir leurs efforts. À cette fin, une première sélection de textes de pharmacopée utiles dans le domaine des vaccins[3] a été publiée en juin 2020, puis enrichie de 17 textes supplémentaires, en

2. EMA, « Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19 », https://go.edqm.eu/EMAguidanceCOVID (en anglais uniquement).
3. EDQM, « European Pharmacopoeia – Free access to supportive pharmacopoeial texts in the field of vaccines for human use during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic », https://go.edqm.eu/Pheurvaccinespackage (en anglais uniquement).

novembre. Les utilisateurs ont ainsi eu accès à l'ensemble des documents de la Ph. Eur. pertinents dans ce contexte.

Orientations sur les vaccins à vecteur viral recombinant

Un grand nombre de technologies ont été évaluées dans le cadre du développement de vaccins contre le COVID-19 : des approches conventionnelles aux technologies plus récentes (vaccins à vecteur viral recombinant, par exemple). Comme les orientations dans ce domaine étaient peu nombreuses, l'EDQM a rédigé un texte sur le **contrôle des vaccins à vecteur viral recombinant**[4], afin d'aider les développeurs travaillant sur des candidats-vaccins basés sur cette technologie. Ce texte avait pour finalité d'aider les développeurs à mettre au point des stratégies analytiques appropriées pour leurs candidats-vaccins, de contribuer à assurer la qualité et l'innocuité des produits finaux et, finalement, de favoriser l'acceptation réglementaire des demandes ultérieures d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Publiés en novembre 2020, ces travaux ont été effectués par l'EDQM en collaboration avec le Groupe d'Experts 15 (Vaccins pour usage humain) de la Pharmacopée Européenne, qui réunit des experts issus des autorités d'enregistrement, des laboratoires nationaux de contrôle, des universités et de l'industrie d'Europe et d'ailleurs (notamment la FDA des États-Unis, Santé Canada et la Therapeutics Goods Administration [TGA] australienne).

4. EDQM, « Recombinant viral vectored vaccines for human use », https://go.edqm.eu/Viralvectoredvaccines (en anglais uniquement).

Textes de référence de la Ph. Eur. et de la Pharmacopée britannique

En avril 2020, la Ph. Eur. et la Pharmacopée britannique (BP) ont collaboré pour mettre à disposition, sur leurs sites web respectifs, un certain nombre de leurs textes de référence (monographies, chapitres généraux, annexes et chapitres supplémentaires) applicables aux médicaments antiviraux[5] – ceci dans l'objectif de soutenir celles et ceux qui développent, fabriquent ou contrôlent les substances et produits pertinents en ces temps troublés.

Programmes de contrôle qualité des laboratoires pour les vaccins et médicaments

Activités des OMCL

Depuis le début de l'épidémie de COVID-19 en Europe, les OMCL ont reçu des demandes de contrôle qualité des différents « matériaux COVID-19 » de la part de leurs Autorités nationales compétentes. Il s'est notamment agi de médicaments essentiels sans AMM importés de pays tiers, en vertu de l'article 5 (1) ou 5 (2) de la Directive 2001/83/CE, et utilisés en soins intensifs. Des contrôles qualité ont également été effectués sur des kits diagnostiques *in vitro,* des dispositifs médicaux (p. ex. gants et masques) et des biocides. Le Secrétariat de l'EDQM a encouragé la communication et l'échange de données entre les membres du réseau OMCL dans ces domaines.

5. EDQM, « Antivirals supportive pharmacopoeial texts for COVID-19 » : https://freepub.edqm.eu/publications/AUTOPUB_46/detail (en anglais uniquement). Les textes de référence de la BP sont notamment issus de son édition 2020, qui contient les textes de la Ph. Eur. : https://freepub.edqm.eu/publications/AUTOPUB_47/detail.

Lors de l'assemblée annuelle 2020 du réseau OMCL, une session spécialement consacrée aux sujets relatifs au COVID-19, a également mis en lumière les répercussions de la pandémie sur le fonctionnement des laboratoires. Une partie était axée sur les activités de libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR) et a plus particulièrement concerné la préparation du réseau à la libération officielle des lots des futurs vaccins contre le COVID-19.

Préparatifs à la procédure OCABR relative aux vaccins contre le COVID-19

Les vaccins autorisés dans l'UE sont soumis à des contrôles indépendants (procédure OCABR), notamment à des contrôles réalisés par un OMCL avant leur mise sur le marché. Afin de se préparer à cette étape importante pour les vaccins contre le COVID-19 autorisés récemment, l'EDQM a mobilisé les membres du réseau OCABR (UE) et a facilité des échanges prompts avec les fabricants. C'est ce qui a permis la rédaction d'un document de recommandation, à destination des fabricants, à propos du transfert anticipé des méthodes et d'une liste des compétences et ressources des OMCL, compilée sur la base des techniques de contrôle des différentes catégories de candidats-vaccins contre le COVID-19, afin d'aider les fabricants à identifier les OMCL disposant de l'expertise requise. Ces deux documents sont à disposition des fabricants, sur demande, depuis juillet 2020.

En novembre 2020, l'EDQM a publié trois nouveaux *guidelines*[6] OCABR énumérant les essais que les OMCL du réseau OCABR (UE) sont tenus de réaliser dans le cadre du contrôle indépendant des premiers vaccins attendus contre le COVID-19 – démarche sans précédent puisqu'aucun vaccin contre le COVID-19 n'avait encore reçu d'AMM conditionnelle dans l'UE. Rendus disponibles très tôt dans un souci de transparence, ces *guidelines* ont permis d'anticiper le lancement des premiers vaccins. Ils ont également permis aux OMCL et aux fabricants de prendre les mesures nécessaires pour se préparer à la procédure OCABR, évitant ainsi les retards d'approvisionnement sans sacrifier ni la qualité ni l'innocuité desdits vaccins. Cette avancée primordiale a été possible grâce au dialogue et à la coopération entre l'EDQM, les OMCL et les fabricants. C'est grâce à toutes ces initiatives que l'EDQM et le réseau OCABR étaient prêts lorsque les premiers vaccins contre le COVID-19 ont reçu une AMM conditionnelle et qu'ils ont pu veiller à ce que des doses de vaccins soient disponibles lors du lancement de la vaccination dans les États membres de l'UE.

Formations en ligne

En complément de la sélection de textes de la Ph. Eur. couvrant les vaccins, l'EDQM a dressé une liste de supports de formation relatifs à la Ph. Eur. et à ses textes[7] pour aider les utilisateurs à les mettre en application. Issues de présentations données lors de manifestations antérieures, ces ressources avaient pour objectif de permettre aux développeurs de vaccins contre le COVID-19 de comprendre plus vite les textes de la Ph. Eur.

Adaptation des procédures de Certification

Pour faire face à la demande croissante en médicaments destinés à traiter les malades du COVID-19 et répondre aussi rapidement que possible aux besoins des utilisateurs, l'EDQM a mis au point une **procédure accélérée pour l'évaluation des certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP)**. Elle est appliquée sur demande des titulaires de CEP ou des Autorités et au cas par cas pour les substances qui pourraient avoir une action spécifique contre le COVID-19. Elle permet de réduire les délais nécessaires à l'évaluation des dossiers et à la délivrance de CEP et, ainsi, d'accroître l'approvisionnement en substances actives si demandées.

Formulations pédiatriques : contribuer à la fourniture de médicaments de qualité pour les enfants

Le groupe de travail chargé du formulaire pédiatrique européen (Groupe de Travail PaedF) de la Commission européenne de Pharmacopée a entrepris de rassembler les connaissances existantes sur les **formulations pédiatriques et sur les produits à destination de cette population disponibles sur le marché et susceptibles d'être utiles dans le traitement du COVID-19**. En mars 2020, un appel était lancé auprès de tous les acteurs concernés afin qu'ils soutiennent cette initiative et soumettent les informations dont ils disposaient sur les formulations et produits en question. Les tableaux obtenus, régulièrement mis à jour, contiennent actuellement des informations sur la dexaméthasone et le lopinavir/ritonavir[8].

Médicaments falsifiés et illégaux et pharmacies en ligne illégales

La pandémie de coronavirus a également offert de nouvelles opportunités aux criminels prêts à tirer profit de la demande accrue de produits médicaux, de produits de protection personnelle et de produits d'hygiène. Certains notamment font la promotion et mettent en vente des médicaments non autorisés (en revendiquant une action préventive ou curative contre le COVID-19), ainsi que des vaccins, des médicaments et des kits d'analyse falsifiés.

Pénuries initiales de produits médicaux et hausse des activités illégales

Les répercussions de la pandémie de COVID-19 ont été largement discutées lors des réunions de printemps et d'automne du

6. Commission européenne, EDQM, « Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (Non-replicating Adenovirus-vectored vaccine) », www.edqm.eu/fr/activites-ocabr-relatives-aux-vaccins-contre-covid-19#guidelines (en anglais uniquement).

7. EDQM, « Companion to the COVID-19 vaccine developers package », https://go.edqm.eu/Pheurtrainingvaccines (en anglais uniquement).

8. EDQM, « Informations sur les produits et la préparation extemporanée de formulations pédiatriques pouvant s'avérer utiles pour le traitement du COVID-19 », https://go.edqm.eu/PaedFormCOVID19FR.

Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions similaires (CD-P-PH/CMED). Partageant leurs expériences, les délégués ont confirmé, lors de leurs interventions, que les criminels ne manquent jamais une occasion d'exploiter une crise. En effet, la plupart des pays ont dû déjouer des tentatives visant à tirer profit des pénuries de médicaments et de dispositifs médicaux. Nombreux sont ceux qui se sont organisés pour faire face à ces problèmes, notamment en faisant appel à la coopération régionale ou en s'appuyant sur les réglementations relatives à l'exportation. En amont de la réunion d'automne, plusieurs pays étaient arrivés à la conclusion que les remontées régulières d'informations aux autorités par l'industrie et les grossistes, ainsi que les évolutions réglementaires et législatives avaient permis de mieux gérer les pénuries.

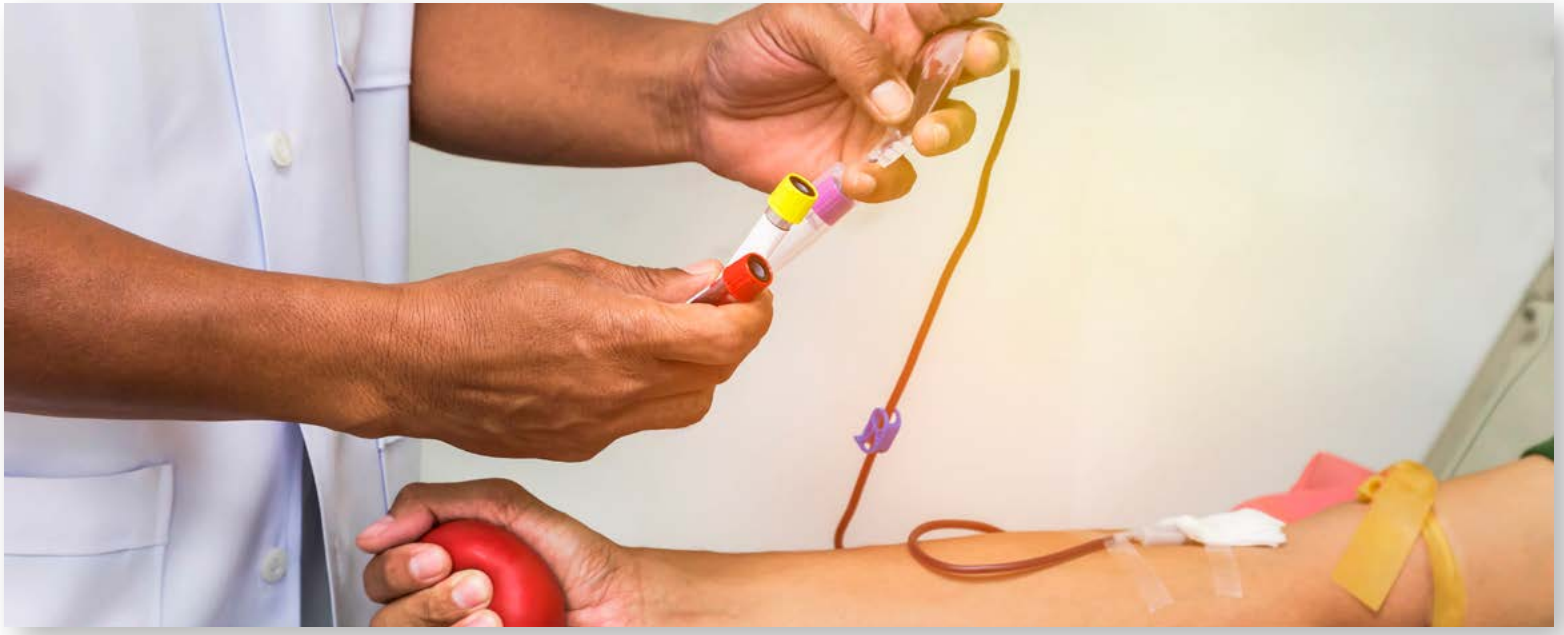
Falsification de dispositifs médicaux

La pandémie a également entraîné une sensibilisation accrue à la question de la falsification des dispositifs médicaux. Ces problèmes ne sont pas nouveaux, mais la crise a provoqué un essor considérable du marché illégal. Les dispositifs médicaux falsifiés, non autorisés et de mauvaise qualité posent des problèmes majeurs depuis le début de la pandémie, et leur circulation a également mis en évidence les différences entre les réglementations régissant les médicaments – perçues comme strictes – et celles relatives aux dispositifs médicaux – perçues comme peu contraignantes en comparaison.

Convention MEDICRIME

À l'heure où le secteur de la santé est confronté à des défis sans précédent, le Conseil de l'Europe a invité les gouvernements à être extrêmement vigilants vis-à-vis des produits médicaux falsifiés[9]. La Convention MEDICRIME demeure un instrument efficace à cet égard, qui permet aux États de protéger la santé publique et de cibler les criminels qui tentent de tirer profit de la pandémie de COVID-19 en proposant à la vente des produits médicaux falsifiés.

9. Voir www.coe.int/fr/web/medicrime/covid-19.



Transfusion sanguine et transplantation d'organes, de tissus et de cellules

Dans le domaine des substances d'origine humaine, l'EDQM, par l'intermédiaire de son Comité européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS), de son Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) et de leurs groupes de travail subordonnés, a facilité l'échange d'informations et encouragé la coopération entre États membres et Autorités de santé, afin de **limiter les répercussions de la pandémie de COVID-19** sur ce secteur en 2020.

Continuité de l'approvisionnement en sang

Une session (intitulée « La pandémie de COVID-19 : impact sur la continuité de l'approvisionnement en sang et leçons tirées de la situation », 27 octobre 2020) de la conférence virtuelle du secteur de la transfusion sanguine, coorganisée avec la Commission européenne (voir 2020 – une année riche en manifestations et en rencontres, page 70), a été consacrée à la pandémie de COVID-19. Elle a réuni des acteurs clés du domaine pour parler de la manière dont ils gèrent la crise afin d'assurer la continuité de l'approvisionnement en sang et de tirer des enseignements de cette situation.

Programmes nationaux de don de tissus dans le contexte de la pandémie

Deux webinaires, intitulés « Tissue donation from deceased donors during the COVID-19 pandemic » et « Keep calm and use your QMS to carry on : Tissue banking in the new normality », respectivement organisés en avril et en juillet 2020, ont réuni des experts de renom pour parler de la manière dont la pandémie a affecté les programmes nationaux de dons de tissus provenant de donneurs décédés et les pratiques quotidiennes des établissements de tissus. Ils ont permis des échanges en vue d'accompagner la prise de décisions tournées vers l'avenir.

QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS

Tout au long de l'année 2020, l'EDQM a travaillé dur pour permettre aux patients d'accéder à des médicaments de qualité en assurant un approvisionnement continu en étalons de référence – aspect de plus en plus important de la protection de la santé publique en Europe, dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

Les activités, programmes et méthodes de travail ont rapidement été adaptés afin d'en assurer la continuité. L'EDQM a régulièrement collaboré avec l'ensemble de ses partenaires – notamment les Autorités nationales, européennes et internationales – pour rester en phase avec les évolutions en matière de protection de la santé publique.

LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Ses buts, ses moyens

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) établit des normes qualité pour la fabrication et le contrôle des médicaments, en Europe et au-delà. Les textes qui la composent sont élaborés et révisés par des groupes d'experts et des groupes de travail, créés ou ajournés par la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») en fonction des besoins réglementaires, industriels et techniques. Parce que la participation des parties intéressées et des utilisateurs au processus d'établissement des normes qui constituent la Ph. Eur. est essentielle à l'élaboration de monographies pertinentes et faisant autorité, ces groupes sont composés de représentants des Autorités nationales compétentes (ANC), de l'industrie et des universités.

Les membres des 61 groupes d'experts et groupes de travail actuels ont été nommés par la Commission pour un mandat de trois ans, lors de sa session de novembre 2019. Sur les 900 candidatures reçues et examinées, la Commission a retenu et nommé plus de 800 experts, en fonction des profils décrits dans les mandats de ces groupes.

L'importance de la Ph. Eur. en Europe et au-delà

Référence scientifique en matière de normes de pharmacopée en Europe, la Ph. Eur. est juridiquement contraignante dans 39 pays européens et utilisée dans plus de 120 pays. Elle donne accès à des informations essentielles avant toutes les autres pharmacopées en Europe.

Le secteur pharmaceutique a connu des bouleversements considérables de ces 50 dernières années, qui en ont fait un marché mondialisé des médicaments et de leurs composants. Afin de mieux refléter la stature internationale de la Ph. Eur. et ces bouleversements, des experts originaires d'États non membres de la Ph. Eur. peuvent également prendre part aux travaux des groupes d'experts et groupes de travail de la Commission. Cette volonté d'étendre l'adhésion à l'ensemble des parties intéressées du monde entier est le signe d'un choix délibéré d'impliquer davantage les États observateurs et les fabricants non européens dans les travaux de la Ph. Eur. Tous bénévoles, ces experts possèdent des compétences scientifiques et des profils variés, et sont le reflet de la portée véritablement internationale de la Ph. Eur.

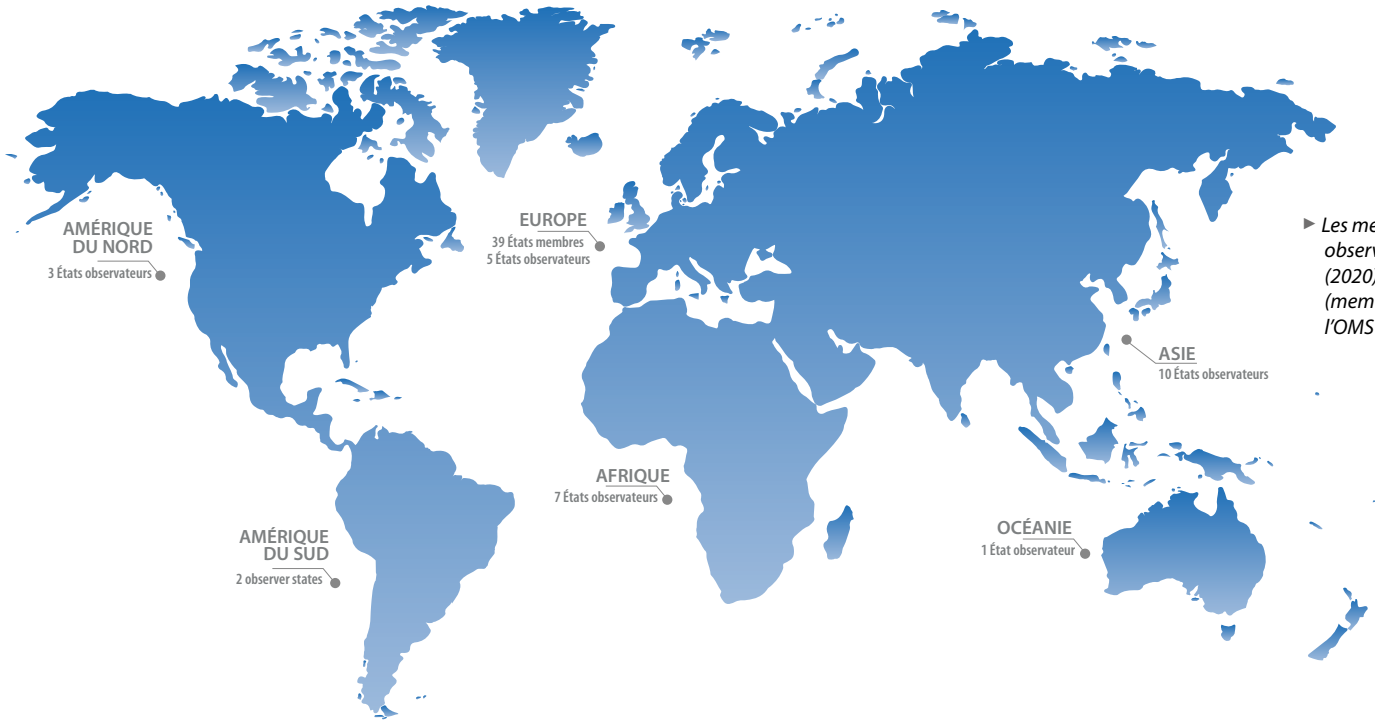
Quelques faits et chiffres

Un rayonnement international

Le nombre de membres et d'observateurs de la Ph. Eur. a continué d'augmenter en 2020. En effet, l'**Albanie** a adhéré à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne en février 2020 et la Commission a accordé le statut d'observateur au Mexique en mai. En 2020, la Ph. Eur. comptait donc

Activités de la Pharmacopée Européenne en 2020

- 29 nouvelles monographies
- 6 nouveaux chapitres
- 250 textes révisés



Les membres et observateurs de la Ph. Eur. (2020), ainsi que l'UE (membre) et la TFDA et l'OMS (observateurs)

39 États membres, plus l'UE, et 30 observateurs, dont des pays du monde entier, la TFDA (Taiwan Food and Drug Administration) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Les observateurs peuvent participer aux travaux scientifiques de la Commission et à d'autres activités de l'EDQM, bénéficier de l'expérience européenne dans le domaine des médicaments à usage humain ou vétérinaire, échanger avec des experts européens et participer aux travaux d'élaboration, à l'échelle internationale, de contrôles qualité des médicaments et des procédures analytiques associées.

Programme de travail 2020

Année après année, la Commission européenne de Pharmacopée travaille à fournir aux utilisateurs de la Ph. Eur. les informations les plus pertinentes et les plus à jour possible, en révisant ses monographies afin d'y intégrer les méthodes et techniques les plus récentes et en approuvant de nouveaux textes sur des produits présentant un grand intérêt sur le marché. Le programme de travail 2020 est encore une fois le reflet de ces efforts : **29 nouvelles monographies et six nouveaux chapitres généraux ont été adoptés par la Commission et 250 textes ont fait l'objet de révisions** visant à mettre la Ph. Eur. à jour des évolutions réglementaires et des progrès scientifiques. Ceux-ci comprennent neuf monographies élaborées dans le cadre de la procédure P4 en étroite collaboration avec l'innovateur : *Comprimés de régorafénib (3023), Riociguat (3078)* et *Comprimés de riociguat (3079), Comprimés de rivaroxaban (3021), Tosilate de sorafénib (2931)* et *Comprimés de sorafénib (3022), Ticagrélor (3087), Comprimés de ticagrélor (3097)* et *Tériflunomide (3036).*

Impuretés N-*nitrosamines*

Lors de sa session de novembre 2020, la Commission a adopté la version révisée de cinq monographies – *Candesartan cilexetil* (*2573*), *Irbesartan* (*2465*), *Losartan potassium* (*2232*), *Olmesartan medoxomil* (*2600*) et *Valsartan* (*2423*) – conformément à la décision du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA d'aligner les recommandations[10] visant à limiter les impuretés nitrosamines dans

10. EMA, « EMA finalises opinion on presence of nitrosamines in medicines », https://go.edqm.eu/EMA20200709 (en anglais uniquement).

Quelques textes de la Ph. Eur. adoptés en 2020

- **Neuf monographies élaborées dans le cadre de la procédure P4 en étroite collaboration avec l'innovateur**
- **Neuf monographies élaborées dans le cadre de la procédure P4 en étroite collaboration avec l'innovateur**
- **Six nouveaux chapitres généraux**
- **Les *Prescriptions générales* ont été révisées, afin d'inclure la nouvelle approche de la Ph. Eur. en matière d'essais de dissolution/désagrégation dans les monographies spécifiques de médicaments, et 12 monographies révisées pour refléter cette décision**

les sartans sur les recommandations qu'il avait émises pour d'autres classes de médicaments[11].

La Commission a également adopté un nouveau chapitre général sur l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines dans les substances actives (*2.5.42,* précédemment numéroté *2.4.36*)[12] (voir La réponse de l'EDQM à la contamination par les nitrosamines, page 39).

Au cours de cette même session, la Commission a également décidé de réviser les monographies générales *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et *Préparations pharmaceutiques (2619),* pour y inclure le contrôle des *N*-nitrosamines. Une fois révisées, elles seront publiées pour enquête publique, dans *Pharmeuropa*, en 2021.

Essais de dissolution ou de désagrégation

Ces dernières années, la Commission a élaboré des monographies de médicaments – formes pharmaceutiques solides à libération immédiate (comprimés, gélules) – contenant des **substances actives chimiquement définies**. Ces monographies décrivent un essai de dissolution ou de désagrégation, obligatoire, qui peut être remplacé, dans des cas justifiés et autorisés, par une autre procédure et/ou être soumis avec des critères d'acceptation différents dans une demande d'AMM.

