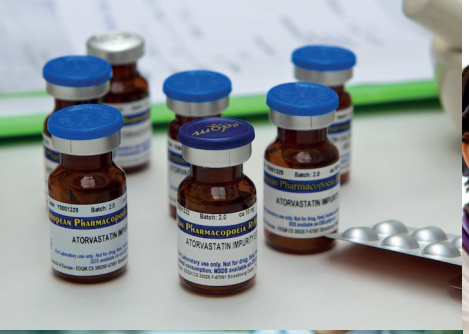


LES POINTS FORTS DE L'EDQM

RAPPORT ANNUEL 2019

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'EDQM

RAPPORT ANNUEL 2019

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

Conseil de l'Europe, EDQM

Edition anglaise :

EDQM highlights – Annual report 2019

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

Toute correspondance relative à cette publication est à adresser à l'EDQM (www.edqm.eu/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/HDpubs

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 fait l'objet d'une préparation de copie et d'une relecture d'épreuves de la part de l'EDQM.

Conseil de l'Europe
F-67075 Strasbourg Cedex
www.coe.int

© Conseil de l'Europe, juin 2020

Imprimé dans les ateliers du Conseil de l'Europe

Table des matières

MESSAGE DE SUSANNE KEITEL, DIRECTRICE 5

QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS 9

LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 10

LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE 19

LA PROCÉDURE DE CERTIFICATION 22

LE RÉSEAU EUROPÉEN DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS 24

LA CONTAMINATION PAR DES *N*-NITROSAMINES 32

LES ACTIVITÉS ANTI-FALSIFICATION 35

LES PRODUITS ET LE SUIVI PHARMACEUTIQUES 37

LE FORMULAIRE PÉDIATRIQUE EUROPÉEN 39

QUALITÉ ET SÉCURITÉ DES SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE 41

LA TRANSFUSION SANGUINE 42

LA TRANSPLANTATION D'ORGANES ET DE TISSUS/CELLULES 45

SANTÉ DU CONSOMMATEUR 49

LES COSMÉTIQUES 50

LES MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE 51

SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ 53

ANNEXES 55

2019 : UNE ANNÉE RICHE EN MANIFESTATIONS ET RÉUNIONS 56

LISTE DES COMITÉS COORDONNÉS PAR L'EDQM 60

GLOSSAIRE 63

MESSAGE DE SUSANNE KEITEL, DIRECTRICE

Pour l'EDQM, 2019 aura été une nouvelle année riche de réalisations et de succès, et tous nos domaines d'activité ont connu d'importantes avancées. La Commission européenne de Pharmacopée a procédé à la nomination de plus de 850 membres de ses groupes d'experts et groupes de travail, pour un nouveau mandat de trois ans. Certains de ces experts sont issus des autorités nationales de pharmacopée, des laboratoires officiels de contrôle des médicaments, des autorités d'enregistrement ou des corps d'inspection, d'autres travaillent dans le secteur privé, à l'université ou pour des organismes de recherche. Ils forment, à eux tous, un ensemble équilibré dont l'expertise couvre tous nos domaines d'activité. Tout aussi important, ils viennent d'Europe mais aussi de nombreux autres pays à travers le monde, et cette diversité apporte à la Pharmacopée Européenne (la « Ph. Eur. ») une véritable dimension internationale, à l'image de la mondialisation de la fabrication et de la distribution des produits pharmaceutiques.

Un nouveau groupe d'experts a été mis en place pour l'élaboration et la révision de monographies de produits finis. Cette initiative répond à l'expression d'une demande pour ce type de monographies. Celles-ci, en effet, facilitent le développement de médicaments génériques, crucial pour la durabilité de nos systèmes de santé, ainsi que l'évaluation du volet qualité des dossiers d'AMM par les autorités réglementaires et la réalisation des études de surveillance du marché par les laboratoires officiels de contrôle des médicaments.

Résultat des travaux de ces experts, la Ph. Eur. a été complétée en 2019 par 19 nouvelles monographies et 5 nouveaux chapitres généraux, tandis que 233 textes ont fait l'objet de révisions prenant en compte les progrès scientifiques et les évolutions réglementaires, un objectif essentiel pour assurer que la Ph. Eur. reste en phase avec les technologies les plus avancées et avec l'environnement réglementaire.

L'année 2019 a également été marquée, en novembre, par la ratification de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne par un nouvel État membre, événement qui témoigne de l'intérêt que continue de susciter la Ph. Eur. Celle-ci compte désormais comme parties signataires, depuis février 2020, 39 États membres européens et l'Union Européenne, auxquels s'ajoutent 30 observateurs du monde entier.

Le catalogue des étalons de référence de l'EDQM s'est également enrichi en 2019, avec l'adoption par la Commission européenne de Pharmacopée des rapports d'établissement de 98 nouveaux étalons et de 278 lots de remplacement d'étalons existants, présentés par le Laboratoire de l'EDQM.

Autre événement marquant de l'année 2019, l'inauguration du site secondaire de l'EDQM, situé près de Metz dans l'Est de la France, s'inscrit dans une stratégie qui vise à assurer la continuité des activités de l'EDQM dans le cas où son bâtiment principal de Strasbourg serait affecté par un incident quelconque. Cette stratégie comprend la création d'un stock de secours complet d'étalons de référence, qui permettra de réduire les risques d'interruption de la distribution d'étalons. Ce projet était inspiré par notre volonté d'assurer à nos utilisateurs la disponibilité ininterrompue des étalons, pour permettre la libération des lots de médicaments et leur mise sur le marché.

La procédure de certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne a connu le même essor, tant en nombre de demandes de nouveaux certificats (les « CEP ») qu'en nombre de demandes de révisions, portant à plus de 5200 le nombre total de CEP valides fin 2019. L'intérêt soutenu que suscitent les CEP témoigne de la valeur ajoutée de la procédure, qui assure une évaluation centralisée permettant d'alléger le travail que représentent les dossiers d'enregistrement à la fois pour les demandeurs et pour les autorités réglementaires.

Pour le réseau européen des Laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), conjointement créé par l'Union européenne et par le Conseil de l'Europe/EDQM, l'année 2019 a également synonyme de grande activité. De nouveaux programmes de contrôle, concernant les biosimilaires et les produits en distribution

parallèle, ont été ajoutés au programme de travail du réseau restreint des OMCL de l'UE/EEE, dans le contexte de la surveillance du marché des produits autorisés par voie centralisée. Dans le domaine de la libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR), une version améliorée de la base de données OCABR a été implémentée, ainsi qu'un plan de préparation au Brexit qui sera crucial pour poursuivre la libération et la mise sur le marché des lots de vaccins et de produits dérivés du sang.

La Commission européenne de Pharmacopée, le réseau OMCL et la Certification ont joué un rôle essentiel dans les mesures prises pour l'analyse et la prévention de contaminations des substances actives et des médicaments par des nitrosamines. Ils ont apporté un soutien actif aux autorités européennes et aux autorités nationales du monde entier en procédant à la révision de monographies, au développement de méthodes analytiques, à l'évaluation des données demandées aux détenteurs de CEP et à l'inspection des sites de fabrication concernés.

Dans le domaine de la falsification des médicaments, l'EDQM a également été très active en participant au contrôle de médicaments suspects, potentiellement illégaux ou falsifiés, via le réseau des OMCL, ainsi qu'en continuant de promouvoir la signature et la ratification de la Convention du Conseil de l'Europe sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique (Convention MEDICRIME) et en apportant son assistance à la mise en œuvre de cette convention, par exemple à travers l'organisation d'un atelier international sur les produits frontière.

C'est également en 2019 qu'a vu le jour une Résolution du Conseil de l'Europe pour la promotion et la mise en œuvre du suivi pharmaceutique en Europe, qui défend les concepts de prise en charge centrée sur le patient, d'optimisation de l'utilisation des médicaments et de gestion raisonnée des ressources de santé, à travers l'application du suivi pharmaceutique comme pratique quotidienne.

Dans le domaine du sang, un symposium organisé en collaboration avec la Commission européenne sur la gestion de l'approvisionnement en plasma a permis d'établir un ensemble de recommandations qui constitueront le cadre des futures actions en matière de plasma. La 20e édition du *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins* a également été adoptée, et sera publiée cette année, en juin 2020.

En ce qui concerne les activités relatives à la transplantation d'organes et de tissus/cellules, l'année 2019 a vu la publication de la 4e édition du *Guide relatif à la qualité et la sécurité des tissus et cellules destinés à des applications chez l'homme*, ainsi que des résultats d'une enquête intitulée « Critical factors for success in deceased donation ». La coopération avec la Commission européenne dans le domaine des tissus/cellules a également fait un nouveau pas en avant avec la signature d'une nouvelle convention de financement avec l'UE.

Quant à la santé des consommateurs, une enquête a été menée à terme sur la protection des volontaires sains lors des études relatives à l'utilisation, à la qualité et aux effets des cosmétiques, et a conduit à la rédaction de neuf recommandations adressées aux autorités de santé pour les aider à mieux protéger les volontaires sains. Le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL) a poursuivi le développement de programmes de contrôle.

Toutes ces activités, et bien d'autres encore, témoignent de l'importance des travaux de la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé pour la santé des citoyens de nos États membres et des citoyens du monde. Mais – comme toujours – il est clair que rien de ce qu'a réalisé l'EDQM en 2019 n'aurait été possible sans le travail remarquable accompli par les experts – des autorités nationales et européennes et internationales, de l'université, d'instituts scientifiques, de l'industrie – qui apportent une contribution inestimable à nos activités grâce à leur expertise dans un large champ de disciplines scientifiques. À chacun d'eux, ainsi qu'au personnel dévoué de l'EDQM, j'adresse mes profonds remerciements.

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

QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS

En 2019, les progrès dans le domaine des normes qualité pour la fabrication et le contrôle des médicaments, en Europe et au-delà, ont été considérables.

D'année en année, la Commission européenne de Pharmacopée s'efforce de communiquer aux utilisateurs les informations les plus pertinentes et les plus à jour possible. La Procédure de certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. a de nouveau fait la preuve de sa valeur ajoutée pour les autorités réglementaires et l'industrie, et le partage des travaux au sein du réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) a permis à ses membres de couvrir un vaste éventail de produits présents sur le marché et de répondre aux risques émergents en matière de santé publique. La Convention MEDICRIME a continué à offrir un cadre juridique pertinent afin de mieux lutter contre la falsification des médicaments à l'échelle internationale. Les avancées relatives au suivi pharmaceutique et au formulaire pédiatrique européen ont permis aux professionnels de santé d'avoir accès à des orientations, résolutions et outils utiles.

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 de la Ph. Eur. sont élaborés et révisés par quelque 60 groupes d'experts et groupes de travail, créés et dissous par la Commission européenne de Pharmacopée (« la Commission », organe de décision de la Ph. Eur.) en fonction des besoins réglementaires, industriels et techniques du moment. Parce que la participation des parties intéressées et des utilisateurs au processus d'établissement de ces normes est essentielle à l'élaboration de monographies pertinentes et faisant autorité, ces groupes sont composés de représentants des Autorités nationales compétentes, de l'industrie et des universités.

Les membres des 60 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 850 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 38 pays européens[1] et utilisée dans plus d'une centaine de pays. Elle donne accès à des informations essentielles avant toutes les autres pharmacopées en Europe.

Soucieuse de mieux prendre en compte cette stature internationale de la Ph. Eur. et les bouleversements considérables de ces 50 dernières années, qui ont transformé le secteur pharmaceutique en un marché mondialisé des médicaments et de leurs composants, la Commission a choisi, en 2016, de revoir ses procédures pour ouvrir les travaux de ses groupes d'experts et groupes de travail à des experts originaires d'États non membres de la Ph. Eur. Cette décision témoigne de la volonté d'impliquer davantage les États observateurs et les fabricants non européens dans les travaux de la Ph. Eur., en leur offrant la possibilité unique de renforcer leurs connaissances de la Pharmacopée et du système réglementaire européen. Tous bénévoles, ces experts possèdent des profils et des compétences scientifiques variés, et sont le reflet de la portée véritablement internationale de la Ph. Eur.

1. Au 31 décembre 2019.

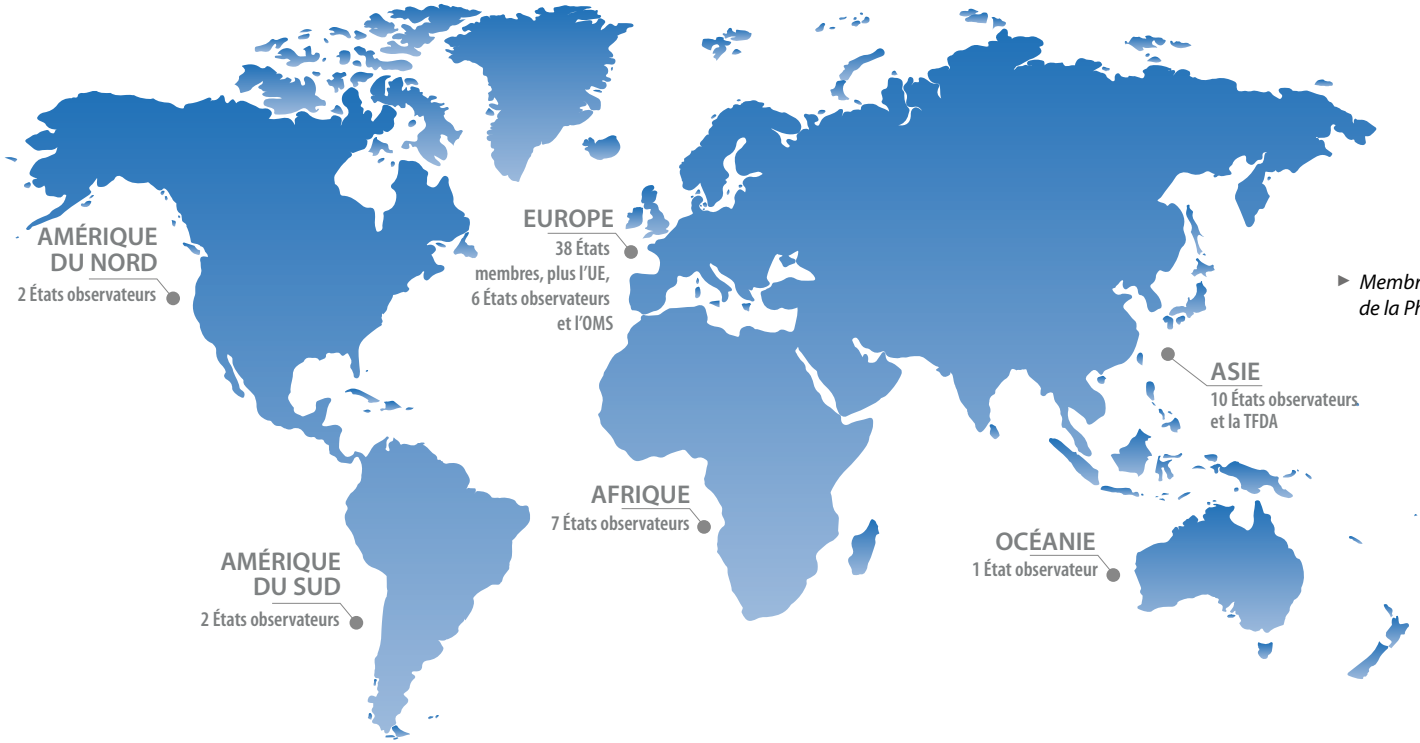
Quelques faits et chiffres

Un rayonnement international

Au 31 décembre 2019, 38 États membres et l'UE étaient Parties contractantes à la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne. L'adhésion de