Le résultat d'un **essai de dissolution** pouvant être affecté par la formulation et/ou par le procédé de fabrication, la Commission a engagé une réflexion de fond sur les attentes des utilisateurs en ce qui concerne cet essai dans les monographies de médicaments. Sur la base des résultats d'une enquête menée auprès de tous les utilisateurs concernés et de l'expérience acquise par d'autres pharmacopées qui élaborent ce genre de monographies, la Commission a décidé, lors de sa 168e session, de conserver un essai de dissolution ou de désagrégation dans chaque monographie de médicament couvrant une forme pharmaceutique solide à libération immédiate. Les utilisateurs peuvent toutefois proposer des procédures et/ou des critères d'acceptation différents dans une demande d'AMM sans avoir à justifier leur choix de ne pas réaliser l'essai de dissolution figurant dans la monographie ni à démontrer la conformité à cet essai. Le médicament doit néanmoins satisfaire à l'essai de dissolution de la monographie quand il lui est appliqué, sauf exception justifiée par le demandeur.

Cette nouvelle politique est décrite dans la version révisée des Prescriptions générales adoptée par la Commission en novembre 2020, pour publication dans le Supplément 10.6 de la Ph. Eur., et dans les 12 monographies de médicaments spécifiques révisées pour refléter cette nouvelle approche[13].

Produits de fermentation

La Commission a adopté la version révisée de la monographie générale *Produits de fermentation (1468)*. Dans le paragraphe consacré aux *Traitements post-fermentation,* l'histamine et d'autres amines biogéniques issues de poissons et de produits de la pêche utilisés dans les

11. EMA, « Nitrosamines : EMA aligns recommendations for sartans with those for other medicines », https://go.edqm.eu/EMA20201113 (en anglais uniquement).
12. EDQM, « La Commission européenne de Pharmacopée adopte un nouveau chapitre général sur l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines », https://go.edqm.eu/News1492020fr.
13. EDQM, « Nouvelle politique relative aux essais de dissolution et de désagrégation dans les monographies de la Ph. Eur. », https://go.edqm.eu/News1292020fr.

matières premières ont été ajoutées à la liste des substances qui doivent être réduites au minimum ou éliminées par le ou les procédés utilisés.

Principe des 3R

La Commission a poursuivi ses efforts de promotion du principe des 3R (**remplacement, réduction et raffinement** de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales). Trois monographies de vaccins à usage vétérinaire ont, par conséquent, été modifiées :

- *Vaccin vivant de la parvovirose canine (0964)* afin de réduire le nombre de chiens utilisés pour les essais d'innocuité,
- *Vaccin inactivé de l'herpèsvirus équin (1613)* afin de souligner le fait qu'il convient de privilégier une méthode *in vitro* pour l'essai d'activité du lot de routine,
- *Vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire (0442)* afin de permettre l'utilisation de toute méthode validée de manière appropriée pour réisoler le virus à partir de prélèvements trachéaux ; bien qu'il soit toujours possible d'utiliser la méthode d'origine (sur œufs de poule embryonnés), l'objectif est d'encourager les fabricants à développer et à utiliser des méthodes alternatives validées, telles que la PCR.

Alcaloïdes pyrrolizidiniques

La Commission a également adopté le nouveau chapitre général *Alcaloïdes pyrrolizidiniques contaminants (2.8.26)* pour répondre aux demandes des autorités réglementaires européennes, après que certains États membres de la Ph. Eur. ont signalé la présence, à l'état de traces, de plantes contenant des alcaloïdes pyrrolizidiniques (PA) dans des médicaments à base de plantes et dans certains aliments.

On connaît depuis des dizaines d'années la toxicité aiguë, la génotoxicité et le potentiel cancérogène des PA. L'exposition des patients aux PA contenus dans des médicaments à base de plantes doit être aussi faible que possible et ne doit pas excéder la dose journalière maximale fixée par l'Autorité compétente.

Ce chapitre général, qui décrit 28 PA cibles, autorise l'utilisation de toute procédure chromatographique couplée à une spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) ou à une spectrométrie de masse haute résolution qui réponde aux exigences de validation qu'il décrit. Cette approche a été adoptée, car la composition et les matrices des drogues végétales, des préparations à base de drogues végétales et des médicaments à base de plantes concernés peuvent varier considérablement, de même que les limites applicables, ce qui complique la description de toutes les méthodes appropriées d'analyse quantitative des PA cibles.

Ce chapitre général donne un exemple de procédure analytique appropriée pour la détermination des 28 PA cibles dans un certain nombre de matrices. Il indique, en outre, les exigences de vérification que les analystes pourraient avoir à respecter pour démontrer que la procédure analytique utilisée demeure valide pendant les analyses de routine.

Formes pharmaceutiques

La Commission a, de plus, adopté plusieurs révisions de monographies de formes pharmaceutiques et modifications du contrôle des formes pharmaceutiques. Il s'est notamment agi des monographies générales *Préparations ophtalmiques (1163),* révisée pour inclure de nouvelles exigences relatives à la contamination par des particules non visibles dans les préparations destinées à être appliquées en cas de lésion oculaire ou lors d'interventions chirurgicales, et *Préparations auriculaires (0652),* dont la révision portait tout particulièrement sur l'applicabilité de l'essai d'uniformité de masse.

Produits biothérapeutiques

L'approche adoptée pour l'élaboration des monographies de la Ph. Eur. dans le domaine des produits biothérapeutiques a considérablement évolué ces dernières années. Plus particulièrement, dans le cas des monographies de produits biothérapeutiques complexes, l'accent est mis sur une plus grande flexibilité, afin de mieux s'adapter à la complexité structurelle et à l'hétérogénéité naturelle de ces substances, ainsi qu'à la diversité potentielle de la préparation résultant des différents procédés de fabrication.

Conformément à son approche consistant à laisser davantage de flexibilité afin de mieux s'adapter à la complexité structurelle de ces substances et à la diversité des procédés de fabrication, la Commission a adopté une version révisée de la monographie *Solution concentrée d'érythropoïétine (1316)* – la première monographie de la Ph. Eur. couvrant une molécule glycosylée complexe, initialement publiée dans le Supplément de la 3e Édition de la Ph. Eur., en 1999. Suivant l'approche déjà appliquée dans d'autres monographies de produits biothérapeutiques complexes (par exemple *Étanercept (2895)* et *Solution concentrée d'infliximab (2928)*), l'analyse glycanique a été ajoutée à la section Production de la monographie révisée, qui comprend à présent une exigence de reproductibilité

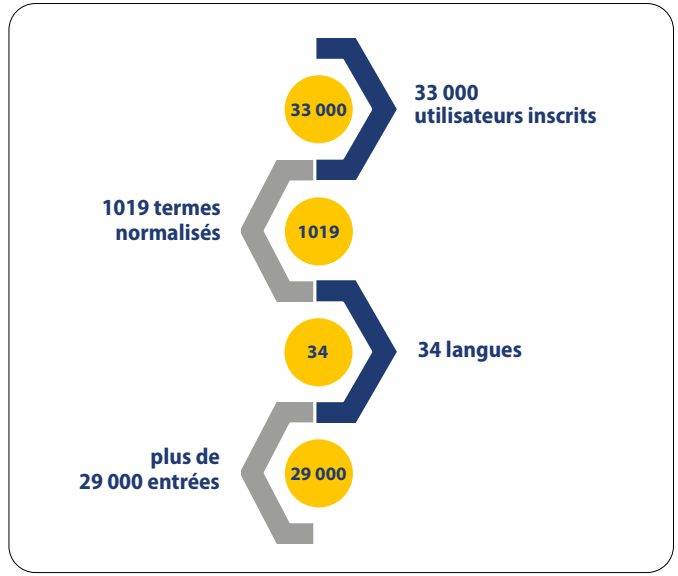
de la production du point de vue du profil de glycosylation. Une présentation de la procédure d'analyse glycanique appropriée – d'application obligatoire – a été introduite, suivie d'une procédure analytique complète et détaillée, décrite à titre d'exemple. Ceci permet aux utilisateurs d'appliquer toute autre procédure appropriée et validée, sans devoir en démontrer l'équivalence avec la procédure donnée en exemple, sous réserve de l'approbation de l'Autorité compétente. Par ailleurs, selon l'essai figurant dans la procédure décrite à titre d'exemple, la conformité du système est vérifiée à l'aide d'un étalon de référence de la Ph. Eur. prévu à cet effet, alors que les résultats sont évalués par rapport à une préparation de référence appropriée, établie en interne (aucun étalon de référence de pharmacopée ne convenant à tous les produits). Enfin, les critères d'acceptation ne sont pas exprimés par des limites numériques, car il n'est pas possible d'établir de spécification « universelle » pour ces attributs qualité liés au procédé. Ces modifications reflètent les dernières réflexions de la Commission, soucieuse d'améliorer sensiblement les performances analytiques des monographies de produits biothérapeutiques, tout en offrant aux utilisateurs la flexibilité qu'ils recherchent.

Maîtrise statistique des procédés, approche multivariée

La Ph. Eur. a adopté un chapitre général *(5.28)* sur la *Maîtrise statistique des procédés multivariée* (MSPM), devenant ainsi la première pharmacopée à s'emparer du sujet, et une version révisée du chapitre *5.25. Contrôle analytique des procédés* (PAT), mis à jour afin de renvoyer au nouveau chapitre *5.28*. La MSPM peut être définie comme l'application de techniques statistiques multivariées pour l'analyse de données complexes associées aux procédés, comportant des variables potentiellement corrélées. Combinée à la collecte et à l'analyse automatisées des données, la MSPM permet de générer, par le calcul, des cartes de contrôle reposant sur des modèles multivariés (chimiométriques). Ces cartes peuvent alors être utilisées pour maîtriser et améliorer les procédés de fabrication. Associée à un haut degré d'automatisation, la MSPM peut ainsi faciliter la production en continu et les contrôles de libération en temps réel. Elle peut être combinée à des approches de type PAT, qualité par la conception (QbD) et plans d'expérience (DoE), conformément aux *guidelines* ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) applicables.

Médicaments traditionnels chinois

Les médicaments traditionnels chinois (MTC) figurent à l'ordre du jour de la Commission depuis 2005, et des monographies définissant des normes d'innocuité et d'efficacité pour de nombreuses drogues végétales de ce type ont été publiées dans la Ph. Eur. D'autres suivront. Depuis 2019, la Commission a décidé de lancer une phase pilote sur l'utilisation d'un essai par chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) semi-quantitative comme comme alternative possible au dosage par chromatographie liquide (CL), dans les monographies de MTC non soumis à AMM. L'étude pilote a été menée à bien pour deux des candidats : le bulbe de fritillaria thunbergii (*Fritillaria thunbergii* Miq., « Beimu ») et le rhizome de corydalis (*Corydalis yanhusuo* W. T. Wang, « Yanhusuo »). En 2020, la monographie Bulbe de *fritillaria thunbergii,* révisée conformément à cette nouvelle approche, a été adoptée par la Commission. Le chapitre général *Méthodes de prétraitement utilisées pour préparer les médicaments traditionnels chinois : informations générales (5.18)* a également été adopté. Ces deux textes seront publiés dans le Supplément 10.6 de la Ph. Eur.



► *La base « Standard Terms » en quelques chiffres clés (2020)*

Guides techniques

Le *Guide technique pour l'élaboration des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies, nouvellement élaboré,* et la nouvelle édition du *Guide technique pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de vaccins et médicaments immunologiques vétérinaires* ont également été approuvés par la Commission, pour publication sur le site web de l'EDQM[14]. Ces documents contiennent des orientations à destination des auteurs des monographies et constituent également un moyen de communiquer les principes d'élaboration des monographies aux utilisateurs de la Ph. Eur. au sein de l'industrie, des autorités d'enregistrement, des OMCL, etc. Comme les principes définis et les orientations fournies pour l'élaboration des monographies sont les mêmes que ceux appliqués par les autorités d'enregistrement, les guides techniques peuvent également servir de lignes directrices pour l'élaboration de spécifications destinées à figurer dans des dossiers d'enregistrement.

Orientations et politiques générales

Programme de standardisation biologique

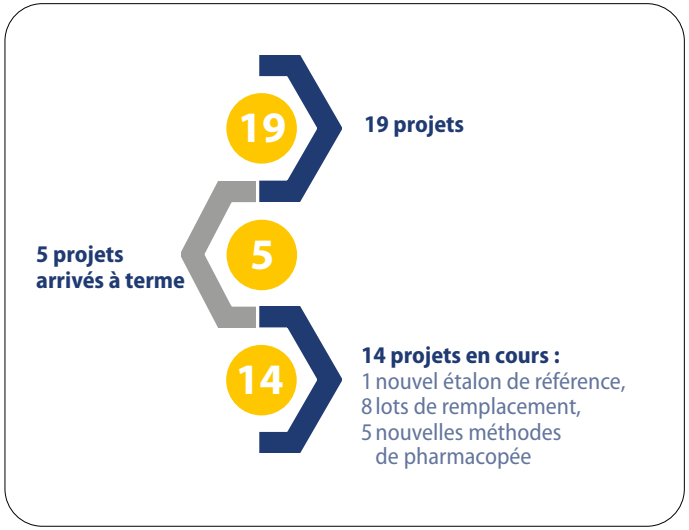
Funded by the European Union and the Council of Europe — EUROPEAN UNION — COUNCIL OF EUROPE / CONSEIL DE L'EUROPE — Implemented by the Council of Europe

Le programme de standardisation biologique (BSP) est une initiative conjointe de l'UE et du Conseil de l'Europe, financée en partie par l'UE. Il a pour mission d'établir des matériels de référence destinés à l'analyse de produits biologiques, et de développer et de valider de nouvelles procédures analytiques pour le contrôle qualité des produits biologiques, notamment des méthodes alternatives visant à remplacer les essais de laboratoire sur animaux, selon le principe des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales).

En 2020, dans le cadre du programme, 19 projets ont été menés dans différents domaines, des vaccins à usage humain ou vétérinaire aux produits dérivés du plasma, en passant par les produits biotechnologiques. Cinq sont arrivés à leur terme, permettant ainsi l'établissement de quatre étalons de référence de remplacement (voir Les étalons de référence, page 27) et la validation d'une nouvelle procédure analytique (méthode ELISA pour la quantification de l'allergène majeur du pollen de phléole Phl p 5) proposée pour inclusion dans la Ph. Eur.

Huit autres projets portaient sur l'établissement de lots de remplacement d'étalons de référence existants et d'un nouvel étalon de référence destiné à l'analyse de produits biologiques.

Cinq projets en cours visent le développement de nouvelles méthodes de pharmacopée. Quatre de ces projets concernent l'application du principe des 3R dans le domaine du contrôle qualité des produits biologiques.



► *Le programme de standardisation biologique en 2020*

Les efforts sans cesse déployés dans le cadre du BSP pour élaborer, valider et mettre en application des procédures analytiques conformes au principe des 3R ont été largement salués en 2020.

Base de données « Standard Terms »

Funded by the European Union and the Council of Europe — EUROPEAN UNION — COUNCIL OF EUROPE / CONSEIL DE L'EUROPE — Implemented by the Council of Europe

Initialement élaborée à la demande de la Commission européenne, pour les demandes d'AMM, la base « Standard Terms » (termes normalisés) permet aux utilisateurs et aux prescripteurs de disposer d'un vocabulaire harmonisé pour décrire les formes pharmaceutiques, les voies d'administration, les unités de présentation, ainsi que les récipients,

14. Voir https://go.edqm.eu/guidestech.

fermetures et dispositifs d'administration des médicaments. La base « Standard Terms » comprend également une section « Mapped terms », qui permet l'introduction de termes issus de bases de données externes du monde entier et leur mise en correspondance avec les termes normalisés, et des services web (également appelés « interfaces de programmation » ou « API »), grâce auxquels les utilisateurs inscrits peuvent extraire des données directement à partir de la base.

Fin 2020, la base « Standard Terms » comptait près de 33 000 utilisateurs inscrits et contenait 1 019 termes normalisés, traduits dans 34 langues (soit plus de 29 000 entrées), accessibles en ligne gratuitement.

Largement utilisée dans toute l'Europe, la base de données « Standard Terms » est recommandée par l'ICH pour compiler les notifications d'effets indésirables. Elle continue à susciter un intérêt croissant parmi les États non membres, particulièrement en ce qui concerne l'harmonisation des vocabulaires utilisés pour identifier les médicaments dans le monde entier. La base « Standard Terms » reste à la pointe des efforts d'harmonisation visant à améliorer la santé et la sécurité des patients dans le monde entier.

Harmonisation internationale et Groupe de discussion des pharmacopées

Dans le contexte complexe actuel, où les chaînes de fabrication sont de plus en plus mondialisées, la Ph. Eur. a poursuivi son action en faveur d'une réduction de la duplication des essais et des rapports élaborés pendant le développement des médicaments et lors des essais de routine en production, grâce à sa participation active aux travaux du Groupe de discussion des pharmacopées (GDP). Créé en 1989 pour harmoniser les normes de pharmacopée dans le monde entier, ce groupe réunit la Ph. Eur., la Pharmacopée japonaise (JP) et la Pharmacopée des États-Unis (USP). L'OMS y a le statut d'observateur. Deux réunions du GDP ont été organisées en 2020, par visioconférence en raison de la pandémie de COVID-19. Les discussions ont porté sur un certain nombre d'aspects stratégiques des difficultés liées à l'harmonisation des pharmacopées, notamment les opportunités d'accroître la portée mondiale et de renforcer l'impact des initiatives d'harmonisation internationale des normes qualité.

Figurait également à l'ordre du jour l'actualisation des annexes du *guideline* ICH Q4B, une tâche attribuée au GDP par décision de l'Assemblée de l'ICH, en novembre 2018[15]. Suite à cela, le GDP a rédigé et soumis à l'ICH une proposition détaillée de procédure de mise à jour des annexes en question. Cette proposition, finalisée en avril 2020, tient également compte de la tâche délicate qui consiste à inclure les pharmacopées des autorités réglementaires membres de l'ICH qui n'appartiennent pas au GDP, mais qui souhaitent déclarer l'interchangeabilité avec les annexes du *guideline* ICH Q4B. Pour en évaluer la faisabilité, le GDP a proposé une étude de validation de principe sur trois annexes de l'ICH (annexe 6 sur l'uniformité des préparations unidoses, annexe 7 sur la dissolution et l'annexe 8 sur la stérilité), à titre de phase pilote. La proposition du GDP a été présentée, en mai 2020, au cours des réunions du Comité directeur et de l'Assemblée de l'ICH[16]. Comme convenu pendant ces réunions, un document complémentaire de cartographie mettant en évidence les différents moments auxquels les parties intéressées, dont les membres et observateurs de l'ICH, pourraient contribuer au processus d'élaboration de normes harmonisées a également été élaboré par le GDP. Il a été transmis au Secrétariat de l'ICH, en amont des réunions du Comité directeur et de l'Assemblée de l'ICH de novembre 2020, pendant lesquelles a été adoptée la proposition de phase pilote émanant du GDP.

Outre ce projet, le GDP a rédigé une proposition de cadre visant à faciliter l'échange d'informations entre le groupe et d'autres pharmacopées du monde. Sa proposition témoigne également de son engagement renouvelé à contribuer activement à une plus grande reconnaissance des normes de pharmacopées harmonisées, dans le but de parvenir à une convergence mondiale des normes qualité. Ce nouveau cadre définit de nouveaux modes de coopération entre les pharmacopées du monde et le GDP. Pour le tester, le GDP a proposé de mener une phase pilote d'un an avec les pharmacopées participant à la 11e Assemblée mondiale des pharmacopées (IMWP).

Fin 2020, 28 des 31 chapitres généraux et 46 des 60 monographies d'excipients figurant au programme de travail du GDP avaient été harmonisés.

15. ICH, « ICH Assembly Final Minutes, 14–15 November 2018 », https://go.edqm.eu/ICH20190108 (en anglais uniquement).

16. ICH, « Summary of MC Session Actions and Decisions: ICH Management Committee Virtual Meeting, 13, 25 and 26 May 2020, B. Q4B Maintenance », https://go.edqm.eu/ICH20200716 (en anglais uniquement).

Autres initiatives en matière d'harmonisation

La Ph. Eur. participe aussi à d'autres initiatives internationales en matière d'harmonisation. Par exemple, elle soutient activement l'IMWP, organisée sous l'égide de l'OMS, où sont discutés les moyens de renforcer la convergence et l'harmonisation entre les pharmacopées du monde entier. Parmi les divers projets entrepris, il convient de souligner l'élaboration des Bonnes pratiques de pharmacopée (BPPh) par l'IMWP et leur publication sur le site web de l'OMS, en vue d'améliorer la coopération et le partage des travaux entre les pharmacopées.

La 11e IMWP a eu lieu en février 2020, dans les locaux de l'EDQM, à Strasbourg (France). Plus de 50 Autorités nationales et régionales de pharmacopée, dont les 39 pays représentés par la Ph. Eur., ont renouvelé leur engagement à renforcer leur coopération.

Les pharmacopées présentes ont, en outre, fait le point sur les réponses apportées par chacune d'entre elles suite à la contamination de médicaments par des *N*-nitrosamines. Cet échange, initié par l'EDQM lors de la 10e IMWP (2019), a été jugé très utile pour faciliter l'harmonisation des mesures prises par les différentes pharmacopées en appui aux décisions des autorités réglementaires. Les participants ont réaffirmé l'importance des échanges entre les pharmacopées du monde et ont convenu d'augmenter la fréquence des réunions en intercalant régulièrement des visio- et téléconférences entre les réunions annuelles tenues en présentiel.

Dans le prolongement de la 11e IMWP, l'EDQM a organisé le symposium « Meet the World Pharmacopoeias », le 20 février 2020, dans ses locaux strasbourgeois également. Outre les 67 représentants des pharmacopées, des autorités réglementaires et du secteur pharmaceutique réunis aux côtés d'autres parties intéressées, le symposium a été suivi par plus de 160 autres participants, de plus de 40 pays. Il a permis aux représentants de partager leurs expériences et d'échanger des informations sur les réussites et les difficultés liées à la convergence et à l'harmonisation des pharmacopées, ainsi que sur la coopération entre les pharmacopées du monde et les parties intéressées. Figuraient au programme un point sur les travaux de l'IMWP, des informations générales sur les BPPh, ainsi que des propositions de futures interactions entre le GDP et l'IMWP. Les pharmacopées et les représentants du secteur pharmaceutique et des associations professionnelles ont discuté des difficultés liées à la convergence et à l'harmonisation des pharmacopées, ainsi que de la manière de renforcer la mutualisation des travaux et la coopération. Les retours des parties intéressées pendant le symposium ont donné aux participants à l'IMWP une base pour réfléchir aux futures initiatives et stratégies de communication.

En raison de la pandémie de COVID-19, l'OMS a régulièrement organisé des visioconférences pendant l'année. Les pharmacopées y ont discuté de leurs plans de continuité des activités, visant à sauvegarder leurs activités essentielles, en particulier la mise à disposition de normes documentaires et d'étalons de référence pour assurer la qualité des médicaments et de leurs ingrédients.

Coopération avec les autorités réglementaires nationales et européennes

Au fil de l'année 2020, la Commission a continué de travailler en étroite collaboration avec les ANC et avec l'EMA. Cette coopération permanente était essentielle pour maintenir la cohérence des approches entre les autorités d'enregistrement et la Ph. Eur. Les orientations scientifiques de l'EMA et les monographies ou chapitres généraux de la Ph. Eur. constituent des outils complémentaires pour assurer la qualité des médicaments. Plus précisément :

- les monographies de la Ph. Eur. contiennent des spécifications harmonisées, juridiquement contraignantes, pour les préparations pharmaceutiques, leurs constituants et leurs récipients,
- les orientations de l'EMA contiennent des recommandations sur la façon la plus appropriée de se conformer aux obligations juridiques.

Des représentants des Autorités nationales sont membres de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses groupes d'experts et groupes de travail. L'EMA, aux côtés des Autorités nationales, participe également aux travaux de la Ph. Eur. en présentant des demandes de révision et en examinant les projets de textes publiés, pour enquête publique, sur *Pharmeuropa en ligne*. Des membres des groupes de travail dont l'EMA assure le secrétariat et du Secrétariat de l'EMA lui-même sont observateurs auprès de certains groupes d'experts et groupes de travail de la Commission.

De même, l'EDQM 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 Comité des médicaments à base de plantes (HMPC), le Groupe de Travail mixte CHMP/CVMP sur la Qualité (QWP), le Groupe de Travail Biologie (BWP), le Groupe de Travail Immunologie (IWP) et le Groupe de Travail des Inspecteurs BPF-BPD (GMDP-IWG).

Coopération avec les Autorités nationales de pharmacopée

L'EDQM organise, tous les ans, une réunion des ANP des États membres de la Ph. Eur. pour faciliter et coordonner les activités d'intérêt commun et pour permettre des échanges informels d'informations. La réunion 2020 a été organisée par visioconférence. Les discussions ont notamment porté sur le programme de travail de la Ph. Eur. et sur l'amélioration des processus.

En raison de la pandémie de COVID-19, l'EDQM a également organisé des visioconférences hebdomadaires, jusqu'en juin, et des visioconférences mensuelles par la suite (voir Initiatives de l'EDQM contre le COVID-19, page 10).

Coopération avec d'autres partenaires

L'implication des parties intéressées dans l'élaboration et la révision des textes de la Ph. Eur. est cruciale, et l'EDQM s'efforce d'entretenir des échanges réguliers avec tous ses partenaires. En 2020, plusieurs réunions bilatérales ont été organisées avec des parties intéressées d'horizons divers, dans le but de promouvoir les échanges sur tous les aspects des travaux de l'EDQM et de veiller à ce que les retours des utilisateurs soient pris en compte.