Les activités de la Pharmacopée Européenne en 2019

- 19 nouvelles monographies
- 5 nouveaux chapitres généraux
- 233 textes révisés
- et plus de 850 experts, nommés pour 3 ans



► *Membres et observateurs de la Ph. Eur. (2019)*

l'Albanie à la Convention, devenue effective en février 2020, a depuis porté à 39 le nombre des États membres. La Commission comptait également, à cette date, 30 observateurs au total, dont des pays du monde entier, la Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Tous 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 des autorités d'enregistrement et des corps d'inspection européens et participer aux travaux d'élaboration, à l'échelle internationale, de contrôles qualité des médicaments et des méthodes d'analyse associées.

Le programme de travail 2019

D'année en année, la Commission s'efforce de communiquer 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 2019 est encore une fois le reflet de ces efforts : 19 nouvelles monographies et cinq nouveaux chapitres généraux ont été adoptés par la Commission et 233 textes ont fait l'objet de révisions visant à mettre la Ph. Eur. à jour des évolutions réglementaires et des progrès scientifiques.

Ces travaux ont notamment porté sur deux nouvelles monographies de produits finis contenant des substances actives chimiquement définies :

- *comprimés de dronédarone (3038)*, élaborée dans le cadre de la procédure P4 (qui s'applique aux produits monosources encore sous brevet). Ces comprimés contiennent du chlorhydrate de dronédarone (substance active chimiquement définie) et sont utilisés dans le traitement des troubles cardiaques ;
- *comprimés de rosuvastatine (3008)*, la toute première monographie couvrant un médicament multisource à être adoptée. Le produit lui-même compte

Quelques textes de la Ph. Eur. adoptés en 2019

- **2 nouvelles monographies de produits finis contenant des substances actives chimiquement définies, *Comprimés de dronédarone (3038)* et *Comprimés de rosuvastatine (3008)*, ont été adoptées**
- **5 monographies sur les sartans ont été révisées**
- **1 nouveau chapitre général, *Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant (2.6.32)*, a été adopté**
- **43 textes révisés ont été adoptés afin de refléter la nouvelle approche en matière de contrôle des agents étrangers des médicaments immunologiques vétérinaires**

parmi les médicaments contre le cholestérol les plus prescrits et les plus utilisés dans le monde.

Ces deux textes résultent d'une étroite coopération entre fabricants, experts et EDQM.

L'adoption de ces monographies fait suite à la décision prise en 2014, par la Commission, au vu des résultats positifs d'une phase pilote, d'inscrire à son programme de travail des monographies de produits finis contenant des substances actives chimiquement définies (« MPF »). Cette décision était fondée sur différentes considérations, notamment sur le fait que les MPF facilitent les contrôles qualité des laboratoires nationaux de contrôle, le développement de génériques et l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par les autorités réglementaires.

La Commission a discuté du résultat de l'enquête, menée auprès des utilisateurs, sur l'approche relative à l'essai de dissolution dans les MPF, dans le cas des formes orales solides. Lancée à la mi-janvier 2019, cette enquête avait pour objectif de recueillir l'opinion des utilisateurs sur l'éventuelle inclusion d'un essai obligatoire de dissolution dans ces monographies. Toutes les réponses ont été soigneusement examinées par la Commission, qui poursuit sa réflexion sur la meilleure approche à suivre.

La Commission a également décidé de créer un nouveau groupe d'experts, le Groupe 17, qu'elle a chargé d'élaborer et de réviser des MPF. Ses membres ont été nommés lors de la session de novembre 2019.

Trois nouvelles monographies de substances actives élaborées dans le cadre de la procédure P4, *Déférasirox* (*2933*), *Rivaroxaban* (*2932*) et *Embonate d'olanzapine monohydraté* (*3047*), ont également été adoptées par la Commission en 2019. Des normes qualité appropriées sont donc en place pour ces substances, avant l'échéance du brevet qui les couvre et en préparation du développement de génériques.

Faisant suite à la détection d'une contamination par des *N*-nitrosamines de substances actives appartenant à la classe des sartans, la Commission a révisé les monographies suivantes : *Valsartan* (*2423*), *Candésartan cilexétil* (*2573*), *Irbésartan* (*2465*), *Losartan potassique* (*2232*) et *Olmésartan médoxomil* (*2600*).

En novembre 2018, lors de sa 162e session, la Commission avait décidé d'élaborer un nouveau chapitre général sur le contrôle des *N*-nitrosamines dans les substances actives (*2.5.42*), dont la publication dans *Pharmeuropa*, pour enquête publique, est prévue en 2020.

Parallèlement, la Commission a décidé de proposer la révision de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, suite à la décision d'exécution C(2019)2698 de la Commission européenne et à l'étude diligentée en septembre 2019 par l'Agence européenne des médicaments (EMA), en application de l'Article 5(3) du Règlement (CE) nº 726/2004[2], dans l'objectif de fournir aux détenteurs d'AMM des indications sur les moyens

2. Disponible au https://go.edqm.eu/ECReg7262004.

d'éviter la présence d'impuretés de type *N*-nitrosamines dans les médicaments à usage humain. La version révisée de la monographie générale a été publiée dans *Pharmeuropa 32.1*, pour enquête publique, de janvier à mars 2020 (voir « La contamination par les N-nitrosamines », page 32).

Pour l'essai des endotoxines bactériennes (EEB) en vigueur, les limulidés sont actuellement la seule source disponible à travers le monde, et plus particulièrement les espèces *Limulus polyphemus* et *Tachypleus tridentatus*, toutes deux menacées. En 2019, la Ph. Eur. a donc lancé une enquête publique sur son nouveau chapitre général *Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant (2.6.32)*. Elle avait été l'une des premières pharmacopées à s'intéresser à la question des limulidés, à l'occasion de la révision du chapitre *5.1.10. Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes* pour permettre l'utilisation de la protéine recombinante comme alternative au lysat d'amœbocytes de limule (Supplément 8.8 ; 2016).

L'essai des endotoxines bactériennes décrit dans le nouveau chapitre vise à quantifier des endotoxines produites par des bactéries gram-négatives au moyen de facteur C recombinant (rFC) basé sur la séquence génomique de la limule, avec détection par fluorimétrie. À l'heure actuelle, la méthode fluorimétrique est la seule décrite, car les kits rFC disponibles sur le marché européen et la plupart des données scientifiques publiées à ce jour reposent sur cette méthode.

Le chapitre *2.6.32. Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant* a été adopté lors de la 165e session (novembre 2019) et sera publié dans le Supplément 10.3. Il s'agit d'un chapitre indépendant, auquel aucune monographie spécifique ne renverra.

Les médicaments traditionnels chinois (MTC) figurent à l'ordre du jour de la Ph. Eur. depuis 2005, et des monographies définissant des normes en matière d'innocuité et d'efficacité de nombreuses drogues végétales de ce type ont été publiées dans la Ph. Eur. D'autres suivront. En 2019, après une étude pilote d'un an lancée à l'instigation des utilisateurs et menée, avec succès, par le GT TCM de la Ph. Eur. pour deux substances candidates, le bulbe de Fritillaria thunbergii (*Fritillaria thunbergii* Miq.: Beimu) et le rhizome de corydalis (*Corydalis yanhusuo* W. T. Wang : Yanhusuo), la Commission a décidé d'accepter les essais par chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) semi-quantitative comme méthode alternative aux dosages par chromatographie liquide (CL), dans les monographies de MTC. Les laboratoires participants ont obtenu des résultats reproductibles pour les teneurs en marqueur, l'identification de la drogue végétale et la conformité du système par CCMHP, qui a donné les mêmes résultats de conformité/non-conformité que la CLHP. La teneur en marqueur a été évaluée par inspection visuelle ou à l'aide d'un logiciel adapté qui a converti le chromatogramme CCMHP en profils sous forme de pics. Moins coûteuse et plus facilement accessible que la CL, la CCMHP permettra également d'économiser des ressources. L'étude pilote a en effet montré que, si une ou deux solutions témoins sont ajoutées à la CCMHP effectuée pour l'identification de la drogue végétale, l'essai peut être évalué semi-quantitativement, ce qui élimine la nécessité d'un dosage par CL sans compromettre le niveau du contrôle qualité offert par la monographie. Cette nouvelle approche est, pour le moment, limitée aux monographies de drogues végétales utilisées en médecine traditionnelle chinoise non soumises à AMM.

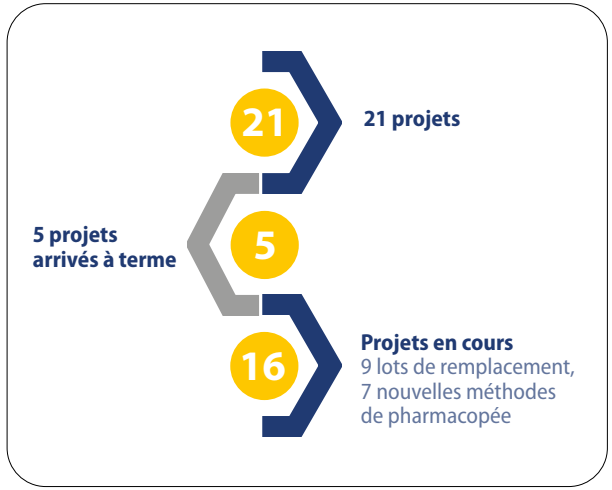
La nouvelle approche de la Commission en matière de contrôle des agents étrangers dans les médicaments immunologiques vétérinaires (MIV) a entraîné la révision, puis l'adoption de 43 textes. De la matière première au produit final, les utilisateurs devront maintenant adopter une démarche globale de management des risques pour assurer qu'ils appliquent les meilleures stratégies de contrôle dans le contexte d'un processus de fabrication reproductible.

Il s'agit ainsi de passer d'une approche prescriptive à une approche plus souple, mais scientifiquement fondée et ciblée, permettant l'utilisation de méthodes adaptées à la finalité recherchée. Cette nouvelle approche devrait encourager l'utilisation de méthodes de pointe, en privilégiant les méthodes *in vitro* par rapport aux méthodes *in vivo*, moins robustes. Cette révision entraînera, en outre, la suppression d'autres essais sur animaux, notamment les essais sérologiques pour l'identification de l'antigène vaccinal ou la détection d'agents étrangers dans certains vaccins inactivés spécifiques.

Dans la perspective de la mise en application de ces 43 textes au 1er juillet 2020, et pour aider les utilisateurs à se préparer aux changements à venir, l'EDQM a organisé un symposium sur les MIV en avril 2020.

Un nouveau chapitre général, *2.8.26. Alcaloïdes pyrrolizidiniques contaminants*, a été publié dans *Pharmeuropa 32.1* pour enquête publique et commentaires jusqu'au 31 mars 2020.

Sources de préoccupations croissantes en matière de santé publique, les alcaloïdes pyrrolizidiniques (PA) sont des composés azotés naturellement présents dans les plantes, dont on connaît depuis des dizaines d'années la toxicité aiguë, la génotoxicité et le potentiel cancérogène. Plusieurs centaines de PA structurellement distincts ont été identifiés dans plusieurs milliers d'espèces végétales différentes. Un grand nombre de ces espèces font partie de la flore commune et sont susceptibles de contaminer, généralement à de très faibles concentrations, les matières premières végétales utilisées pour la production de médicaments à base de plantes (MBP). L'exposition des patients aux PA contenus dans des MBP doit être aussi faible que possible et ne doit pas excéder la dose journalière maximale fixée par l'Autorité compétente. Le nouveau chapitre général *2.8.26* a pour objet l'analyse de certains PA cibles présents à l'état de traces dans les drogues végétales, les préparations à base de drogues végétales et les MBP contaminés par d'autres plantes, et non le dosage des PA naturellement présents dans les plantes. Il décrit 28 PA cibles et autorise l'utilisation de toute procédure de chromatographie couplée à la SM/SM ou à la SM haute résolution, dès lors qu'elle est conforme aux exigences de validation spécifiées dans le chapitre. Cette approche pragmatique a été adoptée car la composition des drogues végétales, préparations à base de drogues végétales et MBP, de même que les limites qui leur sont applicables, présente une variabilité trop importante pour qu'il soit possible de décrire toutes les méthodes adaptées à l'analyse quantitative des PA cibles. Le chapitre décrit toutefois, à titre d'exemple, une procédure analytique qui s'est avérée appropriée pour l'analyse des 28 PA cibles dans un certain nombre de matrices. Il fournit, en outre, des exigences de vérification permettant aux analystes de démontrer que la procédure analytique sélectionnée est également valide en analyse de routine.



► *Le programme de standardisation biologique en 2019*

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. Son mandat est d'établir des matériels de référence destinés à l'analyse de produits biologiques, ainsi que de développer et valider de nouvelles méthodes d'analyse pour le contrôle qualité des produits biologiques, notamment des méthodes alternatives visant à remplacer les essais sur animaux, selon le principe des 3R (remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales).

En 2019, dans le cadre du programme, 21 projets ont été menés dans différents domaines, allant 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 trois étalons de référence de remplacement (voir « Les étalons de référence », page 20) et la validation de deux méthodes d'analyse proposées pour introduction dans la Ph. Eur.

Neuf autres projets portaient sur l'établissement de lots de remplacement d'étalons de référence existants destinés à l'analyse de produits biologiques.

Sept projets visaient le développement de nouvelles méthodes de pharmacopée,

et deux d'entre eux ont été menés à bien avec succès. Quatre de ces projets concernaient l'application du principe des 3R dans le domaine du contrôle qualité des produits biologiques.