Ces échanges ont été plus fréquents en raison de la pandémie de COVID-19 (voir Initiatives de l'EDQM contre le COVID-19, page 10).

► *Ph. Eur. 10e Édition*

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITES WEB

La 10e Édition de la Ph. Eur. (dont le Supplément 10.5) contient 2 447 monographies (notamment de formes pharmaceutiques), 378 textes généraux (notamment des monographies générales et des méthodes d'analyse) et environ 2 800 descriptions de réactifs.

Une nouvelle version de *Pharmeuropa en ligne* a été lancée début 2020. Le site web comprend *Pharmeuropa Bio & Scientific Notes* et les *Textes pour commentaires (Pharmeuropa),* le forum en ligne en accès libre sur lequel sont publiés, pour enquête publique, les projets de textes de la Ph. Eur. Facilement et largement accessible, *Pharmeuropa en ligne* vise à optimiser les interactions entre la Commission et les utilisateurs de la Ph. Eur., à permettre à ceux-ci de disposer de suffisamment de temps pour commenter les projets de textes, ainsi qu'à garantir l'accès à *Pharmeuropa* aux parties intéressées du monde entier. Les textes sont publiés en continu, mais les dates limites pour l'envoi des commentaires sont fixes (quatre fois par an).

Deux guides techniques ont été publiés en 2020 : le *Guide technique pour l'élaboration des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies* et la nouvelle édition du *Guide technique pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de vaccins et médicaments immunologiques vétérinaires* (voir Guides techniques, page 21).

Fin 2020, une nouvelle version du site web d'accès aux publications gratuites de l'EDQM (FreePub : https://freepub.edqm.eu/publications), plus conviviale et visuellement plus agréable, a été mise en ligne.

LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE

L'EDQM assure la mise à disposition de ses étalons de référence (ER) et contribue ainsi à maintenir la disponibilité de médicaments de qualité en Europe et au-delà – mission devenue encore plus importante avec la pandémie de COVID-19. Très tôt, des efforts extraordinaires ont été déployés pour adapter et renforcer le fonctionnement du Laboratoire et des entités chargées de la fabrication et de la logistique de l'EDQM, afin de préserver la santé, la sûreté et la sécurité du personnel qui continuait à développer, produire et expédier des ER.

Les étalons de référence et leur utilité

Étalons de référence de la Ph. Eur.

Les ER officiels font partie intégrante de la Ph. Eur. : ils constituent le complément des textes dont elle est composée, pour l'usage qui en est prévu, et sont indispensables à l'application des essais analytiques décrits dans les monographies de la Ph. Eur. Ils comprennent les substances chimiques de référence (SCR), les étalons de référence végétaux (ERV), les préparations biologiques de référence (PBR), les réactifs biologiques de référence (RBR) et les spectres de référence. Établis et distribués par l'EDQM, ils sont officiellement adoptés par la Commission de Pharmacopée ; les ER officiels de la Ph. Eur. font seuls autorité en cas d'arbitrage.

Distribution et catalogue

L'EDQM distribue ses ER dans le monde entier et son catalogue évolue constamment : de nouveaux étalons sont régulièrement établis, en complément des nouveaux textes et des textes révisés de la Ph. Eur. ou en remplacement des lots existants lorsque les stocks s'épuisent. La gestion globale du cycle de vie des ER couvre un large éventail de tâches : de l'approvisionnement en substances candidates, leur caractérisation et leur établissement, à la fabrication, au contrôle qualité, à l'assurance qualité, à la libération, à la distribution et au monitorage des lots.

Les restrictions de déplacements, douanières et d'expéditions imposées en 2020, en réaction à la pandémie, ont constitué autant d'obstacles à la distribution des ER. Au vu de la hausse des besoins en médicaments de qualité pendant la crise sanitaire, différentes étapes ont immédiatement été définies afin de mettre en œuvre des mesures visant à maintenir les services de distribution de l'EDQM totalement opérationnels (voir Les initiatives de l'EDQM contre le COVID-19, page 10).

Activités de l'EDQM liées aux substances de référence de l'OMS

L'EDQM participe, en tant qu'observateur, aux activités du Comité d'experts de la standardisation biologique (ECBS) et du Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (ECSPP) de l'OMS. Les mandats de ces comités incluent l'élaboration de normes et de *guidelines* qui visent à promouvoir l'assurance et le contrôle qualité des médicaments dans le monde

Lots d'étalons de référence de la Ph. Eur. adoptés en 2020

- 92 nouveaux ER
- 312 lots de lots de remplacement d'ER existants
- Distribués directement par l'EDQM dans 123 pays

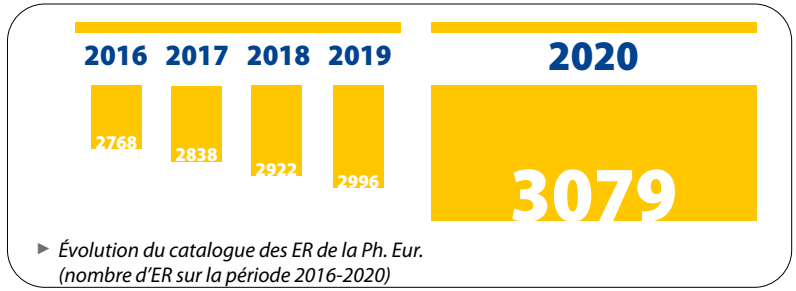
► *Distribution des ER de la Ph. Eur. dans le monde (2020)*

entier, en mettant un accent tout particulier sur les maladies prévalentes dans les pays en développement et sur les pays disposant de systèmes réglementaires moins rigoureux.

L'EDQM est responsable de l'établissement, de la fabrication, du monitorage et de la distribution des substances chimiques de référence internationales (SCRI) de l'OMS. Celles-ci sont nécessaires à l'application des monographies et textes de la Pharmacopée internationale, publiée et tenue à jour par l'OMS, et utilisée dans le monde entier, notamment dans des pays disposant de systèmes réglementaires moins robustes. Le catalogue des SCRI contient 244 substances de référence.

En 2020, l'ECSPP a adopté les rapports d'établissement soumis par le Laboratoire de l'EDQM pour 5 nouvelles SCRI et un lot de remplacement de SCRI.

L'EDQM est également responsable de l'établissement, de la fabrication, du stockage et de la distribution des étalons internationaux d'antibiotiques (ISA) de l'OMS, qui jouent un rôle essentiel pour la standardisation et le contrôle qualité des antibiotiques (substances actives et médicaments). Distribués dans le monde entier, ces étalons servent à effectuer des titrages microbiologiques dans le cadre du contrôle qualité des antibiotiques. Le catalogue des ISA contient 23 étalons de référence.



► *Évolution du catalogue des ER de la Ph. Eur. (nombre d'ER sur la période 2016-2020)*

Quelques faits et chiffres

Le catalogue de la Ph. Eur., qui évolue constamment, contient actuellement 3 079 ER. De nouveaux étalons sont régulièrement établis, en complément de nouveaux textes et de textes révisés de la Ph. Eur. ou en remplacement des lots existants lorsque les stocks s'épuisent.

En 2020, l'EDQM a distribué des ER de la Ph. Eur. dans 123 pays.

Les étalons de référence de la Ph. Eur. adoptés en 2020

Lors des trois sessions qui ont eu lieu en 2020, la Commission a adopté 404 lots d'ER sur la base des rapports d'établissement présentés par l'EDQM. Ce chiffre comprend les étalons de référence de médicaments dont la demande a augmenté en raison du COVID-19 (par exemple la dexaméthasone). Il inclut également sept nouveaux ER spécialement développés en complément du nouveau chapitre de la Ph. Eur. consacré au contrôle des nitrosamines, N-*nitrosamines dans les substances actives (2.5.42)*[17].

Sur la base des études collaboratives internationales réalisées en 2020 dans le cadre du BSP, la Commission a adopté un nouvel ER : albumine humaine pour essai sur la distribution de la taille moléculaire PBR.

Trois lots de remplacement d'ER existants ont également été adoptés : toxine coquelucheuse PBR, concentré de facteur VIII de coagulation humain PBR et mélange somatropine/désamidosomatropine pour essai de résolution SCR (voir aussi La Pharmacopée Européenne, page 16).

Orientations et politiques générales

Un soutien sans cesse renouvelé à tous les utilisateurs

En vertu des réglementations en vigueur dans certains pays, l'accès aux ER de la Ph. Eur. doit être maintenu, même après leur retrait du catalogue officiel. L'EDQM a, par conséquent, modifié sa politique : sous réserve que le stock soit suffisant, ces ER restent désormais disponibles à la vente pendant six mois après leur suppression de la Ph. Eur., afin de permettre aux utilisateurs de rester conformes au cadre réglementaire de leur pays[18].

Collaboration avec l'ISO

Comme les années précédentes, l'EDQM a participé, en tant qu'observateur, au Comité pour les matériaux de référence (REMCO) de l'ISO, fournissant des conseils et émettant des suggestions au sujet des normes et guides du REMCO élaborés ou révisés en 2020.

Collaboration avec les laboratoires nationaux

Le Laboratoire de l'EDQM peut s'appuyer sur un certain nombre d'OMCL pour établir les ER de la Ph. Eur. utilisés pour les dosages, lorsque des études collaboratives sont requises. En 2020, en effet, 26 laboratoires, représentant 24 pays, ont participé à des études collaboratives du Laboratoire de l'EDQM portant sur des SCR.

Manifestations scientifiques en lien avec les étalons de référence

En 2020, le Laboratoire de l'EDQM a participé activement, avec une présentation virtuelle, à l'atelier « Measurements, Standards, Quality and Safety Therapeutics and Diagnostics International Workshop », qui s'est tenu à Nankin (Chine), du 10 au 12 novembre.

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Tout au long de l'année 2020, l'EDQM a continué de proposer à la consultation et d'actualiser sa base de données en ligne répertoriant l'ensemble des étalons de référence officiellement en cours de validité pour les usages prescrits dans les monographies de la Ph. Eur. Elle permet de rechercher des ER par code, par nom, par numéro de monographie ou par numéro CAS. De plus, les déclarations de validité de lot sont à la disposition des utilisateurs pour prouver la validité des lots d'ER au moment de leur utilisation. La base de données est accessible à l'adresse : https://crs.edqm.eu.

Des fiches de données de sécurité (FDS), déclarations de données de sécurité biologique et notices sont également disponibles au téléchargement dans cette base de données.

En avril 2020, l'EDQM a publié une version rationalisée et plus conviviale de sa boutique en ligne d'étalons de référence[19], qui contient désormais des informations plus claires sur les conditions d'expédition de chaque article et des liens vers la base de données en ligne répertoriant les étalons de référence.

Pendant l'année, l'EDQM a publié 577 notices donnant aux utilisateurs des ER de la Ph. Eur. des informations complémentaires (chromatogrammes, valeurs assignées, etc.) sur des substances spécifiques.

En outre, des FDS et des étiquettes externes ont été créées ou mises à jour pour les produits chimiques dangereux, conformément au règlement REACH de l'UE sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions applicables et au règlement CLP de l'UE relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage. Des fiches de données de sécurité ont été créées ou mises à jour pour les matières présentant un risque biologique relevant du champ d'application de la Directive 2000/54/CE. Les FDS et les étiquettes sont disponibles en 27 langues.

17. EDQM, « Sept nouveaux étalons de référence disponibles pour l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines », https://go.edqm.eu/News1602020fr.

18. EDQM, « Modification de la politique de retrait de vente des étalons de référence », https://go.edqm.eu/News0142020fr.

19. EDQM, « Nouvelle boutique en ligne pour les étalons de référence de l'EDQM », https://go.edqm.eu/ERBoutique.

LA CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PH. EUR.

La procédure de Certification largement reconnue dans le monde

La procédure de Certification a été mise en place par l'EDQM pour évaluer et valider la capacité des monographies de la Ph. Eur. à contrôler la qualité des substances utilisées dans la fabrication des médicaments. Dans une économie mondiale en constante évolution, la production de substances pharmaceutiques hors Europe est de plus en plus répandue et pose de nouveaux défis quant à la surveillance et au contrôle qualité des substances entrant dans la composition des médicaments.

Pour demander un certificat de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (CEP), les fabricants présentent un dossier qui décrit le procédé de fabrication de leur substance et les stratégies de contrôle qualité qu'ils appliquent, démontrant que les essais décrits dans les monographies de la Ph. Eur. sont appropriés à ces fins. Après évaluation des données figurant dans ce dossier, l'EDQM peut décider ou non de délivrer un CEP. Cette procédure permet de centraliser l'évaluation des données, au bénéfice des autorités réglementaires et de l'industrie, et contribue à la mise à jour des monographies de la Ph. Eur.

En parallèle, l'EDQM conduit des inspections des sites de fabrication et/ou de distribution des substances pharmaceutiques couvertes par des CEP. Ces inspections permettent de s'assurer du respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de l'exactitude des informations fournies dans le cadre de la procédure de Certification.

De plus en plus d'autorités d'enregistrement, dans le monde entier, acceptent les CEP en remplacement de tout ou partie du volet « Qualité des substances actives » des dossiers d'AMM déposés pour des médicaments.

Demandes de CEP reçues en 2020

- 361 nouvelles demandes
- plus de 1 880 demandes de révison

211	1 429	> 5 400
nouveaux certificats	certificats révisés	certificats en cours de validité

► *Nombre total de CEP délivrés et en cours de validité en 2020*

Quelques faits et chiffres

En 2020, l'EDQM a reçu 361 nouvelles demandes de CEP (18 % de plus qu'en 2019), dont 343 concernant la pureté chimique, 12 concernant le risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) et 3 concernant des préparations à base de drogues végétales, et plus de 1 880 demandes de révision de CEP (4 % de plus qu'en 2019).

Au cours de l'année, 211 nouveaux certificats et 1 429 certificats révisés ont été délivrés. La pandémie de COVID-19 a eu des répercussions sur les délais de traitement, principalement en raison du confinement prolongé et de l'indisponibilité des experts des Autorités compétentes pour aider le Service de la Certification des substances de l'EDQM à évaluer les dossiers. Par conséquent, des retards de traitement ont été déplorés pour tous les types de demandes. L'EDQM a donc mis en place un certain nombre de mesures spécifiques et a

trouvé des solutions, ce qui s'est avéré positif. En outre, le Service de la Certification des substances a établi une **procédure accélérée** pour les demandes relatives à des substances importantes dans le contexte de la pandémie, à mettre en œuvre dans des cas justifiés par les entreprises ou les Autorités compétentes (voir Les initiatives de l'EDQM contre le COVID-19, page 12).

En décembre 2020, le nombre de CEP en cours de validité, qu'ils couvrent la pureté chimique, le risque d'EST ou les préparations à base de drogues végétales, s'élevait à plus de 5 400.

L'EDQM a poursuivi son étroite collaboration avec le réseau réglementaire de l'UE et ses partenaires internationaux sur le contrôle des **nitrosamines**, afin d'assurer des approches coordonnées et harmonisées sur la question.

Dans ce contexte, un examen des CEP a été lancé fin 2019 et le Service de la Certification des substances de l'EDQM est, depuis lors, chargé des évaluations du risque et de la mise à jour des demandes reçues des titulaires de CEP. Ce travail d'évaluation a été jugé prioritaire, sur la base du risque de présence de ces impuretés, et les CEP ont été révisés lorsque des essais spécifiques sur les substances actives ont été jugés nécessaires (voir La réponse de l'EDQM à la contamination par les nitrosamines, page 40).

Le programme d'inspections de l'EDQM a également été touché par les restrictions de déplacements en vigueur dès le début de l'année 2020 en raison de la pandémie de COVID-19. Sept inspections sur site ont toutefois eu lieu (en Inde et en Chine) et l'EDQM a évalué à distance 48 sites de fabrication en échangeant des données avec les corps d'inspection des États membres et avec des partenaires internationaux. En outre, l'EDQM a mis en place une nouvelle procédure d'**inspection à distance en temps réel (RTEMIS)**. Une phase pilote a été lancée et deux entreprises indiennes ont été invitées à y participer. Les résultats obtenus se sont avérés satisfaisants, du point de vue technique et par rapport aux résultats escomptés. La procédure RTEMIS a le potentiel de contribuer, une fois accumulée davantage d'expérience avec cette nouvelle approche des inspections, à la hausse du nombre annuel d'inspections de sites de fabrication.

En 2020, l'EDQM a suspendu et/ou retiré 15 CEP, pour non-conformité aux BPF ou en raison de l'incapacité du titulaire du CEP à satisfaire aux exigences de la procédure en matière de tenue à jour de son dossier. Parallèlement, 11 CEP ont été restaurés après l'évaluation des mesures prises par les entreprises en réaction à la suspension de leur CEP.

En vertu de la procédure de Certification, si une monographie de la Ph. Eur. ne permet pas de contrôler la qualité d'une substance, une demande de révision est soumise pour examen aux groupes d'experts de la Ph. Eur. concernés. En 2020, 22 demandes de ce type ont été émises, qui proposaient principalement l'ajout d'impuretés spécifiées à la liste de transparence de la monographie, ainsi qu'une méthode d'essai appropriée.

COMMUNICATION AVEC LES DEMANDEURS, PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

La communication avec les parties intéressées qui utilisent les CEP est primordiale. C'est pourquoi l'EDQM s'efforce de publier, sur son site web, des points fréquents sur ses activités et d'entretenir des échanges réguliers avec ses partenaires. En 2020, plusieurs réunions bilatérales ont été organisées avec diverses parties intéressées dans le but d'encourager le dialogue sur tous les aspects des travaux de l'EDQM et de veiller à ce que les retours des utilisateurs soient pris en compte.

En 2020, le Service de la Certification des substances de l'EDQM a lancé un projet de création du « **CEP du futur** » qui répondra davantage aux besoins émergents des parties intéressées. Une enquête en ligne a été envoyée aux groupes ciblés et publiée sur le site web de l'EDQM afin d'obtenir autant de retours que possible des différentes parties intéressées au sujet du contenu, de la mise en page, du format et de l'utilisation des CEP. Les retours reçus seront examinés en 2021 et utilisés pour définir le « CEP du futur » et répondre aux besoins des utilisateurs dans les années à venir.

La procédure de Certification est basée sur la participation des évaluateurs et des inspecteurs issus des Autorités nationales et l'EDQM collabore avec un réseau d'une centaine d'évaluateurs issus des Autorités compétentes et de 30 inspecteurs BPF. La liste de ces évaluateurs et inspecteurs est régulièrement publiée sur le site web de l'EDQM.

Le Comité directeur de la Certification s'est réuni en novembre 2020 et le Comité technique consultatif pour l'évaluation de la pureté chimique s'est réuni trois fois au cours de l'année.

Tout au long de l'année 2020, le Service de la Certification des substances a continué de travailler en étroite collaboration avec l'EMA et les ANC d'Europe et d'ailleurs. En ce qui concerne les Autorités européennes, cette coopération permanente est primordiale pour assurer la cohérence des approches adoptées pour l'évaluation des informations qualité relatives aux substances actives, ainsi que pour la mise en application des BPF. L'EDQM a le statut d'observateur auprès d'un certain nombre d'instances de l'EMA concernées par la procédure de Certification, par exemple le Groupe de Travail QWP et le Groupe de Travail GMDP-IWG. En 2020 en particulier, l'EDQM a contribué à tirer les leçons de l'expérience acquise avec l'affaire de la contamination des sartans[20] et mettra en application les recommandations pertinentes.

L'EDQM a continué de travailler au renforcement de la coopération et de l'échange d'informations sur la qualité des substances pharmaceutiques avec les Autorités du monde entier et à la promotion d'une utilisation judicieuse des CEP comme pièces justificatives pour l'évaluation de la qualité des substances. Dans ce contexte, un accord de confidentialité a été signé en juin 2020 avec la FDA saoudienne, qui accepte les CEP pour étayer les informations sur les substances actives dans le cadre de son processus d'enregistrement des médicaments.

20. EMA, « Lessons learnt from presence of *N*-nitrosamine impurities in sartan medicines », https://go.edqm.eu/EMA20200623 (en anglais uniquement).

En 2020, le Service de la Certification des substances a participé à plusieurs manifestations et conférences en ligne – autant d'occasions de renseigner les parties intéressées sur les évolutions de la procédure de Certification en ce qui concerne l'évaluation des demandes de CEP ou les inspections BPF.

Le Service de la Certification des substances a également participé à plusieurs plateformes de collaboration internationale, comme le Groupe de Travail Qualité de l'IPRP (programme international des régulateurs pharmaceutiques), le programme international d'inspection des sites de production de substances actives et le Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique (S/CIP).

LE RÉSEAU EUROPÉEN DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS

L'importance d'un réseau pour la coopération paneuropéenne

Funded by the European Union and the Council of Europe
EUROPEAN UNION
COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE
Implemented by the Council of Europe

Malgré les difficultés liées à la pandémie de COVID-19, qui a nécessité de réorganiser et de redéployer les ressources en 2020, l'EDQM a continué de coordonner les activités et d'exécuter le programme de travail du réseau général européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (GEON). Le secrétariat du réseau est assuré par l'EDQM et financé en partie par la Commission européenne.

Le réseau OMCL rassemble actuellement les laboratoires officiels de 36 États membres européens et de sept partenaires non européens. Leurs objectifs communs consistent à assurer la qualité des médicaments présents sur le marché, et à éviter que des médicaments de mauvaise qualité ou falsifiés ne parviennent aux patients et aux animaux, ne mettent leur santé en danger et ne compromettent l'efficacité de leurs traitements. Impartial, indépendant des fabricants et, par conséquent, libre de tout conflit d'intérêts, le réseau permet la mutualisation des ressources et le partage d'informations sur les dernières technologies, en vue d'économiser l'argent public et d'échanger et de combiner les expertises et bonnes pratiques dans toute l'Europe et au-delà. Le réseau fonctionne sur la base de normes, de procédures et d'orientations approuvées collectivement et suit le principe de la reconnaissance mutuelle des résultats expérimentaux. Ses travaux apportent aux États membres un soutien nécessaire pour contrôler la qualité des médicaments.

Pour mieux intégrer les activités d'analyse indépendantes des laboratoires dans le cadre réglementaire applicable aux médicaments, le réseau a approuvé quatre objectifs stratégiques clés lors de l'Assemblée 2020 des OMCL : partage-travail en réseau, centres spécialisés, stratégies de communication, et financement, qui auront une incidence sur le programme de travail du GEON dans les années à venir.

Audits mutuels conjoints/visites mutuelles conjointes et visites de formation

Le système en place au sein du réseau pour évaluer la conformité des OMCL aux exigences qualité figurant dans la norme ISO/CEI 17025, aux *guidelines* sur le management de la

Activités du réseau général des OMCL en 2020

- 13 audits mutuels conjoints (AMC)
- 13 essais d'aptitude (PTS)
- 1 étude de surveillance du marché (MSS)

qualité (MQ) du réseau et à la Ph. Eur. permet la réalisation d'une série d'**audits mutuels conjoints/visites mutuelles conjointes (AMC/VMC)**. En 2020, 13 AMC ont été effectués (dont dix audits de surveillance à distance et un audit blanc). Aucune visite de formation (VF) ni VMC n'a eu lieu. Depuis le lancement du programme de systèmes de management de la qualité (SMQ) en 1997, 193 AMC, 53 VMC et 28 VF et tutoriaux ont été réalisés.

En réaction à la pandémie, le programme d'audit initialement prévu pour 2020 a été considérablement revu. La priorité a été donnée aux OMCL non titulaires d'un certificat d'accréditation délivré par leur organisme national d'accréditation et dont l'attestation d'AMC arrivait à échéance en 2020. Davantage de retards dans la vérification externe de la mise en œuvre des nouvelles dispositions de la norme ISO/CEI 17025 :2017 auraient compromis la continuité des activités de ces laboratoires à l'échelle nationale, ainsi que leurs contributions au réseau. Des évaluations de leurs SMQ ont été effectuées à distance, par visioconférence, et l'accent a été mis sur les nouvelles exigences de la norme.

Harmoniser les SMQ entre les OMCL et atteindre un niveau de qualité approprié qui permet la reconnaissance mutuelle des résultats d'essais entre les membres (par exemple essais pour la libération officielle des lots de produits biologiques, surveillance du marché et analyse des médicaments falsifiés) demeurent les principales missions de ce programme.

Guidelines du réseau OMCL sur le management de la qualité

Les *guidelines* MQ communs sont élaborés par les experts du réseau, qui les mettent également à jour régulièrement.

Statut	*Guideline*/Documents de recommandation
Adopté	▶ Risk-based Auditing Approach ▶ Management of Changes ▶ Management of Environmental Conditions ▶ Management of Samples ▶ Handling and use of non-compendial reference standards in OMCL Network ▶ Validation/Verification of Analytical Procedures ▶ Qualification of Balances ▶ Qualification of GC Equipment ▶ Qualification of UV-visible Spectrophotometers ▶ Qualification of Atomic Absorption / Atomic Emission Spectrometers ▶ Externally Provided Products and Services ▶ Management of Documents and Records
En cours de révision	▶ Qualification of Automatic Titrators ▶ Management of Volumetric Glassware ▶ Qualification and re-qualification of personnel involved in laboratory activities ▶ Evaluation and reporting of results
En cours d'élaboration	▶ Recommendations on setting expiry period of reagents and reagents prepared and used in the laboratories of the OMCL Network

▶ Guidelines *sur le management de la qualité élaborés en 2020 – disponibles en anglais uniquement*

Sous la coordination du Secrétariat de l'EDQM, 12 *guidelines* MQ visant à aider les laboratoires à se conformer aux exigences de la norme ISO/CEI 17025 ont été rédigés ou révisés, puis adoptés par le réseau OMCL.