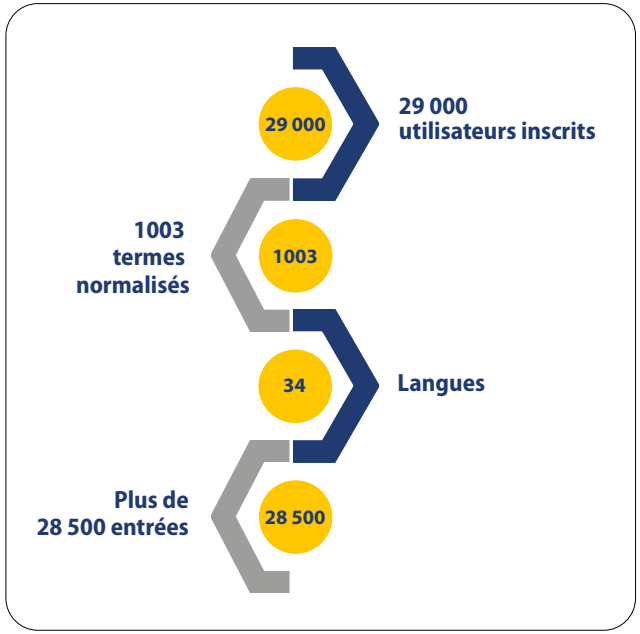
Les efforts réalisés dans le cadre du BSP pour élaborer, valider et mettre en application des méthodes d'analyse conformes aux 3R sont largement reconnus.

Base de données « Standard Terms »

Initialement élaborée à la demande de la Commission européenne (UE), pour les dossiers d'AMM, la base « Standard Terms » contient des listes de termes normalisés permettant 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, fermetures et dispositifs d'administration des médicaments. La base 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 ») qui permettent aux utilisateurs inscrits d'extraire des données directement à partir de la base.

Fin 2019, la base « Standard Terms » comptait plus que 29 000 utilisateurs inscrits et contenait 1 003 termes normalisés, traduits dans 34 langues (soit plus de 28 500 entrées), accessibles en ligne gratuitement.

La collaboration entre le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) et le Groupe de Travail « Standard Terms » s'est poursuivie en 2019, avec l'ajout de deux nouveaux termes normalisés et de trois nouveaux termes mis en correspondance (fournis en anglais et en japonais) sur demande de l'ICH. Outre son utilisation bien établie en Europe, la base « Standard Terms » continue à susciter un intérêt croissant parmi les États non membres, signe d'une reconnaissance toujours plus grande dans le monde de l'importance de l'harmonisation des vocabulaires utilisés pour identifier les médicaments. 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.



► *La base « Standard Terms » en quelques chiffres clés (2019)*

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, ce groupe réunit la Ph. Eur., la Pharmacopée japonaise (JP) et la Pharmacopée des États-Unis (USP). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) y a statut d'observateur. Deux réunions du GDP ont été organisées en 2019 (l'une par vidéoconférence et l'autre en présentiel), dans les locaux de la JP, et portaient sur l'établissement d'une orientation stratégique. Elles ont été complétées par des téléconférences techniques qui ont permis à des experts éloignés géographiquement de discuter de sujets techniques ciblés et d'apporter

des réponses aux questions connexes, notamment à propos de la révision du chapitre *Q-09 sur la contamination particulaire*.

Le GDP a discuté et approuvé la marche à suivre pour la future actualisation des annexes du *guideline* ICH Q4B (Évaluation et recommandation des textes de pharmacopée pour utilisation dans les régions de l'ICH). Le calendrier a été présenté à l'Assemblée de l'ICH lors de la réunion de novembre 2019 et les travaux de mise à jour des annexes ICH Q4B ont déjà commencé, conformément au nouveau processus de mise à jour (*Standard Operating Procedure of the ICH Working Groups Annex 5*), approuvé par l'Assemblée de l'ICH lors de sa réunion de 2018. Le GDP a procédé à un premier examen de toutes les annexes ICH Q4B, ainsi que des textes concernés ayant fait l'objet d'un consensus et des textes non harmonisés de chaque pharmacopée. Lors de cette réunion a également été discuté un mécanisme de partage, avec les pharmacopées n'appartenant pas au groupe, des résultats des évaluations des annexes ICH Q4B ainsi que des textes préliminaires et finaux liés aux activités de pharmacopée. Le GDP fera part de ce plan aux autres pharmacopées lors de la prochaine Assemblée mondiale des pharmacopées (IMWP).

Les textes signés lors de la réunion 2019 du GDP comprenaient les révisions des monographies *E-55 Gélatine* et *E-60 Laurylsulfate de sodium*. La révision du texte *Q-07 Coloration* a fait l'objet d'un consensus signé par correspondance en juin 2019.

Fin 2019, 28 des 31 chapitres généraux et 46 des 60 monographies d'excipients figurant au programme de travail du GDP avaient été harmonisés.

Autres initiatives en matière d'harmonisation

La Ph. Eur. participe aussi à d'autres initiatives internationales en matière d'harmonisation. 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'initiative visant à élaborer des bonnes pratiques de pharmacopée (BPPh) en vue d'améliorer la coopération et le partage des travaux entre les pharmacopées.

La 10e Assemblée mondiale des pharmacopées s'est déroulée dans les locaux de l'OMS, à Genève (Suisse), en mars 2019. Plus de 50 autorités nationales et régionales de pharmacopée, dont les 38 pays représentés par la Ph. Eur., ont renouvelé leur engagement à renforcer leur coopération, afin de faire en sorte que des normes qualité relatives aux produits médicaux soient disponibles et respectées à l'international et, ainsi, d'améliorer les résultats en matière de santé publique, au bénéfice des patients. La mise au point d'un système d'alerte rapide, visant à permettre l'échange d'informations et la prise de mesures immédiates en cas d'urgence sanitaire, s'est avérée une étape concrète vers une coopération plus étroite. Les procédures et voies de collaboration sont en cours d'établissement, et un livre blanc sera publié pour expliquer le rôle et la valeur ajoutée des pharmacopées dans le système de santé. La 11e IMWP a eu lieu en février 2020, dans les locaux de l'EDQM, à Strasbourg (France).

Coopération avec les autorités réglementaires nationales et européennes

Tout au long de l'année 2019, la Commission a continué de travailler en étroite collaboration avec les Autorités nationales compétentes, ainsi qu'avec l'EMA. Cette coopération permanente est 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 :

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

Par ailleurs, 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, de même que les autorités nationales, participe 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*[3]. Des membres des groupes de

3. https://pharmeuropa.edqm.eu/home.

travail dont l'EMA assure le secrétariat, ou du Secrétariat de l'EMA lui-même, participent à certains groupes d'experts et groupes de travail de la Commission.

De même, l'EDQM a 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 Autorités nationales de pharmacopée (ANP) des États membres de la Ph. Eur. pour faciliter et coordonner les activités d'intérêt commun et permettre des échanges informels d'informations. En 2019, la réunion s'est déroulée en mai, à Bonn (Allemagne), à l'invitation du BfArM, l'agence fédérale allemande du médicament et des dispositifs médicaux. Les discussions ont notamment porté sur le programme de travail de la Ph. Eur. et sur l'amélioration des processus.

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'assurer des échanges réguliers avec tous ses partenaires. En 2019, plusieurs réunions bilatérales ont été organisées avec diverses parties intéressées 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.

► *Ph. Eur. 10e édition (2019)*

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

La 10e Édition de la Ph. Eur. (dont le Supplément 10.2) contient 2 426 monographies (notamment de formes pharmaceutiques), 372 textes généraux (notamment des monographies générales et des méthodes d'analyse) et environ 2 780 descriptions de réactifs.

En juillet, une nouvelle version électronique a été mise en ligne, enrichie de nouvelles fonctionnalités destinées à améliorer l'expérience utilisateur :

- ► accès au site de la Ph. Eur. en ligne à partir de tous les systèmes d'exploitation courants récents (format compatible avec les tablettes et smartphones) ;
- ► application entièrement compatible avec les systèmes d'exploitation Windows et Linux récents (Mac prochainement) ;
- ► utilisation individuelle : installation de l'application sur un ordinateur et sur une clé USB ; utilisation en ligne et hors ligne ; accès facile même en déplacement ou lorsqu'il n'est pas possible/pratique d'utiliser le livre ou d'accéder au site web ;
- ► utilisation partagée : installation de l'application sur plusieurs ordinateurs ou clés USB, avec ou sans connexion internet (accès non nominatif dans une bibliothèque ou un laboratoire universitaires, par exemple).

L'accès aux archives est inclus dans l'abonnement. Les archives de la Ph. Eur. en ligne sont mises à disposition des utilisateurs à jour de leur abonnement (version papier ou électronique).

Consultable gratuitement, *Pharmeuropa en ligne* est un forum sur lequel les textes de la Ph. Eur. sont publiés pour enquête publique. Facilement et largement accessible, il vise à optimiser les interactions entre la Commission européenne de Pharmacopée 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).

LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE

Les étalons de référence et leur utilité

Étalons de référence de la Ph. Eur.

Les étalons de référence (ER) officiels font partie intégrante de la Ph. Eur., car ils constituent le complément des textes dont elle est composée, pour l'usage prévu dans ces textes. 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. Seuls les ER officiels de la Ph. Eur. font 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 étalons de référence couvre un large éventail de tâches : approvisionnement en substances candidates, caractérisation et établissement, fabrication, contrôle qualité, assurance qualité, libération, distribution et monitorage des lots.

Activités liées aux étalons 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* visant à promouvoir l'assurance et le contrôle qualité des médicaments dans le monde entier.

L'EDQM est responsable de l'établissement, de la fabrication, du monitorage et de la distribution des substances chimiques de référence internationales de l'OMS (SCRI). Ces étalons de référence 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), qu'ils complètent. Le catalogue des SCRI contient 245 étalons de référence.

L'ECSPP a adopté les rapports d'établissement soumis par le Laboratoire de l'EDQM pour deux nouvelles SCRI et deux lots de remplacement de SCRI.

Lots d'étalons de référence de la Ph. Eur. adoptés en 2019

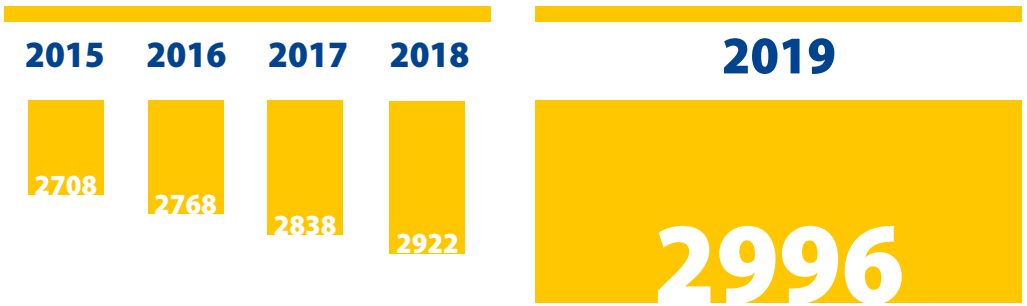
- 98 nouveaux ER
- 278 lots de remplacement d'ER existants
- Distribués directement par l'EDQM dans 122 pays

► *Distribution des ER de la Ph. Eur. dans le monde (2019)*

L'EDQM est 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 les titrages microbiologiques dans le cadre du contrôle qualité des antibiotiques. Le catalogue des ISA contient 23 étalons de référence.

Lors de sa réunion d'octobre 2019, l'ECBS a adopté le troisième étalon international d'amphotéricine B, établi par l'EDQM.

Le Laboratoire de l'EDQM a participé à l'étude d'établissement du premier étalon international d'adalimumab, également adopté par l'ECBS en octobre 2019.



► *Évolution du catalogue des ER de la Ph. Eur. (nombre d'ER sur la période 2015-2019)*

Quelques faits et chiffres

Le catalogue de la Ph. Eur. comprend 2 996 ER. Il évolue constamment et 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 2019, l'EDQM a distribué des ER de la Ph. Eur. dans 122 pays.

Étalons de référence de la Ph. Eur. adoptés en 2019

La Commission a adopté les rapports d'établissement soumis par le Laboratoire de l'EDQM pour 98 nouvelles SCR et 278 lots de remplacement de SCR.

Les études collaboratives internationales réalisées dans le cadre du BSP, en 2019, ont

abouti à l'adoption par la Commission de trois lots de remplacement des ER suivants : *Immunoglobuline humaine tétanique PBR*, *Héparine de basse masse moléculaire pour titrage PBR* et *Activateur de prékallikréine dans l'albumine PBR* (voir également « La Pharmacopée Européenne », page 14).

Orientations et politiques générales

Collaboration avec l'ISO

L'EDQM participe aux activités du Comité pour les matériaux de référence (REMCO) de l'Organisation internationale de normalisation (ISO).

Collaboration avec les laboratoires nationaux

En 2019, 29 des 39 laboratoires officiels de contrôle (représentant 27 pays) disponibles pour apporter leur assistance au Laboratoire de l'EDQM ont effectivement participé à des études collaboratives pour l'établissement de SCR.

Manifestations scientifiques en lien avec les étalons de référence

La 13e édition du Symposium international sur les étalons de référence pharmaceutiques (IRSS) s'est tenue à Strasbourg les 13 et 14 mars 2019 (voir également « 2019, une année riche en manifestations et en réunions », page 57).

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Tout au long de l'année 2019, 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 valides 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.

Des fiches de données de sécurité, déclarations de données de sécurité et notices sont également disponibles au téléchargement dans la base de données[4].

En 2019, l'EDQM a publié 535 notices donnant aux utilisateurs des ER de la Ph. Eur. des informations complémentaires (chromatogrammes, valeurs assignées, etc.) sur des substances spécifiques.

En outre, des fiches de données de sécurité 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 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 fiches de données de sécurité et les étiquettes sont disponibles en 27 langues.

4. Base de données des ER de l'EDQM : https://crs.edqm.eu.

LA PROCÉDURE DE CERTIFICATION

Une procédure largement reconnue à l'échelle mondiale

La procédure de certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (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 pour la production 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 utilisées dans la fabrication des médicaments.

Pour demander un certificat de conformité (CEP), les fabricants présentent un dossier qui décrit le procédé de fabrication de leur substance et les stratégies de contrôle qualité qu'ils appliquent, et qui établit la capacité des monographies de la Ph. Eur. à contrôler cette substance. 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 de sites de fabrication et/ou de distribution des substances actives couvertes par des CEP, pour s'assurer que les bonnes pratiques de fabrication (BPF) y sont respectées et que les informations fournies dans le cadre de la Procédure de certification sont exactes.

Dans ce cadre, le Service Certification de l'EDQM s'appuie sur un réseau d'une centaine d'évaluateurs issus des Autorités compétentes de 25 pays (dont l'Australie et le Canada) et d'une trentaine d'inspecteurs provenant de 10 pays de l'UE/EEE.

De plus en plus d'autorités d'enregistrement, dans le monde entier, acceptent les CEP en remplacement de tout ou partie des données relatives à la qualité des substances actives dans les dossiers d'AMM déposés pour des médicaments.

Demandes de CEP reçues en 2019

- 306 nouvelles demandes
- 1 824 demandes de révision

254	1461	5200
nouveaux certificats délivrés	**certificats** révisés délivrés	certificats en cours de **validité**

▸ *Nombre total de CEP délivrés et en cours de validité en 2019*

Quelques faits et chiffres

En 2019, l'EDQM a reçu 306 nouvelles demandes de CEP (7 % de plus qu'en 2018), dont neuf concernant le risque d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et neuf concernant des préparations à base de drogues végétales. De plus, 1 800 demandes de révision de CEP ont été reçues (3 % de plus qu'en 2018).