Formations/ateliers

En juin, l'EDQM a organisé le premier atelier à destination du réseau OMCL consacré à la maîtrise statistique des procédés. Organisé sur deux jours, il s'est déroulé sous forme de webinaire et a porté sur les cartes de contrôle (cartes de Shewhart) et des outils avancés (notamment règles de contrôle, cartes à lissage exponentiel [EWMA] et cartes à somme cumulée [CuSum]) utilisés pour contrôler les données de laboratoire et en dégager des tendances.

La formation consacrée au logiciel CombiStats™, habituellement organisée dans les locaux de l'EDQM, s'est tenue sous forme de webinaire, en octobre. Plus de 100 participants l'ont suivie. La première session leur a permis d'apprendre à utiliser le logiciel. La session suivante était réservée aux utilisateurs avancés, qui ont obtenu des réponses à leurs questions sur le plan d'essai, l'analyse et l'interprétation des résultats.

Programme d'essais d'aptitude

Le programme d'essais d'aptitude (PTS) de l'EDQM offre aux laboratoires un moyen objectif d'évaluer et de démontrer la fiabilité de leurs données. En 2020, cinq études ont été organisées dans le domaine physicochimique : PTS204 sur la détermination potentiométrique du pH, PTS205 sur le semi-microdosage de l'eau, PTS206 sur la perte à la dessiccation, PTS207 sur la spectrophotométrie UV-Vis et PTS208 sur la chromatographie liquide. La participation moyenne était de 118 laboratoires par PTS (OMCL et autres laboratoires de contrôle pharmaceutique relevant de l'industrie, du secteur hospitalier, des universités et des associations pharmaceutiques).

Une étude collaborative portant sur le dosage par spectrophotométrie UV-Vis d'un échantillon ayant pour matrice un extrait de drogue végétale a été menée en 2020, avec la participation de 14 laboratoires.

Les cinq études suivantes dans le domaine des produits biologiques ont été organisées en 2020, avec en moyenne 18 laboratoires participants par étude : PTS209 sur la recherche du virus de l'hépatite C dans les mélanges de plasma par des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAN), PTS210 sur la recherche de l'ADN du parvovirus B19 dans les mélanges de plasma par TAN, PTS211 sur la recherche du virus de l'hépatite A dans les mélanges de plasma par TAN, PTS212 sur l'activité du vaccin contre la grippe saisonnière (teneur en AH) et PTS213 sur l'activité du facteur IX de coagulation humain.

Un programme spécifique d'essais d'aptitude a également été mis au point par l'EDQM, en collaboration avec l'OMS. En 2020, trois études EQAAS (système d'évaluation de l'assurance qualité) ont été lancées : EQAAS 10.1 – Titrage, EQAAS 10.2 – Essai de désagrégation et EQAAS 10.3 – Essai d'identification des sulfates.

Collaboration avec l'European Co-operation for Accreditation

L'EDQM est un « intervenant à part entière » *(recognised stakeholder)* de l'European Co-operation for Accreditation (EA). Elle participe régulièrement aux réunions du Comité du laboratoire de l'EA afin de renforcer sa collaboration avec les membres dudit comité, de clarifier les questions techniques d'intérêt pour le réseau OMCL au sujet de l'interprétation des exigences de la norme ISO 17025 :2017 et de faire part de son expérience en matière d'audit.

À la demande du Comité du laboratoire de l'EA, l'EDQM a diffusé une enquête sur les audits conjoints auprès des OMCL et des organismes nationaux d'accréditation. D'après les retours obtenus, le document *Joint EA-EDQM Communication Regarding Cooperation when Carrying out (Joint) Audits/Assessments in OMCLs, EA-INF/15 :2017* (en anglais uniquement) est utile et bien conçu. Quelques pistes d'amélioration des futurs audits conjoints ont également été identifiées.

Activités du réseau général des OMCL

Assemblée annuelle du GEON

Initialement prévue en présentiel à Oslo (Norvège), l'Assemblée annuelle du GEON s'est finalement tenue en ligne, du 12 au 15 mai 2020, avec un programme resserré (six sessions thématiques au lieu de neuf). Ces nouvelles modalités ont permis à un public plus large d'y participer : au total, environ 470 participants ont assisté aux différentes sessions organisées pendant cette semaine de conférence.

► *L'Assemblée annuelle du GEON s'est tenue en ligne, du 12 au 15 mai 2020*

La pandémie de COVID-19, ses répercussions sur les travaux des OMCL et sur la coordination du réseau, ainsi que les mesures prises par les laboratoires de contrôle et l'EDQM (qui assure le secrétariat du réseau) étaient au cœur des six sessions.

Par ailleurs, sur la base de l'expérience tirée des cas de contamination de médicaments par des nitrosamines, le réseau a décidé que les OMCL devaient continuer de développer des méthodes de détection et centrer leurs campagnes de contrôle sur des groupes de produits « à risque » plutôt que sur des produits individuels. Cette approche pourrait mener à la création de nouveaux programmes concertés au sein du réseau.

Identifiée comme un objectif stratégique clé du réseau, la poursuite du développement de centres spécialisés lui permettra de relever de nouveaux défis liés au contrôle indépendant des produits innovants (produits de thérapie génique,

anticorps monoclonaux et auto-injecteurs, par exemple), mais nécessitera d'investir dans de nouvelles techniques d'analyse et de mobiliser davantage de ressources humaines.

Études générales de surveillance du marché

En 2020, une étude de surveillance du marché (MSS) portant sur le sildénafil (substances actives et médicaments) (MSS058) a été achevée. Ont participé à cette étude 24 OMCL du réseau général européen des OMCL, de 22 pays européens, d'Australie et d'Israël. Ils ont analysé et confirmé la qualité de plus de 340 échantillons.

Groupe de Travail sur les substances actives

Deux visioconférences se sont tenues en 2020, pour parler des objectifs stratégiques et du statut des études en cours et pour prévoir de nouvelles études. Le Groupe de Travail sur les substances actives (API) a également travaillé sur un plan commun de contrôle des substances actives. En outre, la possibilité de recourir à des bases de données nationales et de partager les signaux de risque émanant de différentes sources pour l'établissement de programmes concertés de surveillance du marché des substances actives est en cours d'évaluation.

Parmi les sujets d'intérêt pour le groupe figurait également l'étude *fingerprint* sur le sildénafil (MSSFP004). Il s'agit de la première étude combinée CAP (produit autorisé par voie centralisée)/MSS/*fingerprint* portant sur une molécule cible. L'objectif était d'effectuer un échantillonnage et une analyse concertés de substances actives et de médicaments. Les conclusions de cette étude et de la précédente (MSSFP003, sur l'oméprazole) seront publiées dans des revues scientifiques en 2021.

Après avoir mené plusieurs études *fingerprint*, le groupe a examiné les modalités d'exploitation de l'expérience acquise lors de l'application des méthodes chimiométriques pour le contrôle qualité des médicaments. L'une de leurs applications pratiques possibles est la détection d'échantillons de substances actives susceptibles de provenir de sources non autorisées.

Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés

En 2020, le Groupe de Travail sur les médicaments falsifiés a organisé deux visioconférences et a conclu une MSS sur les produits illégaux suspectés (MSSIP), intitulée « Illegal Products containing Non-ATC-INN Molecules ». Les résultats de cette étude feront l'objet d'une publication scientifique. Un rapport de synthèse paraîtra sur le site web de l'EDQM.

Une visioconférence conjointe avec des représentants du Réseau européen des laboratoires des douanes (CLEN) s'est déroulée le 27 octobre 2020. Les domaines d'expertise, gammes de produits à contrôler et champs d'action des réseaux CLEN et OMCL diffèrent, mais leurs deux programmes portent sur le contrôle des médicaments falsifiés. Les participants ont fait part de leur volonté de voir cette collaboration renforcée – ce que l'atelier a permis d'initier à l'échelle nationale. Au vu des retours positifs reçus après la réunion, il a été décidé d'organiser une nouvelle manifestation commune aux deux réseaux, en 2021.

Deux formations pratiques destinées aux OMCL sur les titrages d'anticorps monoclonaux sur cellules étaient prévues en 2020 dans les locaux de l'Infarmed (OMCL portugais) et de la FIMEA (OMCL finlandais). En raison de la pandémie de COVID-19, elles ont toutes deux été reportées à 2021. C'est également ce qui s'est produit pour le 4e symposium sur les médicaments falsifiés destiné aux OMCL, initialement prévu en avril 2020.

Une nouvelle étude (SUP0109) a été lancée, en novembre 2020, dans le cadre du programme de contrôle des produits inconnus suspects (SUP).

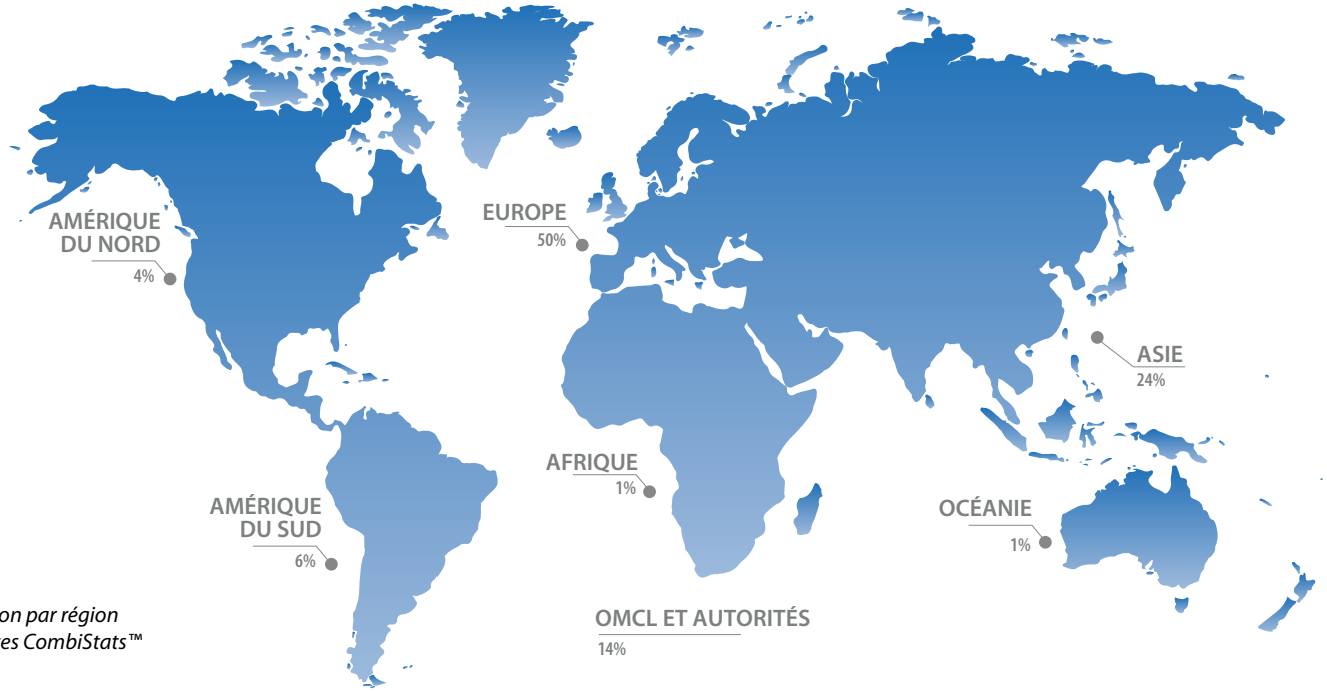
Des représentants de l'EDQM ont également participé aux réunions du Working Group of Enforcement Officers des HMA (HMA-WGEO) (voir Coopération avec les partenaires internationaux, page 66), en lien avec la promotion de la Convention MEDICRIME.

Les activités du Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés complètent celles du CD-P-PH/CMED concernant la falsification des produits médicaux (voir Les activités antifalsification, page 42).

Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique

Le Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique (OMCL GTWG) du réseau OMCL a été créé en 2008 pour favoriser la collaboration entre les différents OMCL travaillant dans le domaine des thérapies géniques, afin de réaliser des économies de temps et de ressources grâce à un partage des connaissances et des informations relatives aux dernières évolutions technologiques dans le cadre de réunions et d'études collaboratives. Le groupe de travail est actuellement composé de 11 OMCL.

En raison de la pandémie de COVID-19, le nombre d'expériences de laboratoire a été réduit et les ressources ont été réattribuées à des activités plus urgentes. Dans ce contexte, le rythme des activités du Groupe OMCL GTWG a ralenti. Pour



► *Distribution par région des licences CombiStats™*

les mêmes raisons, l'assemblée annuelle du groupe a été reportée à 2021. Une enquête a, néanmoins, été envoyée à l'ensemble du réseau afin de rassembler des informations sur les futurs besoins de ressources et de financement dans le champ de la thérapie génique, qui évolue rapidement. Les réponses à cette enquête seront analysées début 2021 et les conclusions seront partagées avec le réseau.

CombiStats™

CombiStats™ est un logiciel développé par l'EDQM et destiné à l'analyse statistique des titrages biologiques de dilution, tels que définis dans le chapitre 5.3 de la Ph. Eur. Initialement conçu pour les OMCL, ce programme est maintenant également accessible aux autres laboratoires. La version actuelle (6.1) propose de nouvelles fonctionnalités comme les essais d'équivalence, les régressions robustes, les courbes sigmoïdes asymétriques à 5 paramètres et la protection par mot de passe des fiches de données. Le manuel en ligne, un tutoriel et d'autres informations générales sur CombiStats™ sont disponibles sur le site web de l'EDQM[21]. Des formations sont organisées pour les utilisateurs une fois par an.

En 2020, 779 licences ont été distribuées et CombiStats™ a été utilisé dans 27 pays d'Europe et 29 pays du reste du monde. CombiStats™, qui contribue à la reconnaissance mutuelle des données et des résultats d'analyse, s'est imposé dans son domaine comme un outil de référence internationalement reconnu.

21. Voir www.edqm.eu/fr/combistats.

Activités concernant spécifiquement les pays de l'UE/EEE

Surveillance du marché des produits autorisés par voie centralisée

Un programme annuel d'échantillonnage et d'analyse des produits autorisés par voie centralisée (CAP) associe, depuis 1999, l'EDQM et l'EMA. L'EMA est le promoteur du programme, dont elle a la responsabilité globale. L'EDQM, quant à elle, coordonne l'échantillonnage et les essais.

Alors que le programme CAP régulier couvre une liste annuelle de produits préparée par le Secrétariat de l'EMA, en collaboration avec les comités scientifiques de l'EMA et selon une approche d'analyse du risque, le programme portant sur les génériques a été révisé en 2019 afin d'accroître le nombre de produits contrôlés et d'inclure trois programmes sur les génériques par an.

En réaction à la hausse du nombre de biosimilaires, un nouveau programme portant sur ce type de produits a également été introduit en 2019. Trois projets seront menés, sur une période de cinq ans (2019-2024), sur des produits contenant du filgrastim, de l'étanercept et du rituximab.

Des contrôles d'authenticité des produits faisant l'objet d'une distribution parallèle peuvent être réalisés dans le cadre du programme Distribution parallèle. La liste des produits d'intérêt est fournie, tous les ans, par le Secrétariat de l'EMA.

Afin de répondre à la production hors UE/EEE d'un pourcentage élevé de substances actives entrant dans la composition des médicaments commercialisés en Europe, un programme ad hoc portant sur les substances actives CAP fait désormais partie de l'accord de coopération signé par l'EDQM et l'EMA.

Les résultats des tests du Programme d'échantillonnage et d'analyse des produits autorisés (CAP) montrent que la grande majorité des produits contrôlés sont de la qualité attendue, avec des résultats conformes aux spécifications autorisées.

Au 31 décembre 2020, aucun résultat hors spécifications n'avait été identifié, mais quelques problèmes d'ordre réglementaire ou technique avaient été signalés et suivis par l'EMA.

Programme de surveillance après mise sur le marché des produits autorisés par reconnaissance mutuelle ou par voie décentralisée

En 2020 a été mené le 16e programme régulier de surveillance du marché des médicaments autorisés dans l'UE/EEE via la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) et la procédure décentralisée (PDC). Quelque 1 157 contrôles de produits ont été couverts par le programme 2020. Cette légère baisse par rapport aux années précédentes est probablement due à la pandémie de COVID-19, qui a entraîné des changements de planning et la redéfinition des priorités de différents laboratoires du réseau. Des rapports de contrôles ont été produits par 23 OMCL, et 11 % des produits contrôlés étaient à usage vétérinaire.

Des problèmes de nature réglementaire ont été identifiés dans environ 3,4 % des cas. Le pourcentage de projets dont les résultats sont non conformes augmente progressivement. Quelques graves irrégularités ont également été mises au jour en 2020.

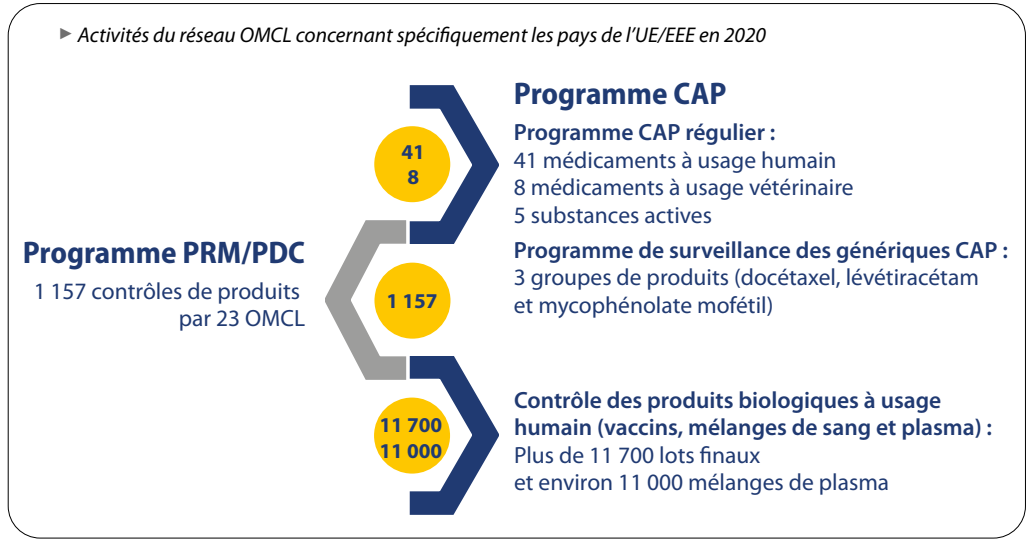
Au 31 décembre 2020, la base de données regroupant les études PRM/PDC menées au sein du réseau OMCL sur les produits PRM/PDC (créée en 2007 dans le but de renforcer la coopération en matière de planification, d'échantillonnage et de communication des résultats) comptait environ 13 300 enregistrements, auxquels avaient contribué 36 OMCL. L'accès à la base de données est réservé aux OMCL et aux Autorités de santé.

Les OMCL impliqués dans cette activité se sont réunis une fois en 2020, par visioconférence (36e réunion) pour évaluer le programme et discuter des moyens d'optimiser leur collaboration. Le développement d'un modèle commun d'analyse du risque a progressé. Les résultats de l'évaluation des produits PRM/PDC sont désormais disponibles dans la base de données. Ils seront utilisés pour planifier les activités de surveillance du marché dans les États membres.

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

Les activités du réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain assurent l'application harmonisée de l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, en Europe. Elles créent

► *Activités du réseau OMCL concernant spécifiquement les pays de l'UE/EEE en 2020*



les conditions nécessaires à la reconnaissance mutuelle obligatoire des contrôles des vaccins à usage humain et des médicaments dérivés du sang et du plasma humains. Les OMCL procèdent à un examen de la qualité de chaque lot par des contrôles expérimentaux et des évaluations de protocole.

Divisée en trois sessions qui se sont déroulées virtuellement les 14 et 15 mai, l'assemblée annuelle du réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain, axée sur les produits du sang, les vaccins et les problèmes communs, a favorisé les partages d'expertise dans le but d'optimiser les ressources et de résoudre les problèmes communs.

Signe du renforcement de la coopération internationale, des représentants de la TFDA et du site de Krasnoyarsk de l'OMCL du Service fédéral russe de surveillance du secteur de la santé (Roszdravnadzor) ont participé, pour la première fois, aux sessions réservées aux membres du réseau OCABR, à titre d'observateurs, après avoir signé des protocoles d'entente avec le réseau en 2019.

Courant 2020, le réseau OCABR a signé, avec la TGA australienne, un nouveau protocole d'entente sur les échanges d'informations confidentielles relatives aux activités de libération des lots de vaccins, en vertu duquel la TGA a le statut d'observateur et la participation de ses représentants à l'assemblée annuelle 2021 est autorisée.

Les activités prioritaires en 2020 comprenaient notamment le maintien de la libération régulière des lots, afin d'assurer un approvisionnement constant du grand public en médicaments essentiels – tels que les vaccins pédiatriques et les facteurs de coagulation humains – et la préparation de la libération des lots de vaccins contre le COVID-19. Grâce à la coordination du réseau – survenue très tôt –, notamment le développement d'une stratégie et d'une planification d'urgence minutieuse par les OMCL, la libération des lots n'a pas été affectée par la situation en 2020. Les OMCL ont évalué plus de 11 700 lots finaux et examiné environ 11 000 mélanges de plasma pour en vérifier l'innocuité, confirmant ainsi de façon indépendante la qualité des produits avant qu'ils ne parviennent aux patients.

Outre les deux réunions ordinaires du Comité consultatif OCABR pour les produits biologiques à usage humain et du Groupe de rédaction OCABR pour les vaccins, de nombreuses réunions ad hoc ont eu lieu avec le Comité consultatif et les OMCL impliqués. Des réunions avec des parties intéressées issues de l'industrie et d'autres organisations, telles que la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et l'OMS, ont également été organisées, dans le but de favoriser les échanges et de définir des stratégies en préparation de la procédure OCABR pour les candidats-vaccins contre le COVID-19. Elles ont abouti à l'établissement d'outils à destination des fabricants, notamment des orientations relatives au transfert anticipé des méthodes en cas d'urgence et une liste d'OMCL ayant les compétences et les ressources nécessaires à la réalisation des contrôles OCABR. D'autres activités, notamment l'élaboration de trois *guidelines* produits-spécifiques critiques, sont décrites dans la section Initiatives de l'EDQM contre le COVID-19 (page 11).

En outre, trois nouveaux *guidelines* et 31 *guidelines* révisés portant sur les vaccins sont entrés en vigueur en 2020, tout comme la révision de la procédure administrative de l'UE relative aux contrôles OCABR.

Un atelier visant à favoriser l'harmonisation des essais d'innocuité des vaccins poliomyélitiques oraux en vrac, pour les OMCL et les fabricants, a été organisé virtuellement en novembre et a donné lieu à des recommandations relatives à l'amélioration des orientations, qui seront soumises à l'OMS.

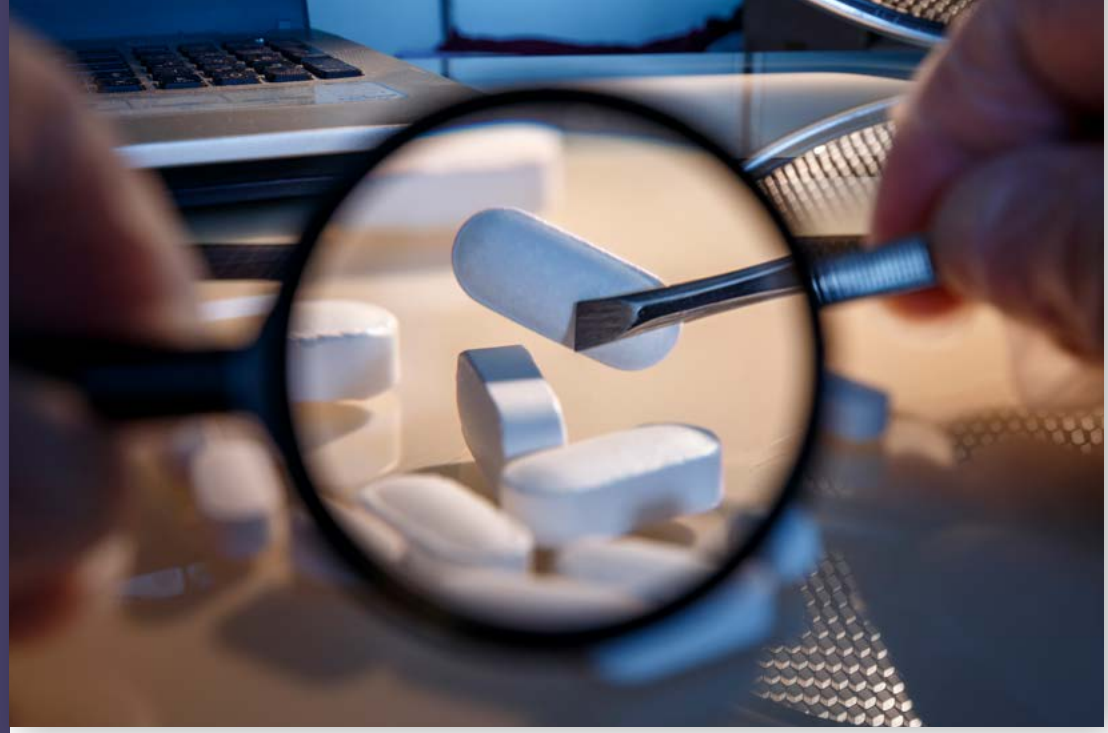
L'EDQM a apporté son soutien au réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain et aux parties intéressées pour la transition post-Brexit par le biais d'enquêtes et de communications publiées sur les pages consacrées à ce sujet sur le site web de l'EDQM.