En 2019, les répercussions de la contamination par les *N*-nitrosamines (voir « La contamination par les *N*-nitrosamines », page 32) sur les activités d'évaluation des CEP et les inspections BPF menées par le Service Certification de l'EDQM sont restées importantes.

Au cours de l'année, 254 nouveaux certificats et 1 461 certificats révisés ont été délivrés. Globalement, plus de 95 % des nouveaux dossiers et 52 % des demandes de révision ont été traités dans les délais établis. Le temps de traitement a été considérablement influencé par la nécessité de consacrer des ressources dédiées à un vaste programme d'examen des dossiers dans le contexte de la contamination par les *N*-nitrosamines. L'EDQM a toutefois mis en place un certain nombre de mesures visant à raccourcir les délais de révision, dont l'effet devrait être visible en 2020.

En décembre 2019, le nombre de CEP en cours de validité, qu'ils couvrent la pureté chimique, le risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes ou les préparations à base de drogues végétales, s'élevait à plus de 5 200.

Des inspections ont été conduites sur 33 sites de fabrication, principalement en Asie, au cours de l'année. Dans le cadre de sa collaboration avec des partenaires du monde entier, l'EDQM a mené une inspection conjointe avec la FDA des États-Unis (USFDA), et a participé à cinq inspections coordonnées par l'EMA. La contamination par les *N*-nitrosamines (voir « La contamination par les *N*-nitrosamines », page 32) a motivé un bon nombre des inspections menées en 2019.

Par ailleurs, 21 autres sites ont fait l'objet d'une évaluation de conformité aux BPF sur la base d'informations obtenues dans le cadre d'échanges de données avec les corps d'inspection des États membres et d'autres partenaires internationaux. Au total, la conformité aux BPF de 54 sites de fabrication a été évaluée.

Suite à des cas de non-conformité aux BPF, mis en lumière lors d'inspections sur site effectuées par l'EDQM ou par les corps d'inspection nationaux dans les entreprises concernées, l'EDQM a suspendu et/ou retiré six CEP en 2019.

Orientations et politiques générales

L'année 2019 a vu la mise en application de la version révisée du *guideline* relatif à la révision ou au renouvellement des certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (PA/PH/CEP (04) 2 7R, corr. sept. 2018 ; disponible en anglais uniquement). Bien que des modifications majeures aient été apportées au texte, aucun problème de mise en application n'a été rencontré.

En 2019, le Service Certification a publié différentes lignes directrices et politiques[5] dans l'objectif de renforcer ses activités. Son mandat et les règles de déontologie relatives à ses travaux ont notamment été révisés afin de clarifier les aspects opérationnels de la Procédure de certification.

L'EDQM a poursuivi la mise en œuvre de sa feuille de route concernant la soumission des demandes de CEP au format électronique, et prévoit de passer en 2020 à l'utilisation exclusive du format eCTD (*electronic Common Technical Document*), sauf pour les dossiers EST et les substances à usage exclusivement vétérinaire.

5. Disponibles sur le site de l'EDQM : https://go.edqm.eu/CEPId.

COMMUNICATION AVEC LES DEMANDEURS, PARTENAIRES ET ACTEURS CONCERNÉS

En 2019, le Service Certification a participé à plusieurs manifestations, conférences et salons internationaux, qui lui ont permis de rencontrer des demandeurs et de les conseiller par rapport à la Procédure de certification. Par ailleurs, cinq réunions de conseil technique ont été organisées, dans les locaux de l'EDQM ou par téléconférence.

Le Service Certification a également participé à plusieurs plateformes de collaboration internationale, comme les groupes de travail ICH, le groupe de travail QWCG (qualité des génériques) de l'IPRP (programme international des régulateurs pharmaceutiques), le programme international d'inspection des sites de production de substances actives et le PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*).

Le Service Certification a continué à 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 documentation de référence pour l'évaluation de la qualité des substances.

LE RÉSEAU EUROPÉEN DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS

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

L'importance d'un réseau pour la coopération paneuropéenne

Tout au long de l'année 2019, l'EDQM a continué de coordonner les activités et programmes du réseau général européen des OMCL (GEON). La coordination du réseau OMCL est en partie financée par la Commission européenne.

Créé afin d'éviter que des médicaments non conformes aux normes qualité ne parviennent aux patients, ne compromettent l'efficacité de leurs traitements et ne mettent leur santé en danger, ce réseau rassemble actuellement les laboratoires officiels de 36 États membres européens et de sept pays non européens. Impartial, indépendant des fabricants et, par conséquent, libre de tout conflit d'intérêts, le réseau OMCL facilite la mutualisation des ressources et le partage d'informations sur les dernières technologies en vue d'économiser l'argent public et d'échanger des expertises et bonnes pratiques à travers l'Europe.

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.

Afin de soutenir les mesures réglementaires prises suite à la contamination par les *N*-nitrosamines de substances actives et médicaments de la classe des sartans (ranitidine et metformine), l'EDQM a continué de coordonner le développement de méthodes générales d'analyse avec le réseau OMCL. Pour en savoir plus, voir « La contamination par les *N*-nitrosamines » (page 32).

En 2019, le Comité consultatif du GEON a défini les objectifs stratégiques du réseau : quatre thèmes principaux ont été identifiés, ainsi qu'un certain nombre de mesures de suivi visant à renforcer le rôle des OMCL, qui contribuent de façon déterminante à la protection de la santé publique et animale en Europe.

Activités du réseau général des OMCL en 2019

- 11 audits mutuels conjoints (AMC)
- 1 visite mutuelle conjointe (VMC)
- 14 essais d'aptitude (PTS)
- 2 études de surveillance du marché (MSS)

Programme de management de la qualité

En 2019, le réseau OMCL a poursuivi la mise en œuvre, l'actualisation et l'évaluation du programme de management de la qualité (MQ) des membres du réseau, avec pour objectifs principaux :

- veiller à l'harmonisation des systèmes de management de la qualité (SMQ) entre les OMCL,
- obtenir un niveau de qualité approprié pour la reconnaissance mutuelle des résultats expérimentaux entre les membres (par exemple essais pour la libération officielle des lots de produits biologiques, surveillance du marché et analyse des médicaments falsifiés).

Coordonnées par l'EDQM, les activités se sont concentrées, en 2019, sur la mise en œuvre de la norme ISO/CEI 17025:2017, qui exige que les OMCL s'adaptent aux nouvelles exigences sur une période transitoire de trois ans.

Audits mutuels conjoints/visites mutuelles conjointes et visites de formation

Les audits mutuels conjoints/visites mutuelles conjointes (AMC/VMC) permettent d'évaluer la conformité des SMQ des OMCL aux exigences de la norme ISO/CEI 17025, aux *guidelines* MQ du réseau et à la Ph. Eur. En 2019, 11 AMC et 1 VMC ont été conduits, et aucune visite de formation (VF) n'a eu lieu (soit un total de 190 AMC, 53 VMC et 28 VF/tutoriaux depuis le lancement du programme, en 1997).

Statut	*Guideline*/texte de recommandation
Adopté	▶ Management of Reagents ▶ Evaluation of Measurement Uncertainty and its annexes and sub-annexes ▶ Qualification of Analytical Columns ▶ Qualification of Infrared Spectrophotometers
En cours de révision	▶ Validation of Analytical Procedures ▶ Qualification of Balances ▶ Handling and use of Non-Compendial Reference Standards in the OMCL Network ▶ Qualification of UV/Visible Spectrophotometers ▶ Qualification of GC Equipment ▶ Qualification of Automatic Titrators ▶ Qualification of Atomic Absorption/Atomic Emission Spectrometers ▶ Management of Environmental Conditions ▶ Management of Volumetric Glassware ▶ Change Control ▶ Management of Documents and Records ▶ Management of Samples ▶ Qualification and Re-qualification of Analysts ▶ Sub-Contracting of Tests

▶ *Élaboration de lignes directrices sur la gestion de la qualité (2019)*

Guidelines du réseau OMCL sur le management de la qualité

Les *guidelines* sur le management de la qualité sont élaborés et régulièrement mis à jour par les experts du réseau, sous la coordination du Secrétariat de l'EDQM. Ils sont conçus pour aider les laboratoires à se conformer aux exigences de la norme ISO/CEI 17025. Le tableau ci-dessus donne la liste des *guidelines* MQ et autres textes de recommandation inscrits au programme de travail 2019[6].

6. Disponibles, en anglais uniquement, sur le site web de l'EDQM : https://go.edqm.eu/QAQMld.

Formations/ateliers

Une formation destinée aux nouveaux auditeurs du programme AMC/VMC a été organisée afin d'étoffer l'équipe d'auditeurs compétents. Un atelier à destination des nouveaux auditeurs et de leurs collègues plus expérimentés a également eu lieu, dans le but de préparer la transition aux nouvelles exigences de la norme ISO 17025:2017. Par ailleurs, un webinaire sur le même sujet, destiné à l'ensemble des OMCL, a été diffusé afin d'aider les laboratoires à se conformer à cette norme.

Pour aider les OMCL à mettre en application et à comprendre les exigences de la norme ISO 17025:2017, deux ateliers d'une journée et demie sur les actions à mettre en œuvre face aux risques et opportunités ont été organisés, ainsi qu'un atelier de trois jours sur l'incertitude de mesure.

Programme d'essais d'aptitude

Les essais d'aptitude (PTS, pour « *Proficiency Testing Scheme* ») de l'EDQM offrent aux laboratoires des moyens objectifs d'évaluer et de démontrer la fiabilité de leurs données. En 2019, cinq PTS ont été organisés dans le domaine physicochimique : « PTS193 Microdosage de l'eau », « PTS194 Pouvoir rotatoire », « PTS195 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge », « PTS196 Dissolution » et « PTS197 Chromatographie liquide ». La participation moyenne, pour chaque PTS, était de 98 laboratoires (OMCL et autres laboratoires de contrôle pharmaceutique relevant de l'industrie, du secteur hospitalier, de l'université et des associations pharmaceutiques).

Un programme PTS spécifique est également organisé par l'EDQM en collaboration avec l'OMS. En 2019, trois études EQAAS (système d'évaluation de l'assurance qualité) ont été menées à terme : « EQAAS 9.1 Dosage par chromatographie liquide », « EQAAS 9.2 Identification par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge » et « EQAAS 9.3 Dissolution ». En moyenne, 43 laboratoires ont participé à chaque étude.

Six études ont été organisées dans le domaine des produits biologiques en 2019, avec une participation moyenne de 21 laboratoires par étude : « PTS198 Virus de l'hépatite E pour essai d'amplification des acides nucléiques », « PTS199 Virus de l'hépatite A pour essai d'amplification des acides nucléiques », « PTS200 Virus de l'hépatite C pour essai d'amplification des acides nucléiques », « PTS201 Composition protéique des immunoglobulines », « PTS202 Distribution de la taille moléculaire des immunoglobulines » et « PTS203 Endotoxines bactériennes (échantillons de vaccins) ».

► *Participants à la 24e assemblée annuelle du GEON à Londres (Royaume-Uni)*

Collaboration avec l'EA

L'EDQM a poursuivi sa collaboration avec l'EA (*European co-operation for Accreditation*), dans l'optique d'une collaboration portant sur l'échange de savoir-faire, sur la réalisation d'audits conjoints entre organismes nationaux d'accréditation et auditeurs EDQM/AMC, et sur la participation mutuelle aux réunions en qualité d'observateurs. En 2019, l'harmonisation de l'interprétation des exigences de la norme ISO 17025:2017 a compté parmi les principaux sujets d'intérêt commun.

Activités du réseau général des OMCL

Assemblée annuelle du GEON

Organisée avec le soutien du MHRA, l'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni, la 24e assemblée annuelle du GEON s'est tenue à Londres, du 13 au 17 mai 2019. Environ 260 experts de 40 pays, représentant 61 laboratoires officiels et Autorités nationales compétentes, y ont participé. Parmi eux figuraient aussi des partenaires non européens comme le Canada, Israël, Singapour et la TFDA.

Études générales de surveillance du marché

Les études de surveillance du marché (MSS) apportent une vision d'ensemble de la qualité des médicaments présents sur

le marché européen, pour une catégorie de produits donnée. Lorsque cela est possible, ces études sont organisées en collaboration avec les programmes de contrôle CAP Génériques et PRM/PDC.

En 2019, deux MSS ont été finalisées : *Liothyronine (substance active et comprimés) (MSS054)* et *Comprimés de pioglitazone (MSS057)*.

En moyenne, 14 OMCL du GEON ont participé à chacune de ces études.

Groupe de travail sur les substances actives

Le Groupe de Travail API (substances actives) s'est réuni à deux reprises en 2019 (en présentiel et par téléconférence) pour parler des objectifs stratégiques, ainsi que de la planification des études en cours. Il s'est également penché sur les études de surveillance du marché *fingerprint* sur le sildénafil, sur la collaboration avec les inspecteurs BPF et sur les pistes d'amélioration de la coopération avec des initiatives apparentées.

La première étude combinée CAP/MSS/*fingerprint* sur le sildénafil a été initiée dans le but de créer des synergies pour l'échantillonnage et l'analyse des substances actives. Cette étude met à profit l'échantillonnage collectif de substances actives et de médicaments pour effectuer des contrôles conjoints. La phase d'échantillonnage a été finalisée en 2019 et les résultats indiquent qu'un nombre important de substances actives issues de différentes sources ont pu être échantillonnées pour le programme *fingerprint*, l'un des principaux objectifs de cette étude collective. La phase de contrôle doit débuter en 2020.

Après avoir mené plusieurs études *fingerprint*, le groupe a examiné les modalités d'application des enseignements tirés des études chimiométriques pour le contrôle qualité des médicaments. L'une de leurs applications pratiques est l'identification d'échantillons de substances actives susceptibles de provenir de sources non autorisées.

Le Groupe de Travail API a élaboré un projet de document guide sur la chimiométrie[7] destiné à servir d'outil de travail pour les débutants et à leur permettre de s'initier à la chimiométrie et aux possibilités qu'elle offre. Ce document contient également des lignes directrices pour les utilisateurs plus avancés cherchant à approfondir leurs connaissances des méthodes chimiométriques.

Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés

Le groupe s'est réuni à deux reprises en 2019. Une étude de surveillance du marché pour des produits illégaux (MSSIP, pour « *Market Surveillance Study on Suspected Illegal Products* ») a été achevée et un rapport de synthèse a été publié, en anglais uniquement, sur le site web de l'EDQM. L'étude couvre les « médicaments dissimulés », qui contiennent des substances actives de l'index ATC/DCI non déclarées, dans des quantités comparables aux médicaments autorisés.