Procédure OCABR pour les médicaments immunologiques vétérinaires

Un sous-groupe d'OMCL spécialisés et d'ANC se consacre au contrôle indépendant des médicaments immunologiques vétérinaires (MIV), en vertu des articles 81 et 82 de la Directive 2001/82/CE, telle qu'amendée.

Le Comité consultatif du Veterinary Batch Release Network (VBRN) s'est réuni à deux reprises pendant l'année afin de travailler sur des questions importantes et a également tenu des réunions ad hoc afin de traiter les questions urgentes liées à la gestion des ressources en situation d'urgence due au COVID-19 et à l'établissement des outils connexes, ensuite diffusés aux membres du VBRN. Les activités habituelles d'évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots (OBPR) et OCABR pour les MIV ont, en grande partie, été épargnées en raison de la planification efficace des OMCL. Sur les conseils du Comité consultatif et avec l'accord du réseau, l'assemblée annuelle 2020 a été remplacée par différentes procédures écrites et la tenue des élections prévues pour le Comité consultatif a été décalée à 2021, en raison des restrictions imposées pendant la pandémie de COVID-19.

La phase pilote visant à mieux coordonner les activités de surveillance après mise sur le marché des produits a été prolongée, avec quatre OMCL fournissant des données en 2020.



LA RÉPONSE DE L'EDQM À LA CONTAMINATION PAR LES NITROSAMINES

L'EDQM, qui a pour mission de promouvoir et de protéger la santé publique en permettant l'accès de toutes et tous à des médicaments et soins de santé de qualité, a agi à plusieurs niveaux pour répondre au problème de contamination par les nitrosamines depuis 2018 – date à laquelle la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA) ont été détectées dans certaines substances actives et dans certains médicaments. Elle communique régulièrement avec toutes les parties intéressées, des Autorités nationales aux fabricants, sur l'état d'avancement des travaux et sur les mesures mises en place.

Par ailleurs, l'EDQM n'a cessé de coopérer avec les autorités réglementaires, tant à l'échelle de l'UE qu'à l'échelle internationale. Les initiatives de l'EDQM concernant la contamination par les nitrosamines sont détaillées ci-après. Des informations et mises à jour sont régulièrement publiées sur la page web de l'EDQM consacrée à ce sujet.[22]

22. Voir https://go.edqm.eu/NitrosaminesFR.

Stratégie de la Ph. Eur.

Révision des monographies de la Ph. Eur. concernées pour introduire des limites de teneur en *N*-nitrosamines

Le 2 avril 2019, la Commission européenne a adopté une décision juridiquement contraignante concernant la présence d'impuretés nitrosamines dans les médicaments contenant les cinq substances actives initialement concernées (valsartan, candésartan, irbésartan, losartan et olmésartan)[23].

En réponse, la Commission européenne de Pharmacopée a décidé de réviser les monographies de la Ph. Eur. correspondantes. Publiées en juin 2019, dans la 10e Édition de la Ph. Eur., et entrées en vigueur le 1er janvier 2020, les cinq monographies révisées de la Ph. Eur. – *Candésartan cilexétil (2573)*, *Irbésartan (2465)*, *Losartan potassique (2232)*, *Olmésartan médoxomil (2600)* et *Valsartan (2423)* – comprenaient les limites provisoires applicables aux impuretés (NDMA et NDEA) décrites dans l'annexe de la décision de la Commission européenne. Ces limites provisoires étaient applicables pendant une période de transition de deux ans, au cours de laquelle seraient interdits sur le marché tous les lots contenant soit l'une des deux impuretés (NDMA et NDEA) à une teneur supérieure à ces limites, soit les deux impuretés ensemble, quelle qu'en soit la teneur (quantifiable).

23. Commission européenne, décision nº (2019)2698, Journal officiel de l'Union européenne, C180 24.05.2019, https://go.edqm.eu/OJC18020190524fr.

Le 13 novembre 2020, l'EMA a annoncé que son Comité des médicaments à usage humain (CHMP) avait aligné les recommandations visant à limiter les impuretés nitrosamines dans les sartans sur les recommandations qu'il avait émises pour d'autres classes de médicaments[24]. Le principal changement concernait les limites relatives aux nitrosamines : alors qu'elles s'appliquaient auparavant aux substances actives, elles s'appliqueraient désormais aux médicaments, car des sources de contamination par les nitrosamines autres que la substance active avaient été identifiées entretemps.

La Commission européenne de Pharmacopée a donc décidé d'adapter sa stratégie en conséquence et a révisé à nouveau les monographies des cinq substances actives initialement concernées pour en supprimer les passages en question de la section « Essais » et reformuler la section « Production ». Les monographies révisées seront publiées dans le Supplément 10.6 de la Ph. Eur. (juillet 2021).

La Commission a également décidé de ne pas poursuivre la révision de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034),* comme initialement proposé dans *Pharmeuropa 32.1*. Cette monographie générale sera bien révisée, mais son libellé sera revu afin de correspondre aux dernières recommandations du CHMP. La monographie générale *Préparations pharmaceutiques (2619)* sera également révisée. Ces deux révisions seront publiées, pour enquête publique, dans *Pharmeuropa* en 2021.

24. EMA, « *Nitrosamines : EMA aligns recommendations for sartans with those for other medicines* », *op. cit.* (en anglais uniquement).

Chapitre général de la Ph. Eur. sur l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines

Lors de sa 168e session (novembre 2020), la Commission a adopté un nouveau chapitre général présentant plusieurs procédures analytiques pour le contrôle des impuretés *N*-nitrosamines pertinentes dans les substances actives (*2.5.42,* précédemment numéroté *2.4.36*)[25]. Ces méthodes reposent en grande partie sur les travaux menés par le réseau OMCL (voir Travaux de l'OMCL sur les stratégies d'échantillonnage et les méthodes d'analyse, page 41).

Sorte de boîte à outils analytique, ce chapitre propose trois procédures faisant appel à des instruments plus ou moins sophistiqués (CPG-SM, CL-SM/SM et CPG-SM/SM). Il a paru important de décrire plusieurs procédures s'appuyant sur des instruments différents, afin de tenir compte de la diversité des besoins des laboratoires de contrôle qualité, en Europe et au-delà.

Le chapitre général porte principalement sur l'analyse de sept impuretés *N*-nitrosamines dans les cinq monographies susmentionnées :

- *N*-nitroso-dibutylamine (NDBA);
- *N*-nitroso-diéthylamine (NDEA);
- *N*-nitroso-diisopropylamine (NDIPA);
- *N*-nitroso-diméthylamine (NDMA);
- *N*-nitroso-dipropylamine (NDPA);
- *N*-nitroso-éthyl-isopropylamine (NEIPA);
- acide *N*-nitroso-*N*-méthyl-4-aminobutyrique (NMBA).

25. EDQM, « La Commission européenne de Pharmacopée adopte un nouveau chapitre général sur l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines », *op. cit.*

Les utilisateurs peuvent toutefois appliquer les procédures décrites à d'autres substances ou médicaments après avoir démontré leur adéquation à l'usage prévu, moyennant une validation supplémentaire.

Étalons de référence de la Ph. Eur.

À l'appui de la mise en œuvre du nouveau chapitre général de la Ph. Eur. sur l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines dans les substances actives, sept étalons de référence ont été établis en 2020 (*N*-nitroso-dibutylamine, *N*-nitroso-diéthylamine, *N*-nitroso-diisopropylamine, *N*-nitroso-diméthylamine, *N*-nitroso-dipropylamine, *N*-nitroso-éthyl-isopropylamine et acide *N*-nitroso-*N*-méthyl-4-aminobutyrique) pour couvrir les impuretés précitées[26]. Ils sont disponibles auprès de l'EDQM.

26. EDQM, « Sept nouveaux étalons de référence disponibles pour l'analyse des impuretés *N*-nitrosamines », *op. cit.*

Actions concernant les CEP

Prise de contact avec tous les titulaires de CEP concernés

En septembre 2019, l'EMA a entamé un examen, au titre de l'article 5(3) du Règlement européen (CE) nº 726/2004 concernant les médicaments à usage humain contenant des substances actives fabriquées par synthèse chimique. En juin 2020, le champ d'application de cet examen a été étendu à tous les médicaments chimiques et biologiques à usage humain.

L'EDQM a donc lancé, en octobre 2019, un appel à réexamen similaire auprès des titulaires de CEP et en a profité pour leur rappeler, du fait de l'extension du champ d'application de juin 2020, de s'acquitter de leurs responsabilités à cet égard avant la fin du mois de juillet 2020[27]. Les données collectées sont en cours d'évaluation, la priorité étant donnée aux substances à haut risque.

Réexamen des CEP de substances actives

Pour évaluer les stratégies de contrôle proposées par les fabricants de substances actives couvertes par un CEP et pour s'assurer que des limites appropriées sont appliquées chaque fois que nécessaire, l'EDQM applique les principes énoncés dans l'avis du CHMP suite à sa saisine en vertu de l'article 5(3) du Règlement européen (CE) nº 726/2004[28] et sur les doses admissibles publiées par l'EMA pour la NDMA, la NDEA et autres nitrosamines.

Quelle que soit la substance, **tous les nouveaux CEP accordés et les CEP renouvelés depuis le début 2019 comprennent une évaluation de la présence de nitrosamines**. Les limites sont basées sur les doses admissibles publiées par l'EMA. L'absence de telles limites dans ces CEP signifie que le risque a été considéré comme nul ou, si un risque a été identifié, que le procédé de fabrication comprend des contrôles appropriés pour garantir l'absence des impuretés considérées dans la substance active et que les données justificatives ont été fournies à l'EDQM.

L'EDQM continue de veiller à ce que cette évaluation soit effectuée pour toute révision du procédé de fabrication dans un CEP impliquant une modification de la voie de synthèse ou de la stratégie d'approvisionnement. En outre, toute modification apportée aux décisions réglementaires et/ou aux monographies de la Ph. Eur. est prise en compte dans la procédure d'évaluation des CEP.

Des réexamens de CEP spécifiques ont également été entrepris pour plusieurs substances actives, notamment le chlorhydrate de ranitidine, la metformine et la rifampicine, après que des impuretés nitrosamines ont été détectées dans des médicaments en contenant.

Chlorhydrate de ranitidine – Tous les CEP couvrant le chlorhydrate de ranitidine sont actuellement suspendus, l'EDQM ayant été informée de la présence de NDMA à faible teneur dans des médicaments contenant cette substance active. Des actions correctives sont en cours et les CEP ne seront restitués qu'une fois qu'elles auront été appliquées.

Metformine – L'EDQM a passé en revue les CEP concernant cette substance active. Il a été conclu que la présence de nitrosamines n'est pas liée à la substance active, mais au médicament : aucune mesure n'a donc été prise vis-à-vis des CEP couvrant la metformine.

Rifampicine – La présence d'impuretés nitrosamines dans cette substance active est toujours en cours d'investigation ; des mesures appropriées seront prises, si nécessaire.

Des contrôles des impuretés nitrosamines ont également été introduits dans certains CEP. Cette mesure a été prise après examen et évaluation des différentes voies de synthèse utilisées pour les substances correspondantes et des données fournies par les titulaires de CEP.

CEP couvrant des substances actives de la classe des sartans

À ce jour, tous les CEP actuellement validés pour les cinq sartans à cycle tétrazole sont conformes aux exigences de leurs monographies respectives dans la Ph. Eur., et notamment aux exigences révisées et adoptées par la Commission européenne de Pharmacopée en novembre 2020.

Inspections BPF des sites de fabrication des substances actives concernées

L'EDQM a continué à jouer un rôle actif dans les programmes d'inspection des fabricants de substances actives, notamment en réinspectant les sites de fabrication de substances actives de la classe des sartans, pour confirmer la mise en œuvre de mesures appropriées en ce qui concerne le procédé de fabrication et les BPF.

Coopération internationale

Sur cette question, l'EDQM a continuellement coopéré avec les autorités réglementaires

27. EDQM, « Annonce à l'attention des titulaires de CEPs concernant les nitrosamines dans les substances actives de synthèse », https://go.edqm.eu/News0632019fr.
28. EMA, Article 5(3) opinions, https://go.edqm.eu/ECReg7262004 (en anglais uniquement). Voir « *Nitrosamine impurities in human medicinal products* ».

à l'échelle nationale, internationale et européenne, et continuera à le faire pour assurer une approche coordonnée et harmonisée de la prise de décisions et de la mise en œuvre des décisions. Par ailleurs, l'EDQM mettra en pratique les recommandations émises dans le cadre du bilan de l'expérience acquise avec l'affaire de la contamination des sartans[29].

Travaux des OMCL sur les stratégies d'échantillonnage et les méthodes d'analyse

Coordination des campagnes d'échantillonnage et d'analyse

Le contrôle des nitrosamines s'accompagne de plusieurs contraintes : nécessité de développer des méthodes de détection indépendantes et très sensibles, de couvrir un large spectre de *N*-nitrosamines et de tester différents types de substances actives et de médicaments. Malgré ces difficultés, le réseau OMCL, coordonné par l'EDQM, a réussi à développer des procédures analytiques pour le dosage de la NDMA, de la NDEA, de la NDIPA, de la NEIPA, de la NDBA, de la NMBA (dérivée de l'utilisation de la *N*-méthylpyrrolidone) et de la 1-méthyl-4-nitrosopipérazine (MeNP, une impureté présente dans certains échantillons de rifampicine).

Tous les laboratoires membres du réseau européen des OMCL disposant des équipements nécessaires ont ainsi pu contribuer à la réalisation de contrôles efficients et ciblés sur des médicaments susceptibles d'être contaminés par des nitrosamines. Ces travaux ont été cruciaux pour apporter un solide soutien technique aux autorités réglementaires.

Une liste de toutes les méthodes d'accès public développées par le réseau OMCL et par des organisations partenaires est disponible sur le site web de l'EDQM[30].

Les procédures analytiques du réseau OMCL de l'EDQM ont également constitué le point de départ du développement de méthodes générales pour la Ph. Eur. (voir Stratégie de la Ph. Eur., page 38). Les méthodes utilisées par les OMCL et les laboratoires réglementaires internationaux d'autres régions font actuellement l'objet d'une étude comparative interlaboratoire.

L'objectif initial de ces activités analytiques consistait à mesurer les niveaux de contamination des substances actives et des médicaments de la classe des sartans (suite à des alertes qualité) et à analyser les échantillons reçus lors d'inspections BPF ciblées. Les OMCL ont également contribué activement à l'analyse des causes profondes des divers « cas de nitrosamines » (par exemple dans les médicaments à base de metformine).

Dans ce contexte, le réseau OMCL a développé, avec le soutien de l'EDQM, un format commun pour l'échange de plans d'échantillonnage et de résultats d'analyse entre les laboratoires participants.

Entretemps, des essais proactifs de surveillance du marché des substances actives et des médicaments à risque ont été mis en place à l'échelle nationale et du réseau (par exemple le Programme d'échantillonnage et d'analyse des produits autorisés [CAP]).

Les données générées par le réseau sont régulièrement partagées avec le réseau réglementaire européen des médicaments (EMRN) et les autorités réglementaires internationales.

29. EMA, « *Lessons learnt from presence of* N-*nitrosamine impurities in sartan medicines* », *op. cit.* (en anglais uniquement).

30. Voir projets ad hoc du réseau OMCL : www.edqm.eu/fr/projets-ad-hoc-reseau-omcl.

LES ACTIVITÉS ANTIFALSIFICATION

Lutte contre la criminalité pharmaceutique pour protéger la santé publique

L'EDQM a continué de promouvoir la coopération entre Autorités, tant à l'échelle nationale qu'à l'échelle internationale, pour combattre la falsification des produits médicaux (médicaments et dispositifs médicaux) et la criminalité connexe, comme prévu par la Convention MEDICRIME[31] du Conseil de l'Europe – premier et seul instrument pénal international juridiquement contraignant en matière de falsification des produits médicaux.

Les experts du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH), aux côtés de leurs homologues du Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions (CD-P-PH/CMED ; comité subordonné), ont poursuivi le développement et la promotion de programmes et de projets visant à faire connaître les bonnes pratiques de lutte contre la falsification des produits médicaux.

En étroite coopération avec la Division du droit pénal de la Direction générale des Droits de l'homme et de l'État de droit du Conseil de l'Europe, l'EDQM a continué à promouvoir la Convention MEDICRIME. Ces activités de sensibilisation complètent les activités pratiques du réseau OMCL dans l'ensemble des États participants (voir Groupe de travail OMCL sur les médicaments falsifiés, page 34).

Quelques faits

Fin 2020, la Convention MEDICRIME avait été ratifiée par 18 pays et signée par 14 autres. Le Comité des Parties à la Convention a tenu sa troisième réunion plénière en décembre 2020 et a invité la Présidente du CMED et l'EDQM à y présenter leurs activités. Le Comité des Parties jouera un rôle important dans le suivi de la mise en œuvre de la convention par les États parties.

La promotion de la coopération entre Autorités compétentes par le biais du réseau de points de contact uniques (PCU) témoigne du soutien apporté à l'EDQM à la Convention MEDICRIME. Ce réseau d'experts des Autorités de santé, des douanes, des services répressifs et d'autres Autorités compétentes, à l'échelle locale, nationale et internationale, favorise le partage et la collecte d'informations et de données sur les produits falsifiés. Le soutien et la gestion de ce réseau font partie intégrante du programme de travail du CD-P-PH/CMED.

La pandémie de COVID-19 a affecté le programme de formation habituel du CD-P-PH/CMED. Deux ateliers prévus en 2020 pour sensibiliser aux problèmes posés par la falsification des produits médicaux et promouvoir la coopération ont dû être annulés. L'un de ces ateliers était destiné aux inspecteurs BPF-BPD et aux inspecteurs de pharmacie, l'autre aux fonctionnaires de police, de santé et des douanes. Le comité a dû recourir largement aux réunions en ligne pour échanger des informations sur

© Interpol

Activités antifalsification en 2020

- Ratification de la Convention MEDICRIME par 18 pays au total
- Un atelier en ligne sur les produits frontière a réuni 40 participants de 23 pays
- Organisation d'un échange d'informations entre experts sur l'impact du COVID-19

31. Convention du Conseil de l'Europe sur la contre-façon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique, STCE nº 211.

les risques émergents dus au COVID-19. Il a publié à ce sujet une déclaration sur le site web de l'EDQM[32].

Pour faire suite à un atelier de 2019 axé sur les mesures coercitives contre les activités illégales relatives aux produits frontière, le réseau informel d'experts a été invité à une réunion en ligne, en décembre 2020. Les répercussions de la pandémie de COVID-19 ont occupé une place importante dans l'ordre du jour, mais d'autres discussions ont également eu lieu sur l'avenir et sur les besoins du réseau. Une quarantaine de participants de 23 pays ont assisté à cette réunion. Un atelier de suivi est prévu pour 2021.

Systèmes de sérialisation de masse des médicaments

Dans le cadre de la mise en œuvre de la directive de l'UE sur les médicaments falsifiés, l'EDQM a continué à aider les États membres de l'UE sur des questions spécifiques liées aux dispositifs de sécurité des emballages des médicaments pour usage humain. Les experts de l'EDQM ont pris part à l'inspection de l'organisme suédois de vérification des médicaments (e-VIS), menée par l'Autorité suédoise compétente. En outre, l'EDQM a poursuivi sa participation à la réunion du groupe de travail sur les dispositifs de sécurité, organisée par la Commission européenne.

32. EDQM, « Répercussions de la crise de la COVID-19 : les Autorités nationales européennes signalent des pénuries de produits médicaux et une augmentation des activités illégales », https://go.edqm.eu/News0752020fr.

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

L'EDQM gère une base de données sécurisée d'accès restreint, dénommée « Know-X »[33], destinée au stockage et au partage d'informations complètes sur des affaires spécifiques de falsification de produits médicaux (médicaments et dispositifs médicaux). Know-X permet aux Autorités de santé et aux services répressifs de toute l'Europe de traiter plus rapidement les affaires de produits médicaux suspects. Une fonction d'alerte rapide est, en outre, disponible pour permettre aux utilisateurs de signaler de nouveaux cas en temps réel. La base de données contient également des informations sur l'identification analytique des médicaments et l'action de suivi connexe mise en place par les Autorités de santé ou les services répressifs compétents. Le CD-P-PH/CMED et le Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés travaillent ensemble à la maintenance de la base de données et continuent à y apporter des améliorations. Ils coopèrent également à la promotion de la base de données et dispensent des formations à ses utilisateurs.

33. Base de données Know-X de l'EDQM : www.edqm.eu/fr/la-base-de-donnees-know-x-de-l-edqm.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Dans un but de sensibilisation à la Convention MEDICRIME, des représentants de l'EDQM ont pris part, tout au long de l'année 2020, aux réunions du HMA-WGEO, ainsi qu'à différentes conférences.

Des discussions à ce sujet avec des organisations partenaires, comme la Commission européenne et l'OMS, ont permis de conjuguer les efforts afin de mieux lutter contre la falsification des produits médicaux dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

LES PRODUITS ET LE SUIVI PHARMACEUTIQUES

Utilisation optimale des médicaments pour améliorer la qualité de vie des patients

Le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) est chargé des activités relatives à l'utilisation sans danger des médicaments et à la prise en charge des patients. Il bénéficie du soutien de ses organes subordonnés, le Comité d'Experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC), le Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance (CD-P-PH/PHO) et le Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions similaires (CD-P-PH/CMED).

Quelques faits

Le 11 mars 2020, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté la **Résolution CM/Res(2020)3** sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé[34]. Cette résolution fixe un cadre pour la promotion et la mise en œuvre du concept de suivi pharmaceutique au sein des systèmes de santé nationaux, afin de favoriser une prise en charge centrée sur le patient, de soutenir l'optimisation des médicaments et d'encourager une utilisation responsable des ressources.

Un webinaire consacré à cette résolution a été organisé le 25 novembre 2020, afin de sensibiliser au concept de suivi pharmaceutique et d'en promouvoir la mise en œuvre au sein des systèmes de santé nationaux. Ce webinaire a permis de présenter le contenu de la résolution et quelques exemples concrets de la manière dont les activités de suivi pharmaceutique peuvent être mises en application dans la pratique quotidienne, à l'échelle nationale. Il a réuni plus de 270 participants (Autorités nationales compétentes, professionnels de santé et universitaires) de 35 pays.

L'élaboration de guides techniques est un autre moyen de promouvoir la mise en œuvre du suivi pharmaceutique. Des progrès ont été réalisés tout au long de l'année 2020 dans la rédaction de documents d'orientation visant à harmoniser

Produits et suivi pharmaceutiques en 2020

- Adoption, en mars 2020, de la **Résolution CM/Res(2020)3** sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé
- Travaux en cours pour l'élaboration d'un document d'orientation pour l'harmonisation du processus de revue des médications et la révision de la **Résolution ResAP(2007)2** sur les bonnes pratiques en matière de distribution de médicaments par correspondance
- Recommandations annuelles sur la classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance
- Mise à jour régulière de la **base de données Melclass**

34. EDQM, « Une nouvelle résolution du Conseil de l'Europe pour promouvoir le suivi pharmaceutique en Europe », https://go.edqm.eu/News0222020fr.

le processus de revue des médications en Europe dans les différents services devant prendre en charge des patients de divers groupes cibles. Ces documents permettront d'optimiser l'utilisation des médicaments et d'améliorer la sécurité et la santé des patients.

Des progrès significatifs ont également été réalisés dans le cadre de la révision de la **Résolution ResAP(2007)2** sur les bonnes pratiques en matière de distribution de médicaments par correspondance, visant à protéger la sécurité des patients et la qualité des médicaments délivrés[35]. La version révisée de la résolution contiendra des recommandations à la pointe des connaissances en matière de distribution des médicaments par correspondance, à destination des États membres.

Le CD-P-PH/PHO a publié ses recommandations annuelles sur la classification des médicaments et leurs conditions de délivrance (avec ou sans prescription). Elles s'adressent aux Autorités de santé et à l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement des médicaments en Europe et visent à assurer la sécurité des patients et l'accessibilité des médicaments. Ces recommandations annuelles sont disponibles dans la base de données Melclass.

Le CD-PH/PHO a également publié les résultats de l'enquête portant sur l'évolution des modes de délivrance des médicaments, menée en 2019 auprès des experts participant aux travaux du comité. Cette étude avait pour but de recueillir des informations sur la vente de médicaments (disposant d'une AMM valide) dans des établissements autres que les pharmacies d'officine ou les pharmacies sur internet et sur son incidence éventuelle sur les pratiques de classification des médicaments.

35. Voir https://go.edqm.eu/NQSres.

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Révisions de la classification des médicaments

Les révisions suivantes de la classification des médicaments ont été publiées sur le site web de l'EDQM, courant 2020 :

- Corticoïdes à usage topique (classe ATC : D07A),
- Autres analgésiques et antipyrétiques (classe ATC : N02B),
- Préparations nasales (classe ATC : R01).

Base de données Melclass

La base de données Melclass (https://melclass.edqm.eu) contient des informations (en anglais uniquement) sur la classification et sur les conditions de délivrance en vigueur à l'échelle nationale. Elle a été régulièrement mise à jour, en 2020, de façon à intégrer les recommandations établies par le CD-P-PH/PHO à destination des Autorités nationales de santé concernant la classification des médicaments et leurs conditions de délivrance.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

En 2020, des échanges ont eu lieu avec des organisations internationales, comme le Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est (SEEHN), et des organisations professionnelles actives dans le domaine de la santé publique et de la pratique pharmaceutique, comme la Fédération internationale pharmaceutique (FIP) et l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP). Ces interactions avaient pour but d'harmoniser les efforts en vue d'assurer le bon usage des médicaments en Europe, et en particulier de favoriser la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au sein des systèmes de santé.

Le formulaire pédiatrique européen en 2020

- Compilation d'informations sur des produits et préparation extemporanée de formulations pédiatriques pour 4 substances actives pouvant être utiles dans le traitement du COVID-19
- Évaluation pratique de 2 monographies
- Publication pour enquête publique de 2 nouvelles monographies
- Inscription au programme de travail de 6 monographies

LE FORMULAIRE PÉDIATRIQUE EUROPÉEN

Aider les professionnels de santé à délivrer des médicaments adaptés aux enfants

Le formulaire pédiatrique européen (PaedForm) est un recueil paneuropéen, en accès libre, de monographies couvrant la formulation de préparations extemporanées actuellement décrites dans des formulaires nationaux et des formulations déjà bien établies dans certains pays européens. Son objectif est de faire en sorte que les médecins, pharmaciens et prestataires de soins aient à leur disposition des formulations de qualité appropriée et puissent ainsi préparer des médicaments lorsqu'aucun produit autorisé n'est disponible sur le marché.

Quelques faits et chiffres

Une large participation

Les travaux sur le formulaire pédiatrique européen, lancé en 2019, ont continué à progresser en 2020 grâce au dévouement des membres du groupe de travail concerné. Plus d'un tiers de ces membres sont des pharmaciens hospitaliers qui ont dû faire face à la pandémie de COVID-19.

Cette expérience concrète a incité le groupe de travail à rassembler rapidement des informations, à l'intention des pharmaciens hospitaliers, sur les produits et sur la préparation extemporanée de formulations pédiatriques pouvant être utiles dans le traitement du COVID-19. Dans un premier temps, un tableau contenant des informations sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine, médicaments utilisés à titre expérimental dans les premières phases de la pandémie, a été publié. À mesure de la propagation de la pandémie et de l'évolution des recommandations sur les options thérapeutiques appropriées, le groupe de travail a actualisé les informations figurant dans ce tableau. Des informations sur la dexaméthasone et sur l'association lopinavir/ritonavir y ont été ajoutées et sont tenues à jour, tandis que les informations sur la chloroquine et l'hydroxychloroquine ne sont plus actualisées (voir Initiatives de l'EDQM contre le COVID-19, page 12).

Les travaux de routine ont également avancé et deux monographies, *Solution buvable de furosémide à 2 mg/mL* et *Solution buvable de phosphate à 60 mg/mL*, ont été classées prioritaires en 2020. Malgré les retards d'expédition et la disponibilité incertaine du personnel de laboratoire, les formulations ont été préparées et testées conformément aux projets de monographies correspondants. Ces monographies ont pu être mises à jour sur la base des informations ainsi recueillies, puis publiées pour enquête publique dans le numéro 2 de *Pharmeuropa PaedForm*, en octobre 2020, et dans le numéro 3, en décembre 2020, respectivement[36].

Le groupe de travail a accueilli trois nouveaux membres en 2020 et compte désormais des experts issus de pharmacies hospitalières du Danemark, de France et d'Espagne.

D'autres relations ont également été établies avec des spécialistes d'Italie et de Croatie. L'élargissement du réseau PaedForm permet de recueillir des informations précieuses auprès de petites unités de pharmacie hospitalière – souvent à l'origine d'excellentes formulations pédiatriques – et assure le maintien d'une perspective européenne globale.

36. EDQM, « Publication du volume 2 de Pharmeuropa PaedForm », https://go.edqm.eu/News1212020fr ; « Formulaire pédiatrique européen : le projet de texte Solution buvable de phosphate est disponible pour enquête publique dans le volume 3 de Pharmeuropa PaedForm », https://go.edqm.eu/News1452020fr.

Programme de travail 2020

La bonne hiérarchisation des besoins des patients pédiatriques et des prescripteurs en Europe au cours des années précédant le lancement du formulaire a permis d'étoffer le programme de travail en 2020.

Six monographies ont été ajoutées au programme de travail en 2020, notamment les préparations liquides de deux médicaments antituberculeux supplémentaires (éthambutol et pyrazinamide), un médicament neurologique (baclofène) et un autre médicament cardiovasculaire (flécaïnide). Au total, 12 monographies figurent désormais au programme de travail, en plus des deux déjà publiées.

Programme de travail du formulaire pédiatrique européen (2020)

- Baclofène liquide pour usage oral
- Solution buvable d'hydrate de chloral
- Solution rectale d'hydrate de chloral
- Solution buvable d'éthambutol
- Solution buvable de flécaïnide
- Solution buvable de furosémide
- Solution buvable d'isoniazide
- Solution buvable de lorazépam
- Suspension buvable d'oméprazole
- Solution buvable de phosphate
- Pyrazinamide liquide pour usage oral
- Véhicule pour solution ou suspension buvable

Candidats éventuels pour addition au programme de travail

- Clonidine
- Étoposide
- Midazolam
- Phénprocoumone
- Phénytoïne
- Thioguanine

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Le début de l'année 2020 a été marqué par l'inscription, en janvier, de plus de 100 nouveaux utilisateurs de la plateforme en ligne PaedForm, suite à son lancement fin 2019.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

L'EDQM est restée en lien avec le Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA. Cette relation s'avère primordiale pour l'élaboration du programme de travail, car elle permet de donner la priorité aux monographies couvrant des produits pour lesquels il existe un besoin non satisfait, actuel ou anticipé. La bonne complémentarité entre le formulaire pédiatrique européen et les médicaments autorisés pour la population pédiatrique est ainsi assurée.

L'EDQM poursuit ses efforts pour développer et maintenir les partenariats existants avec les formulaires nationaux, les pharmacies hospitalières et les universités, et pour établir de nouveaux liens avec d'autres partenaires.

QUALITÉ ET SÉCURITÉ DES SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE

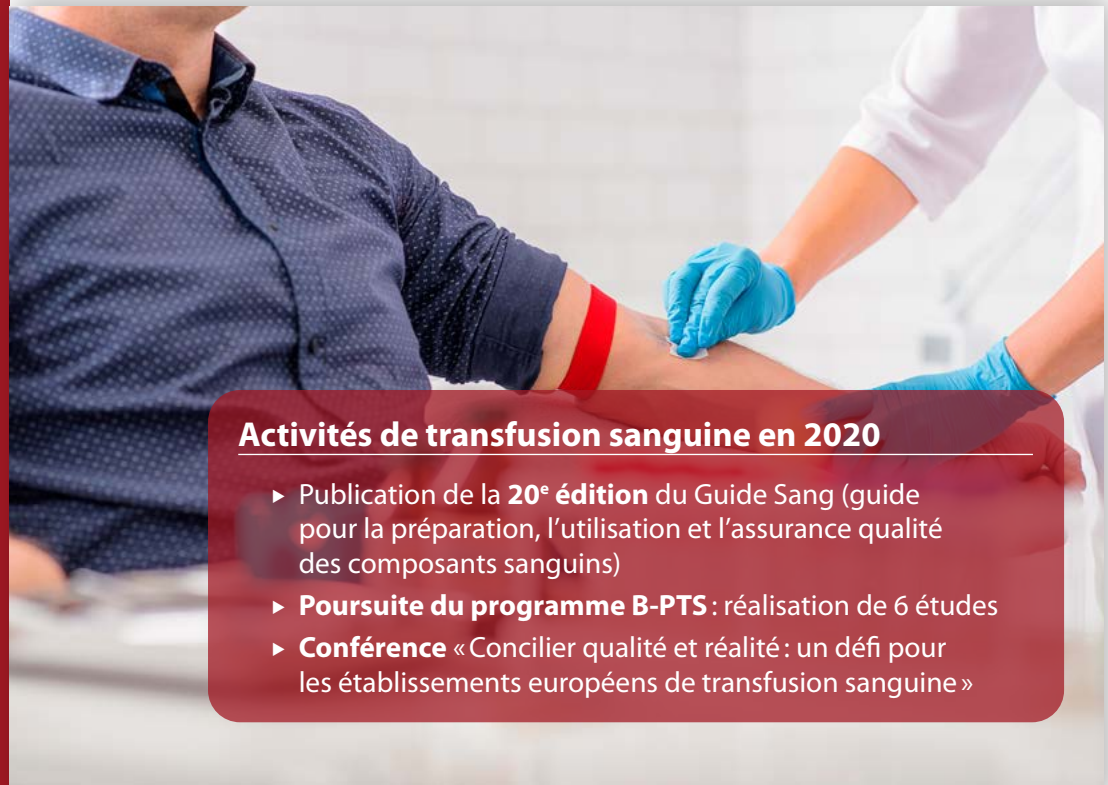
En 2020, l'EDQM a poursuivi ses travaux en faveur de la protection de la santé publique en Europe, en proposant des normes d'éthique, d'innocuité et de qualité fiables pour la transfusion sanguine (collecte, préparation, conservation, distribution et bon usage des composants sanguins), ainsi que pour la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.

LA TRANSFUSION SANGUINE

Promotion de l'innocuité et de la qualité du sang en Europe et au-delà

L'EDQM est responsable des activités du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transfusion sanguine. Ces travaux reposent sur trois grands principes : **promouvoir le don volontaire et non rémunéré, assurer une utilisation optimale du sang et protéger les donneurs et les receveurs de composants sanguins labiles**. L'EDQM travaille sur les aspects éthiques, juridiques et organisationnels de la transfusion sanguine pour assurer l'innocuité, la qualité et l'utilisation optimale du sang et des composants sanguins, en améliorer la disponibilité et en éviter le gaspillage.

Le Comité européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS) est le comité directeur chargé des activités de transfusion sanguine à l'EDQM. Il formule des orientations et des recommandations, en soutient la mise en œuvre et supervise les tâches de ses groupes de travail subordonnés.



Activités de transfusion sanguine en 2020

- Publication de la **20e édition** du Guide Sang (guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins)
- **Poursuite du programme B-PTS** : réalisation de 6 études
- **Conférence** « Concilier qualité et réalité : un défi pour les établissements européens de transfusion sanguine »

Quelques faits et chiffres

L'année 2020 a été celle de la publication de la 20e édition du guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins (« Guide Sang »). Avec la fusion des anciennes sections « Principes » et « Normes », cette nouvelle édition marque une évolution appréciée des utilisateurs, car elle facilite l'utilisation du guide en facilitant l'identification des normes.

L'EDQM a continué à gérer le programme d'essais d'aptitude pour le sang (B-PTS) et le programme de management de la qualité du sang (B-QM) pour accompagner les établissements du sang (ES) dans la mise en œuvre de la législation européenne sur le sang et des principes énoncés dans le Guide Sang et les Lignes directrices de bonnes pratiques. Depuis 2010, la Commission européenne et l'EDQM cofinancent ces deux programmes.

Programme d'essais d'aptitude pour le sang

Le programme B-PTS est une forme d'évaluation externe de la qualité. La participation au programme fournit aux laboratoires des ES un moyen objectif d'évaluer et de démontrer la fiabilité de leurs procédures d'analyse.

Six études ont été organisées en 2020, avec la participation moyenne de 51 laboratoires par étude. Les expéditions nécessaires aux essais B-PTS ont été classées par ordre de priorité et, malgré les répercussions de la pandémie de COVID-19 sur les transports, les ES ont ainsi pu continuer à libérer du sang satisfaisant aux exigences de qualité et d'innocuité.

Technique d'amplification des acides nucléiques (TAN)

B-PTS050 VHB, VHC, VIH

Sérologie

B-PTS051 anti-VHC
B-PTS052 anti-VIH/p24
B-PTS053 anti-Tréponème
B-PTS054 HBsAg/Anti-HBc

Immunohématologie

B-PTS055 ABO, rhésus, Kell, phénotypage étendu et anticorps irréguliers

▶ *Études B-PTS réalisées en 2020*

Programme de management de la qualité du sang

Le **Programme B-QM** est un programme d'éducation et d'assistance destiné à soutenir les ES européens dans le développement, la mise en œuvre et l'amélioration de leurs SMQ, en tenant compte des spécificités du domaine de la transfusion sanguine.

Le programme B-QM propose :

- des programmes de formation/d'évaluation sur site, notamment les visites de formation pour le sang (B-VF),
- des visites mutuelles conjointes pour le sang (B-VMC),
- des audits mutuels conjoints pour le sang (B-AMC),
- des outils pédagogiques, notamment des formations, des conférences et des guides pratiques.

Du fait de la pandémie de COVID-19, seule une B-VMC sur site a pu être réalisée en 2020.

Plan d'urgence et de secours pour l'approvisionnement en sang

Afin de renforcer les plans nationaux et européens visant à assurer la continuité de l'approvisionnement en sang dans les situations d'urgence – un sujet particulièrement pertinent au vu des défis à relever en 2020 – l'EDQM a lancé le projet de **plan d'urgence et de secours pour l'approvisionnement en sang (B-SCEP)** et a organisé la première réunion du Groupe de Travail B-SCEP en septembre. Des recommandations, notamment des stratégies déclinables en plans concrets, et des orientations seront publiées en 2021.

Projet de réorganisation du système roumain du sang

En 2020, l'EDQM et la CE/DG-REFORM ont signé un nouvel accord de délégation, confiant à l'EDQM la coordination de la réorganisation du système roumain du sang, qui comprend à la fois le service roumain de transfusion sanguine et le contrôle réglementaire de celui-ci. Lancé le 1er octobre, ce projet est programmé pour une durée maximale de 26 mois.

L'objectif du projet est de faire en sorte que le pays puisse assurer l'accès à des composants sanguins sûrs et de qualité et répondre aux besoins nationaux en composants sanguins. Pour ce faire, le modèle proposé devra à la fois être bien conçu, adapté aux besoins et applicable, en vue de parvenir à un système restructuré d'approvisionnement en sang qui réponde aux exigences de la législation européenne sur le sang et aux normes du Conseil de l'Europe et de l'EDQM.

Orientations et politiques générales

Comportements à risque ayant un impact sur la gestion des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle

Comme exigé par la Résolution CM/Res(2013)3[37], un groupe de travail dédié est responsable du recueil continu de données sur l'incidence et la prévalence des infections sexuellement transmissibles qui pourraient affecter la sécurité transfusionnelle. Ce groupe a compilé et publié un recueil des politiques d'ajournement appliquées par les États membres aux donneurs dont le comportement présente des risques pour la sécurité transfusionnelle.

Critères d'éligibilité pour les donneurs de plasma convalescents

À la lumière de la pandémie de COVID-19, le CD-P-TS a décidé de créer un nouveau groupe de travail chargé de définir les critères d'éligibilité des donneurs de plasma convalescents.

37. Résolution CM/Res(2013)3 relative aux comportements sexuels chez les donneurs de sang ayant un impact sur la sécurité transfusionnelle : https://go.edqm.eu/TSrec.

▶ *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins (2020)*

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins et Lignes directrices de bonnes pratiques

La 20e édition du guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins[38] (communément appelé « Guide Sang ») a été publiée, en anglais uniquement, en mai 2020. Un groupe de travail dédié est chargé de le mettre à jour et de s'assurer qu'il reflète les progrès scientifiques et les évolutions réglementaires intervenus au cours des deux années séparant les éditions successives du guide.

Banque de données européenne d'unités de sang congelées de groupes rares

La Base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares est pleinement opérationnelle et continue à aider les ES dans leurs recherches de sang de phénotype rare pour les patients devant être transfusés. À ce jour, six ES ont déjà volontairement mis à disposition leurs listes d'unités de sang congelé de groupes rares.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Conférence internationale sur le sang

Organisée pour célébrer le dixième anniversaire de la coopération entre l'EDQM et la Commission européenne dans le domaine de la transfusion sanguine, la conférence « Concilier qualité et réalité : un défi pour les établissements européens de transfusion sanguine », qui s'est déroulée en une série de webinaires du 27 au 29 octobre, a permis d'évaluer les défis actuels pour garantir la pérennité de l'approvisionnement en sang et la résilience du secteur de la transfusion sanguine en Europe. Les actes de la conférence, notamment les recommandations et les conclusions, seront publiés en 2021 (voir 2020 – Une année riche en manifestations et en rencontres, page 70).

Coopération avec la Commission européenne

L'EDQM a continué d'assister, en tant qu'observateur, aux réunions des Autorités compétentes de l'UE dans le domaine du sang, organisées en 2020 par la Commission européenne.

Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique

L'EDQM a été invitée à se joindre au groupe chargé de réviser le guide du Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique (S/CIP) sur les BPF pour les ES (*PIC/S GMP Guide for Blood Establishments* – en anglais uniquement). Véritable modèle d'harmonisation internationale, cette collaboration a permis d'aligner le document révisé publié par le S/CIP et les Lignes directrices de bonnes pratiques figurant dans le Guide Sang de l'EDQM/Conseil de l'Europe.

38. Voir https://freepub.edqm.eu/publications/AUTOPUB_48/detail (en anglais uniquement).

LA TRANSPLANTATION ET LES AUTRES APPLICATIONS HUMAINES D'ORGANES, DE TISSUS ET DE CELLULES

Promotion de normes strictes en matière d'innocuité et de sécurité

Le Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) est le comité directeur responsable des activités liées à la transplantation à l'EDQM. Son mandat comprend la rédaction d'orientations et la formulation de recommandations visant à améliorer l'accès aux greffons, l'établissement de normes strictes d'innocuité, de qualité et d'éthique en matière de transplantation d'organes, le recueil de données à l'échelle internationale, la surveillance des pratiques en Europe et la contribution à la lutte contre le trafic d'organes.

Quelques faits et chiffres

En 2020, le **Comité des Ministres du Conseil de l'Europe** a adopté plusieurs recommandations rédigées par le CD-P-TO. Les recommandations CM/Rec(2020)4[39] et CM/Rec(2020)5[40] invitent les États membres à s'assurer du **respect des normes de qualité et de sécurité applicables au don et aux autres applications humaines d'organes, de tissus et de cellules**, conformément aux guides techniques publiés par l'EDQM[41]. Par le biais de ces guides, l'EDQM soutient les professionnels et Autorités de santé en leur communiquant les informations scientifiques les plus récentes, et contribue à faire de l'Europe un leader mondial en matière de transplantation et un modèle de coopération internationale dans ce secteur. L'adoption de ces recommandations consacre les travaux importants de l'EDQM dans le domaine et donne au CD-P-TO et aux groupes de travail ad hoc concernés les bases juridiques nécessaires pour continuer à rédiger et à actualiser ces guides.

Le Comité des Ministres a également adopté une recommandation[42] invitant les États membres à prendre des mesures pour protéger la santé des donneurs de **progéniteurs hématopoïétiques**. Ce texte fournit des orientations concernant la sélection et l'évaluation des donneurs potentiels et le suivi post-don à court et à long terme, et rappelle la nécessité de recueillir des données permettant aux professionnels de tirer les leçons de leur expérience et d'assurer la sécurité maximale des futurs donneurs.

39. Recommandation CM/Rec(2020)4 sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation : https://go.edqm.eu/CMRec20204.
40. Recommandation CM/Rec(2020)5 sur la qualité et la sécurité des cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme : https://go.edqm.eu/CMRec20205.

41. « *Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application* » et « *Guide to the quality and safety of organs for transplantation* ». En savoir plus : https://go.edqm.eu/TOg.
42. Recommandation CM/Rec(2020)6 sur l'établissement de mesures harmonisées de protection des donneurs de progéniteurs hématopoïétiques : https://go.edqm.eu/CMRec20206.

Transplantation d'organes, de tissus et de cellules destinés à des applications humaines, 2020

- Bulletin *Newsletter Transplant* 2020
- Adoption de 2 recommandations par le Comité des Ministres concernant les normes de qualité et d'innocuité relatives au don et aux applications d'organes, de tissus et de cellules : CM/Rec(2020)4 et CM/Rec(2020)5
- 1 recommandation relative à la protection de la santé des donneurs de progéniteurs hématopoïétiques : CM/Rec(2020)6
- 2 webinaires, destinés aux acteurs du don et de la transplantation de tissus, sur la manière dont la pandémie de COVID-19 a affecté les programmes nationaux de dons de tissus et les pratiques quotidiennes des établissements de tissus

En 2020, le CD-P-TO et les comités subordonnés concernés ont poursuivi le développement et la promotion de programmes et de projets visant à faire connaître les bonnes pratiques en matière de lutte contre les crimes liés aux transplantations. En vertu des Résolutions CM/Res(2013)55[43] et CM/Res(2017)2[44] du Conseil de l'Europe, 34 États membres ont désigné des points de contact nationaux (PCN) chargés de recueillir régulièrement des données sur les patients qui se sont rendus à l'étranger pour une greffe. Ces informations sont essentielles pour mieux connaître ce phénomène et pour garantir que les principes de transparence, de traçabilité et de continuité des soins fournis aux patients transplantés dans leur pays s'appliquent aux patients transplantés à l'étranger. L'échange de données à l'échelle internationale met en lumière les pratiques de transplantation contraires à l'éthique, leurs conséquences à long terme et les risques qui peuvent en découler, tant pour les individus que pour la santé publique. Il permet également d'identifier les éventuels points névralgiques du tourisme de transplantation. En définitive, cet exercice pose les bases factuelles nécessaires pour fournir des informations complètes sur ces questions, favorise l'élaboration de recommandations à l'échelle nationale et internationale et encourage la coopération interagences pour lutter contre les crimes liés à la transplantation. Le réseau des PCN s'est réuni en ligne en novembre 2020. Au cours de cette réunion, les données enregistrées dans la base de données internationale de l'EDQM sur le voyage pour transplantation ont été examinées. Il est apparu que certains États membres semblent constituer des destinations privilégiées pour certaines interventions de transplantation potentiellement contraires à l'éthique, nécessitant une enquête minutieuse de la part des pays d'origine et des pays de destination des patients.

Une étape importante pour la Convention du Conseil de l'Europe contre le trafic d'organes humains[45] a été franchie en 2020. La Suisse et l'Espagne sont respectivement devenues les 10e et 11e pays à ratifier la convention, entraînant ainsi la convocation du Comité des Parties dans un délai d'un an. Ce comité aura la responsabilité de surveiller la mise en œuvre de la convention, en utilisant une approche plurisectorielle et pluridisciplinaire. Il facilitera le recueil, l'analyse et l'échange d'informations, d'expériences et de bonnes pratiques entre États, afin de renforcer leur capacité à prévenir et à lutter contre le trafic d'organes humains.

Pendant la pandémie de COVID-19, il était primordial, pour les systèmes de santé publique encadrant les dons et les transplantations, de maintenir un approvisionnement sûr, suffisant et accessible en tissus critiques et essentiels destinés à des applications humaines, tout en œuvrant pour un retour progressif à la « nouvelle normalité ». Dans cette optique, l'EDQM a organisé une série de webinaires[46] destinés aux acteurs du don et de la transplantation de tissus pour discuter de la manière dont la pandémie de COVID-19 a affecté les programmes nationaux de don de tissus et les pratiques quotidiennes des établissements de tissus. Ces webinaires ont donné l'occasion aux participants d'échanger des idées sur les dernières recommandations en matière d'analyses et d'accompagner la prise de décisions tournées vers l'avenir, et notamment grâce à la mise en œuvre de SMQ globaux et à une évaluation approfondie des nouveaux risques à toutes les étapes et pendant l'ensemble des procédures essentielles dans les établissements de tissus.

43. Résolution CM/Res(2013)55 sur l'établissement de procédures pour la collecte et la diffusion de données sur les activités de transplantation en dehors d'un système national de transplantation : https://go.edqm.eu/CMRes201355.
44. Résolution CM/Res(2017)2 sur l'établissement de procédures pour la prise en charge des patients ayant reçu une greffe d'organe à l'étranger et rentrés dans leur pays d'origine pour y recevoir des soins de suite : https://go.edqm.eu/CMRes20172.

45. STCE nº 216 : www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/216.

46. Voir https://go.edqm.eu/TOTCformation.

► *Newsletter Transplant*

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Le bulletin Newsletter Transplant 2020 a été publié en coopération avec l'Organisation espagnole de transplantation (ONT)[47]. Cette publication demeure la seule source d'information officielle permettant de suivre et de comparer les pratiques en vigueur dans les États membres. Couvrant 71 pays du monde entier, elle fournit une synthèse d'informations et des données relatives aux activités de don et de transplantation, à la gestion des listes d'attente, aux refus de prélèvement et aux centres autorisés à pratiquer la transplantation. Cette publication s'est imposée comme une référence internationale dans le domaine, au service des décideurs politiques, des professionnels de santé et des Autorités nationales de santé.

La base de données internationale sur le voyage pour transplantation a continué à se développer et un nombre croissant de pays soumettent des informations sur des patients s'étant rendus à l'étranger pour y recevoir une greffe d'organe. De nouveaux pays non membres du Conseil de l'Europe ont rejoint le réseau et de nouveaux domaines d'étude ont été inclus dans la base de données, afin de mieux évaluer le phénomène des voyages pour transplantation. Ces données sont analysées régulièrement par le réseau des PCN sur le voyage pour transplantation.

47. EDQM, « *Newsletter Transplant 2020 est disponible* », https://go.edqm.eu/News1012020fr.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Dans le cadre d'un accord de coopération entre la Commission européenne et l'EDQM, plusieurs réunions ont été organisées pour finaliser les étapes majeures de différents projets. Ces projets comprenaient l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour les établissements de tissus, l'étude comparative des pratiques en matière d'analyses de sang *post-mortem,* la formation des professionnels à la biovigilance et au management de la qualité, l'harmonisation des exercices de collecte de données d'activité dans le domaine des tissus et cellules, et l'élaboration du rapport annuel 2019 de l'UE sur les incidents et réactions indésirables graves (SARE) dans les domaines des tissus, des cellules et du sang.

Afin de renforcer la coopération entre les deux institutions et d'éviter la duplication des efforts, des représentants de l'EDQM ont participé aux réunions des Autorités compétentes de l'UE dans les domaines des organes, des tissus et des cellules, aux réunions pertinentes de sous-groupes d'experts, ainsi qu'aux principales réunions portant sur des projets financés par l'UE.

Des associations professionnelles majeures dans le domaine de la transplantation d'organes et de tissus et cellules ont continué à participer aux travaux de l'EDQM, notamment en participant à la rédaction d'orientations techniques et à leur diffusion au sein de la communauté professionnelle.

Par ailleurs, dans le cadre de la lutte contre le trafic d'organes, le Secrétariat du CD-P-TO a participé à la rédaction de la prise de position de l'Association médicale mondiale (AMM) sur la prise de mesures pour la prévention des infractions liées à la transplantation et la lutte contre ces infractions[48], adoptée le 31 octobre 2020, lors de la 71e Assemblée générale de l'AMM. Ce document appelle explicitement les gouvernements à adhérer à la Convention du Conseil de l'Europe contre le trafic d'organes humains.

48. Voir https://go.edqm.eu/WMA20201031fr.

SANTÉ DES CONSOMMATEURS

En 2020, les travaux relatifs à la coordination des études de surveillance du marché (MSS) et du programme d'essais d'aptitude (PTS) dans le domaine du contrôle qualité des cosmétiques ont continué, avec le concours du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques. Les efforts visant l'amélioration et le développement des normes dans le domaine des matériaux pour contact alimentaire se sont également poursuivis.

LES COSMÉTIQUES

Contrôle de la qualité et de l'innocuité des produits cosmétiques

Le Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur (CD-P-COS) est chargé d'apporter une réponse aux risques sanitaires résultant de l'utilisation des produits cosmétiques. Il traite également de l'innocuité des encres de tatouage et des maquillages permanents et promeut les principes énoncés dans la Résolution ResAP(2008)1 du Conseil de l'Europe[49]. Les activités inscrites à son programme de travail visent à favoriser la collaboration entre États membres et avec les observateurs.

Le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL) contribue à protéger la santé des consommateurs, en renforçant la surveillance du marché et la mise en application des réglementations européennes et nationales par les Autorités compétentes. La participation aux activités du réseau est ouverte aux signataires et observateurs de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne. Le réseau européen des OCCL est composé de membres volontaires, depuis 2010. Plus de 50 OCCL, dont des laboratoires de 21 États membres de l'UE, suivent actuellement les activités du réseau, facilitant l'optimisation de l'utilisation des ressources et l'amélioration du management de la qualité selon les normes internationales.

La vaste expérience acquise par l'EDQM dans le cadre du réseau OMCL est un atout pour la coordination du réseau OCCL.

49. Résolution ResAP(2008)1 sur les exigences et les critères d'innocuité des tatouages et des maquillages permanents : https://rm.coe.int/16805d3dbe.

Les cosmétiques en 2020

- **30 laboratoires** ont participé aux deux réunions du **réseau OCCL**.
- **Un essai d'aptitude sur les substances allergènes dans les lotions et les shampooings** a été réalisé et **trois autres ont été lancés** : les phtalates dans les vernis à ongles et les parfums, le 1,4-dioxane dans les produits cosmétiques pour le bain, les isothiazolinones et les colorants dans les produits cosmétiques pour le bain.
- **Une méthode de dosage des nitrosamines polaires dans les cosmétiques** a été publiée en ligne. Une étude interlaboratoire sur le dosage des *N*-nitrosamines non polaires dans les cosmétiques a été lancée.
- **Une MSS sur les allergènes dans les produits cosmétiques** a été finalisée et la MSS sur les cosmétiques destinés aux enfants s'est poursuivie avec le lancement d'un troisième cycle de collecte de données.

Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur

Le CD-P-COS a organisé une visioconférence avec tous ses membres et observateurs et a participé, aux côtés du réseau européen des OCCL et de représentants de la Commission européenne, à deux autres visioconférences pour anticiper les nouvelles réglementations européennes concernant la conformité des produits et la surveillance du marché, ainsi que les mesures récemment adoptées pour limiter l'utilisation de substances chimiques dans les encres de tatouage.

Protection des volontaires sains dans le cadre du contrôle des cosmétiques

À partir d'une enquête réalisée auprès de ses membres en 2019, le CD-P-COS a discuté de la manière d'améliorer la protection des volontaires sains dans les études portant sur l'utilisation, la qualité et les effets des cosmétiques. Conformément aux neuf recommandations présentées dans le rapport d'enquête, et en tenant compte des lignes directrices et des réglementations déjà en place au niveau national ou européen, un document d'orientation complet a été rédigé à l'attention des Autorités de santé.

Innocuité des produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants

Le comité a recueilli des propositions de modification des exigences et recommandations en matière d'innocuité pour l'évaluation des risques associés aux cosmétiques destinés aux jeunes enfants. La première édition de ce document d'orientation a été publiée en 2012[50] (en anglais uniquement), et des experts nationaux de trois États membres ont coordonné la préparation d'une nouvelle édition entièrement actualisée en 2020.

Réseau OCCL

L'amiante et les métaux lourds dans les cosmétiques

La réglementation européenne interdit l'utilisation de l'amiante et de métaux lourds comme l'arsenic, le nickel ou le baryum dans la production de produits cosmétiques. Dans certains cas, la présence à l'état de traces de substances interdites est (techniquement) inévitable.

Depuis 2019, les membres du réseau OCCL recueillent des informations sur les différents seuils applicables au contrôle qualité des produits cosmétiques. Fabricants et exploitants d'entreprise sont tenus de traiter la question de la présence à l'état de traces de certaines substances dans les rapports de sécurité et d'en surveiller étroitement la concentration.

50. Voir www.edqm.eu/fr/liste-publications-relatives-aux-produits-cosmetiques-et-aux-encres-de-tatouage.

Contrôle qualité des cosmétiques : études de surveillance du marché

Les informations relatives à la teneur en parfum des cosmétiques (par exemple la mention « sans parfum ») sont importantes pour les consommateurs, car de nombreux parfums peuvent provoquer des réactions allergiques. Le réseau OCCL a réalisé une MSS à l'échelle européenne pour vérifier si les produits cosmétiques sans parfum sont aussi sûrs qu'ils le prétendent. D'après les résultats de cette étude, 7,7 % des échantillons contrôlés n'étaient pas conformes à la législation, en raison de déclarations lacunaires ou fausses des composés parfumés allergènes présents, et 3,1 % des produits commercialisés comme « sans parfum » contenaient des composés parfumés[51].

N-nitrosamines dans les cosmétiques

Afin de permettre aux laboratoires de contrôle des cosmétiques de détecter la présence de *N*-nitrosamines toxiques dans les produits cosmétiques, un groupe de quatre laboratoires a mis en place un protocole d'essai commun pour évaluer la faisabilité et la reproductibilité d'une procédure analytique. Le résultat étant positif, la procédure analytique de dosage des nitrosamines polaires dans les cosmétiques a été publiée[52].

51. EDQM, « L'EDQM signale la présence de fragrances allergènes dans des cosmétiques pourtant vendus comme "sans parfum" », https://go.edqm.eu/News1282020fr.
52. EDQM, « Nouvelle méthode de quantification des *N*-nitrosamines polaires dans les produits cosmétiques », https://go.edqm.eu/News1532020fr.

Écrans solaires

Il est essentiel de vérifier l'efficacité des écrans solaires pour assurer la protection des consommateurs à court et à long terme. Une enquête a été menée pour étudier les stratégies de surveillance du marché des écrans solaires dans différents pays, dans le but de faire connaître les bonnes pratiques au sein du réseau OCCL et de discuter de l'éventuelle nécessité de méthodes alternatives pour déterminer le facteur de protection solaire.

Programme d'essais d'aptitude

Les essais d'aptitude sont essentiels au management de la qualité dans les laboratoires de contrôle des cosmétiques. Ils contribuent à garantir la fiabilité des données produites et la comparabilité des résultats d'essais dans toute l'Europe.

En 2020, 17 laboratoires de contrôle ont participé à une étude visant à évaluer leur capacité à déterminer la concentration de substances allergènes. Les participants ont eu l'occasion d'utiliser différentes techniques d'analyse, la plupart faisant appel à la CPG-SM.

L'EDQM s'est associée à des laboratoires de contrôle d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse pour recueillir leurs résultats et évaluer leur maîtrise du dosage du peroxyde d'hydrogène dans les teintures et autres produits capillaires.

PUBLICATION, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

La procédure analytique de dosage des *N*-nitrosamines polaires dans les produits cosmétiques validée au sein du réseau OCCL a été publiée et peut être téléchargée gratuitement sur le site web de l'EDQM (voir *N*-nitrosamines dans les cosmétiques, page 59). Cette procédure repose sur la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Les pages web de l'EDQM consacrées au réseau OCCL et aux activités relatives aux cosmétiques ont été remaniées afin d'améliorer la visibilité des profils de plusieurs OCCL et d'en ajouter de nouveaux.

Un rapport de synthèse de la MSS sur les allergènes dans les produits cosmétiques a été publié sur le site web de l'EDQM, en décembre 2020, et les données chiffrées sur les taux de non-conformité observés ont attiré l'attention des médias (voir Contrôle de la qualité des cosmétiques : études de surveillance du marché, page 59).

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Des échanges d'informations sur les activités de surveillance du marché ont été régulièrement organisés entre l'EDQM et les groupes de travail de la Plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques (le PEMSAC).

Des représentants de la Commission européenne ont assisté aux réunions du CD-P-COS et du réseau OCCL.

LES MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE

Le Comité européen sur les matériaux et objets pour contact alimentaire (CD-P-MCA) est chargé d'élaborer des mesures harmonisées en complément de la législation de l'UE et des législations nationales destinées à garantir la sécurité des emballages, des récipients, des ustensiles et d'autres matériaux et objets pour contact alimentaire.

Il est soutenu par trois groupes de travail subordonnés : un chargé du papier et du carton utilisés dans la fabrication des matériaux et objets pour contact alimentaire, un travaillant sur les matériaux pour contact alimentaire imprimés et un traitant les questions liées aux pièces justificatives de la conformité. Neuf réunions du groupe de travail se sont tenues avec la participation d'experts des secteurs public et privé. Elles ont porté sur les documents de conformité, les émaux, le papier et le carton et les encres d'imprimerie.

Le programme de travail a pour but de protéger la santé humaine en Europe grâce à des exigences communes en matière de qualité et d'innocuité, ainsi qu'à l'élaboration et à la mise à jour de méthodes d'analyse.

Les guides techniques publiés servent de référence aux fabricants, aux évaluateurs sécurité et aux laboratoires de contrôle[53].

53. Les publications gratuites de l'EDQM sont disponibles à l'adresse : https://register.edqm.eu/freepub.

Matériaux pour contact alimentaire en 2020

- En 2020, 14 laboratoires de contrôle ont convenu d'un **protocole pour le dosage des composants des encres d'impression dans les échantillons de nourriture** et ont mené une étude analytique pour vérifier la reproductibilité des résultats des essais en vue de publier, en l'absence de méthodes officielles, un protocole d'essai harmonisé.
- L'étude interlaboratoire a permis de **valider avec succès les procédures analytiques de détection dans les aliments des contaminants** provenant d'emballages imprimés (6 photo-initiateurs, 3 produits de dégradation associés et 1 plastifiant).
- La Résolution CM/Res(2020)9 sur l'innocuité et la **qualité des matériaux et objets pour contact alimentaire** et les principes directeurs qui la complètent ont été adoptés.

Quelques faits et chiffres

La résolution du Conseil de l'Europe sur les matériaux pour contact alimentaire[54] a été adoptée en octobre 2020. Son annexe comprend les principes directeurs relatifs à la mise en application de politiques adaptées en matière d'innocuité et de qualité des matériaux et objets pour contact alimentaire. Cette résolution servira de cadre pour tous les guides techniques publiés par l'EDQM sur des matériaux pour contact alimentaire spécifiques.

Le CD-P-MCA a lancé des travaux supplémentaires pour aider les exploitants d'entreprise à assurer la conformité aux principes directeurs en matière de qualité et d'innocuité des matériaux pour contact alimentaire, ainsi qu'aux réglementations applicables.

Un guide technique sur les matériaux et objets en papier et carton a été adopté suite à une consultation des parties intéressées.

Un guide pratique sur les métaux et alliages constitutifs des matériaux et objets pour contact alimentaire a été publié, à l'intention des fabricants et des autorités réglementaires, pour la première fois en 2013[55]. Compte tenu des nouvelles connaissances scientifiques et de l'expérience acquise à la suite de la première édition du guide, le CD-P-MCA a accepté les modifications proposées par les experts des Autorités compétentes, des laboratoires de contrôle (officiels ou privés) et de l'industrie pour la deuxième édition du guide, en préparation.

54. Résolution CM/Res(2020)9 sur l'innocuité et la qualité des matériaux et objets pour contact alimentaire : https://go.edqm.eu/CMRes20209.
55. En savoir plus : https://go.edqm.eu/MCA.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Les Autorités nationales compétentes contribuent à l'élaboration de lignes directrices, apportent leur expertise et procèdent à des essais expérimentaux.

Tout au long de l'année 2020, les experts nationaux ont poursuivi la revue des résolutions et des documents techniques élaborés par le passé.

L'EDQM et les experts nationaux ont uni leurs forces pour préparer des règles communes de sélection des conditions d'analyse applicables au contrôle des métaux, alliages et autres matériaux pour contact alimentaire. Ces travaux sont coordonnés par le Centre commun de recherche (CCR) de la Commission européenne.

L'EDQM a procédé à des échanges de vues avec les associations industrielles, organisé des consultations avec les parties intéressées et tenu des réunions d'experts sur des dispositions techniques et des conseils destinés aux fabricants, aux laboratoires de contrôle et aux Autorités.

SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

L'EDQM a continué de placer le SMQ parmi ses investissements prioritaires en 2020, en mettant l'accent sur les étalons de référence de la Ph. Eur. À la suite des audits effectués par les organismes officiels de certification et d'accréditation, la certification ISO 9001:2015 de l'EDQM a été confirmée et une accréditation ISO 17025:2017 lui a été délivrée. L'EDQM est donc certifiée pour six processus et son laboratoire est accrédité ISO 17025 pour 21 essais, dont la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire quantitative (qRMN). Les clients de l'EDQM et autres parties intéressées sont donc assurés de la qualité constante des produits et services fournis et de l'engagement de l'EDQM à maintenir et également à améliorer continuellement ses normes qualité dans l'ensemble de ses activités.

COOPÉRATION AVEC LES PARTENAIRES INTERNATIONAUX

L'EDQM accorde une grande importance à la coopération avec ses nombreux partenaires internationaux, pour l'ensemble de ses activités. Ces activités reposent, en effet, grandement sur le soutien des ANP, des ANC, des OMCL, des corps d'inspection nationaux et de plus de 2 000 experts en sciences pharmaceutiques et spécialistes du monde entier dans plusieurs domaines de la santé, comme la transfusion sanguine et la transplantation d'organes. Membre à part entière du réseau réglementaire européen, l'EQDM rencontre aussi régulièrement les autorités réglementaires nationales, ainsi que la Commission européenne et ses agences techniques (dont l'EMA), avec lesquelles elle collabore.

Coopération avec les Autorités nationales

Des représentants des Autorités nationales compétentes sont membres de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses 61 groupes d'experts et groupes de travail. Ces autorités participent également aux travaux de la Ph. Eur. en présentant des demandes de révision et en examinant les projets de textes publiés sur *Pharmeuropa en ligne*.

La communication avec les APN a été renforcée en 2020 afin de soutenir les Autorités dans le contexte de la pandémie de COVID-19, avec l'organisation de réunions hebdomadaires dans un premier temps, puis mensuelles depuis la rentrée.

La réunion annuelle 2020 des ANP des États membres de la Ph. Eur., initialement prévue à Helsinki, a été remplacée par une réunion en ligne (voir La Pharmacopée Européenne, page 24).

Initialement prévue en présentiel à Oslo (Norvège), l'Assemblée annuelle du GEON s'est finalement tenue en ligne, du 12 au 15 mai 2020, avec un programme resserré (six sessions thématiques au lieu de neuf). Ces nouvelles modalités ont permis à un public plus large d'y participer : au total, environ 470 participants ont assisté aux différentes sessions organisées pendant cette semaine de conférence (voir aussi Le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments, page 33).

L'EDQM a également le statut d'observateur auprès des HMA (Responsables d'agences du médicament) – le réseau des responsables des ANC dont les organisations sont chargées de la réglementation des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'Espace économique européen – et du Groupe de Travail WGEO (Working Group of Enforcement Officers) ; elle est aussi membre du Groupe de Travail WGQM (Working Group of Quality Managers).

Participation à l'harmonisation internationale

Du fait de la mondialisation et de l'expansion du commerce international, le développement de normes qualité régissant les médicaments à l'échelle mondiale est plus que jamais nécessaire. L'EDQM possède une longue tradition de collaboration avec ses pharmacopées sœurs, dans le cadre de travaux d'harmonisation des monographies de pharmacopées. Le meilleur exemple dans ce domaine est le Groupe de discussion des pharmacopées (GDP), qu'elle gère conjointement avec la Pharmacopée des États-Unis (USP) et la Pharmacopée japonaise (JP), et au sein duquel l'OMS et sa Pharmacopée internationale ont le statut d'observateur.

L'EDQM joue, par ailleurs, un rôle essentiel dans l'élaboration d'un guide relatif aux Bonnes pratiques de pharmacopée et de ses annexes, sous l'égide de l'OMS, dans le cadre de l'Assemblée mondiale des pharmacopées (IMWP), depuis sa fondation (en 2012).

L'EDQM représente la Ph. Eur. au sein de ces initiatives. Tous les groupes d'experts et groupes de travail concernés de la Ph. Eur. sont impliqués (voir aussi La Pharmacopée Européenne, page 22).

L'EDQM participe également au projet VAC2VAC de l'Initiative en matière de médicaments innovants (IMI), en contribuant à son comité consultatif scientifique et éthique. L'objectif global du projet de « comparaison des lots de vaccins par des essais de reproductibilité » est de fournir une validation de principe de l'approche de reproductibilité des essais de libération des lots de vaccins établis, dans le but de remplacer certaines des méthodes *in vivo* encore utilisées pour tester les vaccins à usage humain ou vétérinaire. Les méthodes *in vitro* développées et qualifiées/validées dans le cadre de cette initiative peuvent être évaluées plus avant, en les incluant dans le Programme de standardisation biologique (BSP), et ultérieurement, en les inscrivant au programme de travail de la Ph. Eur. en fonction des résultats des études du BSP.

En outre, l'EDQM poursuit ses efforts en matière d'harmonisation internationale et d'activités collaboratives et a le statut d'observateur auprès de l'Assemblée de l'ICH.

Les scientifiques de l'EDQM participent activement à l'élaboration et à la révision des *guidelines* ICH, essentiels pour assurer la qualité des médicaments (*guidelines* ICH Q3C et Q3D, Q2/Q14 et Q13, notamment), et jouent un rôle important dans les forums de discussion de l'ICH, tels que le QDG (Quality Discussion Group) et le GDG (Generics Discussion Group).

La participation au QDG revêt une importance stratégique particulière pour l'EDQM, car il s'agit d'un groupe de réflexion sur des questions relatives à la qualité des médicaments et aux guides harmonisés correspondants du Comité directeur et de l'Assemblée de l'ICH.

Par ailleurs, l'EDQM a le statut – tout aussi stratégique – d'observateur auprès du Comité directeur de l'IPRP et copréside le Groupe de Travail Qualité.

L'EDQM participe également au VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products), l'homologue vétérinaire de l'ICH, et au Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique (S/CIP) (voir aussi La Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur, page 28, et La transfusion sanguine, page 50).

En raison de leur impact positif sur la disponibilité de médicaments et de soins de qualité dans le monde entier, ces activités revêtent une grande importance pour l'EDQM.

Coopération avec l'UE et l'EMA

L'EDQM collabore étroitement avec la Commission européenne, avec laquelle elle entretient des échanges réguliers concernant l'avancement des programmes de travail et les éventuelles évolutions de la législation de l'UE.

Elle est aussi membre de l'EUNDB (European Union Network Data Board), organisation créée fin 2014 et coprésidée par l'EMA et une ANC. Elle fait également partie du groupe d'étude, créé en 2015, qui travaille sur l'application dans l'UE des normes ISO IDMP, et des groupes subordonnés correspondants.

L'EDQM travaille en étroite collaboration avec l'EMA et les Autorités nationales pour assurer la cohérence des approches suivies par les autorités d'enregistrement, par exemple en ce qui concerne la Ph. Eur. et les activités de certification. Elle a le statut d'observateur auprès d'un certain nombre d'instances de l'EMA, notamment le Groupe de Travail CAT, le Groupe de Travail HMPC, le Groupe de Travail QWP, le Groupe de Travail GMDP-IWG, le Groupe de Travail BWP et Groupe de Travail IWP. Des membres de groupes de travail de l'EMA (dont l'EMA assure le secrétariat) et du Secrétariat de l'EMA lui-même sont observateurs auprès de certains groupes d'experts et de groupes de travail de la Commission européenne de Pharmacopée, par exemple les groupes 6B (sang humain et produits du sang), 15 et 15V (vaccins et sérums pour usage humain et pour usage vétérinaire), et le Comité directeur du BSP.

L'EDQM et l'EMA communiquent régulièrement sur la procédure de Certification : l'EMA est membre du Comité directeur de la procédure de Certification, et des canaux ont été mis en place pour permettre des échanges réguliers sur le programme d'inspection et ses résultats.

Les deux organisations poursuivent aussi leur collaboration pour la mise en œuvre du programme d'échantillonnage et d'analyse des CAP, établi de longue date, concernant les produits à usage humain ou vétérinaire (voir aussi Le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments, page 35).

Coopération en matière d'inspections

En 2020, le Service de la Certification des substances de l'EDQM a poursuivi sa participation au programme international d'inspection des sites de production de substances actives (coordonné par l'EMA) et au S/CIP.

Par ailleurs, l'EDQM a participé au cercle d'experts du S/CIP sur le sang, les tissus et les cellules d'origine humaine, dans le cadre de la révision du guide du S/CIP des BPF pour les ES, et a veillé à ce que le document révisé publié par le S/CIP soit harmonisé avec les Lignes directrices de bonnes pratiques du Guide Sang de l'EDQM (voir aussi La transfusion sanguine, page 50).

Coopération avec l'OMS

L'EDQM coopère étroitement avec l'OMS. En 2020, l'EDQM a continué de l'accueillir en tant qu'observateur auprès de la Commission européenne de Pharmacopée et de collaborer avec elle lors de plusieurs réunions et consultations conjointes, notamment :

- le programme de l'OMS sur les dénominations communes internationales (DCI), en tant qu'observateur, les DCI étant utilisées dans les monographies de la Ph. Eur.,
- la participation à l'ECBS de l'OMS, qui participe elle-même en tant qu'observateur aux réunions du Comité directeur du BSP de l'EDQM, garantissant ainsi le bon déroulement des échanges d'informations,
- la participation à l'ECSPP de l'OMS (voir aussi Les étalons de référence, page 25) ;
- le partage de données et les inspections conjointes dans le cadre de la procédure de Certification pour les substances actives.

La 11e IMWP a eu lieu en février 2020, dans les locaux de l'EDQM, à Strasbourg (France). Plus de 50 Autorités nationales et régionales de pharmacopée, dont les 39 pays représentés par la Ph. Eur., ont renouvelé leur engagement à renforcer leur coopération. Le GDP a présenté le nouveau cadre d'échange d'informations avec l'IMWP, qui fait suite aux discussions tenues lors de la 10e IMWP. Les participants à l'IMWP ont salué cette proposition et convenu de mener une phase pilote d'un an pour évaluer ce nouveau cadre (voir plus haut). Un livre blanc sur la valeur des normes de pharmacopée et sur le rôle des pharmacopées au sein des systèmes de santé a été finalisé lors de la réunion et sera publié par le Secrétariat de l'OMS, au nom des pharmacopées du monde. L'IMWP a invité les parties intéressées à faire part de leurs commentaires sur l'utilité de ce livre blanc (voir aussi La Pharmacopée Européenne, page 22).

L'EDQM assure l'établissement, la surveillance et la distribution des ISA et des SCRI de l'OMS (pour en savoir plus, voir Les étalons de référence, page 25).

L'EDQM contribue également aux activités du groupe consultatif réglementaire COVAX[56], en apportant notamment son expertise sur le contrôle des vaccins contre le COVID-19, en lien avec ses activités dans le domaine de la libération des lots (OCABR) et de l'assurance qualité en matière de fabrication et de contrôle des vaccins. La CEPI, Gavi et l'OMS codirigent COVAX. L'UNICEF est un partenaire clé pour sa mise en œuvre, en vue d'assurer un accès équitable aux vaccins contre le COVID-19 et de mettre fin à la phase aiguë de la pandémie d'ici à la fin 2021.

L'EDQM collabore, en outre, avec l'OMS dans les domaines de la transfusion sanguine et de la transplantation d'organes.

56. Voir https://epi.tghn.org/covax-overview/regulatory-advisory-group/ (en anglais uniquement).

Coopération avec les fabricants et les associations industrielles

L'EDQM continue d'organiser des rencontres bilatérales annuelles avec les associations industrielles pour favoriser les échanges sur tous les aspects relatifs à ses travaux et obtenir des retours sur ses activités. Dans le contexte de la crise sanitaire, l'EDQM a également organisé des réunions mensuelles avec toutes les organisations industrielles européennes pour les tenir informées de son plan de continuité des activités et de son cadre opérationnel. Ces réunions ont aussi permis de discuter de la manière dont l'EDQM peut aider l'industrie pharmaceutique à assurer un approvisionnement continu en médicaments de qualité et soutenir les développeurs de vaccins et de médicaments liés au COVID-19. Depuis septembre, ces réunions sont organisées tous les trimestres.

2020 – UNE ANNÉE RICHE EN MANIFESTATIONS ET EN RENCONTRES

Les manifestations et les réunions en présentiel étant exclues, l'EDQM s'est rapidement adaptée en utilisant la technologie web disponible pour transformer les manifestations prévues en évènements en ligne. Cette transition a eu un impact significatif sur son rayonnement international et sur son réseau mondial. Les utilisateurs et les partenaires du monde entier ont ainsi bénéficié d'une nouvelle façon d'interagir, d'apprendre et d'accéder aux dernières informations en temps réel.

COVID-19 oblige, l'EDQM opte pour des manifestations et des formations en ligne

L'année 2020 a été exceptionnellement riche en manifestations dans le domaine de la santé publique et l'EDQM a eu un rôle important à y jouer.

Au total, **45 webinaires en direct** ont été organisés, réunissant environ **15 300 participants** de plus de 100 pays.

Conférences internationales

Conférence en ligne sur le sang : « Concilier qualité et réalité : un défi pour les établissements européens de transfusion sanguine » (27-29 octobre 2020)

Cette conférence, qui célébrait le 10e anniversaire de la coopération entre l'EDQM et la Commission européenne dans le domaine de la transfusion sanguine, s'est déroulée sous la forme d'une série de webinaires en octobre. Elle a permis d'aborder les défis auxquels sont confrontés les ES européens, comme les répercussions de la pandémie de COVID-19, la mondialisation du marché des fournisseurs de matériels et d'équipements, les réglementations sur les dispositifs médicaux et sur les diagnostics *in vitro*, et l'évolution du champ d'activité des professionnels de santé. Ce forum a aussi été l'occasion d'évaluer la meilleure façon de garantir un approvisionnement durable en sang et de préserver la résilience et l'efficacité du secteur de la transfusion sanguine en Europe. La conférence s'est conclue par un aperçu des initiatives et des projets, menés au niveau de l'UE et de l'EDQM, qui contribuent à aider les ES à renforcer leurs systèmes.

Chaque webinaire a été suivi par 250 participants en moyenne, représentant des ES, des Autorités nationales, des fournisseurs de dispositifs et d'équipements médicaux, des associations de professionnels de la transfusion sanguine et des organisations internationales, de 70 pays différents. Les actes, et notamment les recommandations et les conclusions, seront publiés en 2021 et serviront de base à toute révision future de la législation européenne sur le sang, les tissus et les cellules. Les enregistrements des webinaires sont accessibles au public et une brochure électronique a été créée pour illustrer cette réussite. Elle met en évidence les principales étapes de l'établissement d'un ensemble de normes européennes harmonisées et communes, ainsi que les avantages et la valeur ajoutée des différents programmes mis à la disposition des ES. Elle présente aussi un résumé des résultats d'une évaluation de la législation de l'UE sur les normes d'innocuité et de qualité applicables aux substances d'origine humaine[57].

57. Enregistrements des webinaires : https://go.edqm.eu/FormationSang. Brochure de la conférence : *Dix ans de coopération entre la Commission européenne et l'EDQM dans le domaine de la transfusion sanguine,* illustrant le contexte et les initiatives de la conférence : https://go.edqm.eu/BloodConfBrochure (en anglais uniquement).

Symposiums et ateliers – réunions thématiques

Gestion des agents étrangers dans les MIV (1er avril 2020)

La façon d'aborder les essais des agents étrangers dans les médicaments vétérinaires *in vitro* (MIV) a évolué en 2020, avec l'introduction d'une approche plus flexible. Entré en vigueur le 1er juillet 2020, le texte révisé ne décrit plus les méthodes en détail, mais laisse aux utilisateurs le soin d'adapter les essais aux besoins propres au produit. Cette approche devrait favoriser le développement de méthodes *in vitro* plus robustes et réduire le recours aux essais *in vivo*. Principalement destiné à aider les utilisateurs à se préparer à la mise en œuvre de cette nouvelle approche, l'atelier organisé a permis d'expliquer en quoi les exigences ont changé et pourquoi, en mettant l'accent sur le management des risques. Le programme a abordé la situation réglementaire, les dernières informations sur les directives de l'EMA et la validation des nouvelles techniques. Les représentants de l'industrie ont également été invités à partager leurs points de vue. L'atelier a attiré près de 200 participants de 42 pays. L'enregistrement est disponible en ligne[58].

Impuretés élémentaires : point sur la situation (10 septembre 2020)

Ce webinaire de rappel était divisé en deux parties. Consacrée à la mise en œuvre du *guideline* ICH Q3D dans les textes de la Ph. Eur., la première partie a plus particulièrement permis aux participants de mieux comprendre ce qui avait changé en général, dans les monographies spécifiques et dans le recours aux principes de management des risques pour contrôler les impuretés élémentaires. La deuxième partie était centrée sur la mise en œuvre du *guideline* ICH Q3D dans la procédure CEP et couvrait les approches disponibles pour les demandeurs de CEP, comme indiqué dans la politique CEP sur les impuretés élémentaires. Plus de 1 200 participants de 71 pays ont assisté au webinaire, dont l'enregistrement est disponible en ligne[59].

Formations

L'EDQM a organisé trois sessions de formation sur la Ph. Eur. en 2020. La première, consacrée aux produits biologiques, a permis aux participants d'approfondir leurs connaissances sur les travaux et procédures de la Ph. Eur. en la matière. Chaque session a porté sur des textes pertinents de la Ph. Eur. et sur l'utilisation d'étalons de référence pour les produits biologiques, comme les produits dérivés du plasma et les peptides synthétiques, les produits biothérapeutiques, les vaccins à usage humain et les médicaments de thérapie innovante.

En mai, tous les Présidents de groupe de la Commission européenne de Pharmacopée, les experts, les ANP, les délégués et les observateurs ont été invités à une session d'information spécifique sur le travail de

► *Session de formation*

► *Session de formation*

58. Voir https://go.edqm.eu/pheurformation.

59. *Ibid.*

la Commission. Parmi les 200 participants, beaucoup étaient nouvellement nommés ; l'objectif était de leur transmettre des connaissances et des compétences utiles dans leur nouveau rôle. De nombreux sujets ont été abordés concernant la Ph. Eur. et d'autres activités de l'EDQM, comme l'établissement des étalons de référence, le travail du réseau OMCL et la procédure de Certification.

Quatre webinaires de formation ont eu lieu en juillet. Chacun portait sur un domaine spécifique de la Ph. Eur., ce qui a permis aux participants de se joindre aux sessions de leur choix. Ils ont pu échanger avec les intervenants, répondre à des sondages en direct et soumettre leurs questions pour obtenir des réponses en temps réel. Chaque session a attiré plus de 1 000 participants de plus de 75 pays.

Les informations sur les précédentes sessions de formation à la Ph. Eur. sont disponibles en ligne[60].

Congrès et salons internationaux – renforcer la présence de l'EDQM à l'international

36e Congrès international de la Société internationale de transfusion sanguine (SITS) (12-16 décembre)

De nombreux salons professionnels se sont déroulés en ligne en 2020 et le congrès de la SITS n'a pas fait exception. Un stand virtuel a été mis en place, permettant aux centaines de délégués connectés d'interagir en temps réel avec l'EDQM. Les informations, sous forme de brochures électroniques, de présentations, de vidéos, ainsi que de liens vers des supports de formation à la demande, étaient accessibles aux visiteurs en un simple clic. Pour assurer des interactions maximales, les visiteurs ont pu chatter en direct et programmer des réunions virtuelles en tête-à-tête pour obtenir des réponses plus approfondies à leurs questions. Cette toute première expérience d'exposant virtuel a fourni à l'EDQM une plateforme mondiale lui permettant de mettre en lumière ses activités dans le domaine.

Campagnes de sensibilisation

Transplantation d'organes, de tissus et de cellules

La 21e Journée européenne du don d'organes et de la greffe (EODD) devait initialement se dérouler le 10 octobre, à Varsovie (Pologne), en coopération avec Poltransplant, le pôle coordinateur des greffes en Pologne, et avec le centre national polonais des banques de tissus et de cellules.

Célébrée dans un pays différent tous les ans depuis 1996, cette manifestation est organisée par l'EDQM/Conseil de l'Europe afin de sensibiliser davantage le grand public aux besoins en matière de don d'organes, de tissus et de cellules, et de promouvoir le principe du don volontaire non rémunéré.

En raison de la pandémie, la décision a été prise, en mars 2020, de célébrer cette journée de sensibilisation en ligne.

Le slogan 2020 était « Prenez une minute pour penser au don d'organes, de tissus et de cellules ». La campagne s'est déroulée du 2 au 10 octobre et a été bien accueillie dans les États membres européens. Les Autorités nationales et associations de patients ont également manifesté leur soutien en ligne.

L'EDQM a mis à disposition, sur son site web, des supports de campagne (infographies pour les médias sociaux, affiches, bannières accompagnant la signature de courriers électroniques) qui ont aidé les contacts nationaux à diffuser le message sur l'importance du don d'organes, de tissus et de cellules.

Transfusion sanguine

La Journée mondiale du donneur de sang (JMDS) est célébrée le 14 juin. L'EDQM a témoigné de son soutien à cette campagne mondiale sur son site web et sur les médias sociaux ; une série de messages ont été partagés sur Twitter et Facebook pour mettre en lumière la campagne et les actions menées par des organisations du monde entier. Elle a également saisi cette occasion pour sensibiliser au don du sang les agents du Conseil de l'Europe basés à Strasbourg et dans ses bureaux extérieurs.

60. *Ibid.*

ANNEXES

LISTE DES COMITÉS ET ORGANES COORDONNÉS PAR L'EDQM

COMMISSION EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE

Créée en 1964, en application de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne, la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission ») comptait, au 31 décembre 2020, 40 membres (39 États membres plus l'UE), tous signataires de la convention. Par ailleurs, 30 observateurs du monde entier témoignent de l'importance de ses travaux à l'échelle internationale. La Commission décide du programme de travail et adopte les normes relatives à la qualité des médicaments et de leurs composants, applicables sur les territoires des États membres. Au total, 61 groupes d'experts et groupes de travail, mis en place par la Commission, mènent à bien les travaux de la Ph. Eur. La révision régulière de ses textes permet de les tenir à jour des progrès scientifiques et techniques en matière de développement, de production et de contrôle qualité des médicaments. La Ph. Eur. est primordiale pour la protection de la santé publique. Devenue une référence dans le secteur, elle s'adresse aux professionnels de santé qui développent, fabriquent ou contrôlent des médicaments et leurs composants.

PROGRAMME DE STANDARDISATION BIOLOGIQUE, COMITÉ DIRECTEUR

Le Programme de standardisation biologique (BSP, pour « *Biological Standardisation Programme* ») a pour objet la normalisation des méthodes et outils relatifs au contrôle qualité des produits biologiques, via l'établissement d'étalons de référence et la validation de nouvelles méthodes, particulièrement celles qui sont axées sur le remplacement, la réduction et le raffinement de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales (principe des 3R). Ces activités sont supervisées par le Comité directeur du BSP, qui réunit les Présidents des Groupes d'Experts 6 (substances biologiques et biotechnologiques), 6B (sang humain et produits du sang), 15 (vaccins et sérums pour usage humain) et 15V (vaccins et sérums pour usage vétérinaire) de la Ph. Eur., ainsi que des experts et des délégués cooptés de la Commission européenne, de l'EMA, du Groupe de Travail BWP, du Groupe de Travail IWP et de l'OMS, aux côtés de la Directrice de l'EDQM.

RÉSEAU DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS, COMITÉS CONSULTATIFS

Le rôle du réseau OMCL est de s'assurer de la qualité constante des médicaments disponibles sur les différents marchés nationaux et de contribuer à la reconnaissance mutuelle des contrôles qualité effectués sur les médicaments par les États membres. Les décisions importantes sont prises lors des assemblées plénières annuelles du réseau. Les comités consultatifs préparent le programme de travail annuel et veillent à sa mise en œuvre. Il existe deux niveaux de collaboration au sein du réseau :

- Les activités d'intérêt général impliquent tous les États signataires et observateurs de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne. Ces activités générales couvrent les travaux relatifs aux SMQ (audits et PTS, par exemple) et les MSS, et contribuent à la lutte contre la falsification des médicaments. Elles sont préparées et suivies par le Comité consultatif du réseau général des OMCL.
- Les activités restreintes aux pays de l'UE et de l'EEE. Elles concernent les produits autorisés selon la procédure centralisée (CAP), les produits autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée (PRM/PDC) et la procédure de libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR) pour les produits biologiques (à usage humain ou vétérinaire). La Suisse et Israël (uniquement pour les vaccins à usage humain) participent également à cette dernière activité. Pour les activités CAP et OCABR, des groupes consultatifs veillent, entre deux réunions annuelles, à la continuité du fonctionnement de chacun des réseaux spécifiques.

COMITÉ DIRECTEUR DE LA PROCÉDURE DE CERTIFICATION

Un réseau de quelque 100 évaluateurs et 30 inspecteurs nationaux participe aux travaux liés à l'évaluation du volet qualité des dossiers de substances pharmaceutiques et à l'inspection des sites de fabrication de substances actives. Les activités en rapport avec la procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. sont pilotées par un comité directeur et trois comités techniques consultatifs (CTC). Le Comité directeur est composé de représentants de groupes de travail européens, des autorités d'enregistrement et des corps d'inspection. Il prend des décisions de politique générale, examine et commente les questions soulevées par les CTC, adopte les *guidelines* et le programme d'inspection et coordonne les questions entre les parties représentées. Il est, en outre, chargé de désigner les évaluateurs, ainsi que les membres des CTC et leurs Présidents.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LA TRANSFUSION SANGUINE

Le Comité européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS) traite des questions éthiques, juridiques et organisationnelles relatives à la transfusion sanguine, afin de garantir l'innocuité, la qualité et l'utilisation optimale du sang, de protéger les donneurs et les patients transfusés et d'éviter le gaspillage. Il est actuellement composé de représentants des Autorités compétentes dans le domaine de la transfusion sanguine ou des ES nationaux de 33 États membres du Conseil de l'Europe et d'observateurs, tels que la Commission européenne, l'OMS, la FDA des États-Unis et le Comité de Bioéthique du Conseil de l'Europe (DH-BIO). Il supervise les travaux d'un certain nombre de projets individuels et de groupes de travail, par exemple le groupe de travail chargé du guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins, le groupe de travail sur la gestion de l'approvisionnement en plasma et les groupes de travail responsables des activités liées au management de la qualité.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

Le Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) axe ses travaux sur la définition et la promotion du principe de non-commercialisation du don d'organes, de tissus ou de cellules, le renforcement des mesures de lutte contre le trafic et l'élaboration de normes en matière d'éthique, de qualité et d'innocuité dans le domaine de la transplantation. Il est actuellement composé de représentants de 36 États membres du Conseil de l'Europe et d'observateurs, notamment la Commission européenne, l'OMS, le DH-BIO, Eurotransplant, Scandiatransplant, la Société européenne de transplantation d'organes (ESOT), The Transplantation Society (TTS), l'Association européenne des banques de tissus (EATB), l'Association européenne des banques d'yeux (EEBA), la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) et l'Association mondiale des donneurs de moelle osseuse (WMDA). Il supervise un certain nombre de projets individuels et de groupes de travail, par exemple les travaux des groupes ad hoc chargés de l'élaboration du guide relatif à la qualité et à l'innocuité des organes pour transplantation et du guide relatif à la qualité et à l'innocuité des cellules et tissus destinés à des applications humaines. En outre, il supervise les travaux du réseau international des PCN sur le voyage pour transplantation et ceux de plusieurs groupes de travail et groupes consultatifs chargés de mettre en œuvre les activités dans le domaine des tissus et des cellules prévues dans la convention de subvention permanente conclue avec la Commission européenne.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LES PRODUITS ET LES SOINS PHARMACEUTIQUES

Le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) soutient les Autorités des États membres face au défi qui leur est posé de faire de la médication un processus plus sûr, plus responsable et accessible à tous ceux et celles qui en ont besoin, à une époque où les écarts se creusent sur le plan social et où les ressources sont de plus en plus contraintes. Il est actuellement composé de représentants de 31 États membres du Conseil de l'Europe et de quatre observateurs, dont l'OMS.

Son programme de travail s'articule autour de trois axes : la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance, la pratique et le suivi pharmaceutiques et la lutte contre la falsification des produits médicaux et les infractions similaires. À ces fins, il est soutenu par plusieurs comités subordonnés : le Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance (CD-P-PH/PHO), le Comité d'Experts sur les normes de

qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC) et le Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions similaires (CD-P-PH/CMED).

COMITÉ EUROPÉEN SUR LES COSMÉTIQUES ET LA SANTÉ DU CONSOMMATEUR

Le Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur (CD-P-COS) a été fondé début 2018 pour apporter une réponse aux risques sanitaires émergents liés à l'utilisation des cosmétiques. Actuellement composé de représentants des ministères nationaux de la Santé de 32 États membres du Conseil de l'Europe et d'observateurs, il remplace en partie l'ancien Comité de protection de la santé des consommateurs (CD-P-SC), ajourné fin 2017 sur décision du Comité des Ministres. Ses activités sont centrées sur la collaboration et le partage des connaissances entre pays participants. Le CD-P-COS supervise le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL), contribue à protéger la santé des consommateurs et soutient les activités des Autorités compétentes dans le domaine de la surveillance du marché.

RÉSEAU EUROPÉEN DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES COSMÉTIQUES NATIONAUX

Le réseau OCCL a été mis en place sur une base volontaire pour encourager la collaboration transfrontalière, partager l'expertise technique et améliorer le management de la qualité, dans le respect des normes internationales. Plus de 50 OCCL, dont des laboratoires d'États membres de l'UE, participent à ses activités habituelles. Outre l'UE, la participation est ouverte aux États membres du Conseil de l'Europe signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LES MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE

Le Comité européen sur les matériaux et objets pour contact alimentaire (CD-P-MCA) a été créé au début de l'année 2018. Actuellement composé de représentants des ministères nationaux de la Santé de 30 États membres du Conseil de l'Europe et de deux observateurs, il remplace en partie l'ancien Comité de protection de la santé des consommateurs (CD-P-SC), ajourné fin 2017 sur décision du Comité des Ministres. Ses travaux portent sur l'innocuité des matériaux et objets pour contact alimentaire et la définition de mesures harmonisées complétant les législations nationales et celle de l'UE. Il est soutenu par trois groupes de travail subordonnés : un chargé du papier et du carton utilisés dans la fabrication des matériaux et objets pour contact alimentaire, un travaillant sur les matériaux pour contact alimentaire imprimés et un traitant les questions liées aux pièces justificatives de la conformité. Les guides techniques publiés par le CD-P-MCA servent de référence aux fabricants et autres exploitants d'entreprises, aux évaluateurs sécurité et aux laboratoires de contrôle.

GLOSSAIRE

3R	remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales
AMC	audit mutuel conjoint
AMM	Association médicale mondiale
AMM	autorisation de mise sur le marché
ANC	Autorité nationale compétente
ANP	Autorité nationale de pharmacopée
ATC	classification anatomico-thérapeutico-chimique
B-AMC	audit mutuel conjoint pour le sang
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPPh	Bonnes pratiques de pharmacopée
B-PTS	programme d'essais d'aptitude pour le sang
B-QM	management de la qualité du sang
BSP	Programme de standardisation biologique
B-VMC	visite mutuelle conjointe pour le sang
BVS	déclaration de validité de lot
BWP	Groupe de Travail Biologie (EMA)
CAP	produit autorisé par voie centralisée
CAS	numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données CAS
CAT	Comité des médicaments de thérapie innovante (EMA)
CCMHP	chromatographie sur couche mince haute performance
CCR	Centre commun de recherche (Commission européenne)
CD-P-COS	Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur (voir Liste des comités et organes coordonnés par l'EDQM, page 76)
CD-P-MCA	Comité européen sur les matériaux et objets pour contact alimentaire (voir Liste des comités et organes coordonnés par l'EDQM, page 76)
CD-P-PH	Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (voir Liste des comités et organes coordonnés par l'EDQM, page 75)
CD-P-PH/CMED	Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions similaires
CD-P-PH/PC	Comité d'Experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques
CD-P-PH/PHO	Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance
CD-P-TO	Comité européen sur la transplantation d'organes (voir Liste des comités et organes coordonnés par l'EDQM, page 75)
CD-P-TS	Comité européen sur la transfusion sanguine (voir Liste des comités et organes coordonnés par l'EDQM, page 75)
CE	Commission européenne
CEP	certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne
CEPI	Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies
CG	chromatographie en phase gazeuse
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (EMA)
CLEN	Réseau européen des laboratoires des douanes
CLP	Règlement de l'UE relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges

COVAX	initiative internationale qui vise à apporter des solutions au développement, à la fabrication et à l'approvisionnement équitable en vaccins contre le COVID-19
CuSum	carte à somme cumulée
CTC	comité technique consultatif
DCI	dénomination commune internationale
DoE	plan d'expérience
EA	European Co-operation for Accreditation
EAHP	Association européenne des pharmaciens hospitaliers
EATCB	Association européenne des banques de tissus et de cellules
ECBS	Comité d'experts de la standardisation biologique (OMS)
ECSPP	Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS)
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
EEBA	Association européenne des banques d'yeux
EEE	Espace économique européen
ELISA	immunoadsorption à enzyme conjuguée
EMA	Agence européenne des médicaments
EMRN	réseau réglementaire européen des médicaments
EODD	Journée européenne du don d'organes et de la greffe
EQAAS	système d'évaluation externe de l'assurance qualité de l'OMS
ER	étalon de référence
ERV	étalon de référence végétal
ES	établissement du sang
ESHRE	Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie
ESOT	Société européenne de transplantation d'organes
EST	encéphalopathie spongiforme transmissible
EUNDB	European Union Network Data Board, organisation coprésidée par l'EMA et une autorité nationale compétente
FDS	fiche de données de sécurité
FIP	Fédération internationale pharmaceutique
GDP	Groupe de discussion des pharmacopées
GEON	réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments
GMDP-IWG	Groupe de Travail des Inspecteurs BPF-BPD (OMS)
GTP	produit de thérapie génique
HMA	Responsables d'agences du médicament
HMP	médicament à base de plantes
HMPC	Comité des médicaments à base de plantes (EMA)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGDG	groupe de discussion informel sur les génériques (ICH)
IMWP	Assemblée mondiale des pharmacopées
IPRP	Programme international des régulateurs pharmaceutiques
ISA	étalon international d'antibiotique (OMS)
IWP	Groupe de Travail Immunologie (OMS)
JMDS	Journée mondiale du donneur de sang
JP	Pharmacopée japonaise
MeNP	1-méthyl-4-nitrosopipérazine
MIV	médicament immunologique vétérinaire
MQ	management de la qualité
MSS	étude de surveillance du marché
MSPM	maîtrise statistique des procédés multivariée
MSSIP	étude de surveillance du marché pour des produits illégaux
MTC	médicament traditionnel chinois

MTI	médicament de thérapie innovante
NDEA	*N*-nitrosodiéthylamine
NDMA	*N*-nitrosodiméthylamine
NMBA	acide *N*-nitroso-*N*-méthyl-4-aminobutyrique
OBPR	évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots
OCABR	libération officielle des lots par les autorités de contrôle
OCCL	laboratoire officiel de contrôle des cosmétiques
OMCL	laboratoire officiel de contrôle des médicaments
OMCL GTWG	Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique du réseau OMCL
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONT	organisation espagnole de transplantation
PA	alcaloïde pyrrolizidinique
PaedF	formulaire pédiatrique
PAT	contrôle analytique des procédés
PBR	préparation biologique de référence
PCN	point de contact national
PCU	point de contact unique
PDC	procédure décentralisée
PDCO	Comité pédiatrique (EMA)
PRM	Procédure de reconnaissance mutuelle
PTS	programme d'essais d'aptitude
QbD	qualité par la conception
QDG	Quality Discussion Group, groupe de discussion sur la qualité (ICH)
QWP	Groupe de Travail mixte CHMP/CVMP sur la Qualité (EMA)
RBR	réactif biologique de référence
REACH	Règlement (CE) nº 1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances
REMCO	Comité sur les matériaux de référence de l'ISO
RMN	résonance magnétique nucléaire
RTEMIS	Real-Time Remote Inspections, projet pilote concernant des inspections à distance en temps réel
S/CIP	Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique
SARE	incidents et réactions indésirables graves
SCR	substance chimique de référence
SCRI	substance chimique de référence internationale
SEEHN	Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est
SITS	Société internationale de transfusion sanguine
SMQ	système de management de la qualité
SUP	produit inconnu suspect
TFDA	Taiwan Food and Drug Administration
TGA	Therapeutics Goods Administration (Australie)
TTS	The Transplantation Society
UE	Union européenne
UNICEF	Fonds des Nations-Unies pour l'enfance
USP	Pharmacopée des États-Unis
VBRN	réseau de l'UE/EEE chargé de la libération des lots de médicaments vétérinaires
VICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Veterinary Use (homologue vétérinaire de l'ICH)
VF	visite de formation
VMC	visite mutuelle conjointe
WGEO	Working Group of Enforcement Officers (HMA)
WGQM	Working Group of Quality Managers (HMA)
WMDA	Association mondiale des donneurs de moelle osseuse

Cette publication présente les travaux menés en 2020 par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, Conseil de l'Europe, et met en exergue ses principales réalisations.

PREMS 059021 PRDD-21-02

FRA

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 l'ensemble des 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.

edqm
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare | Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE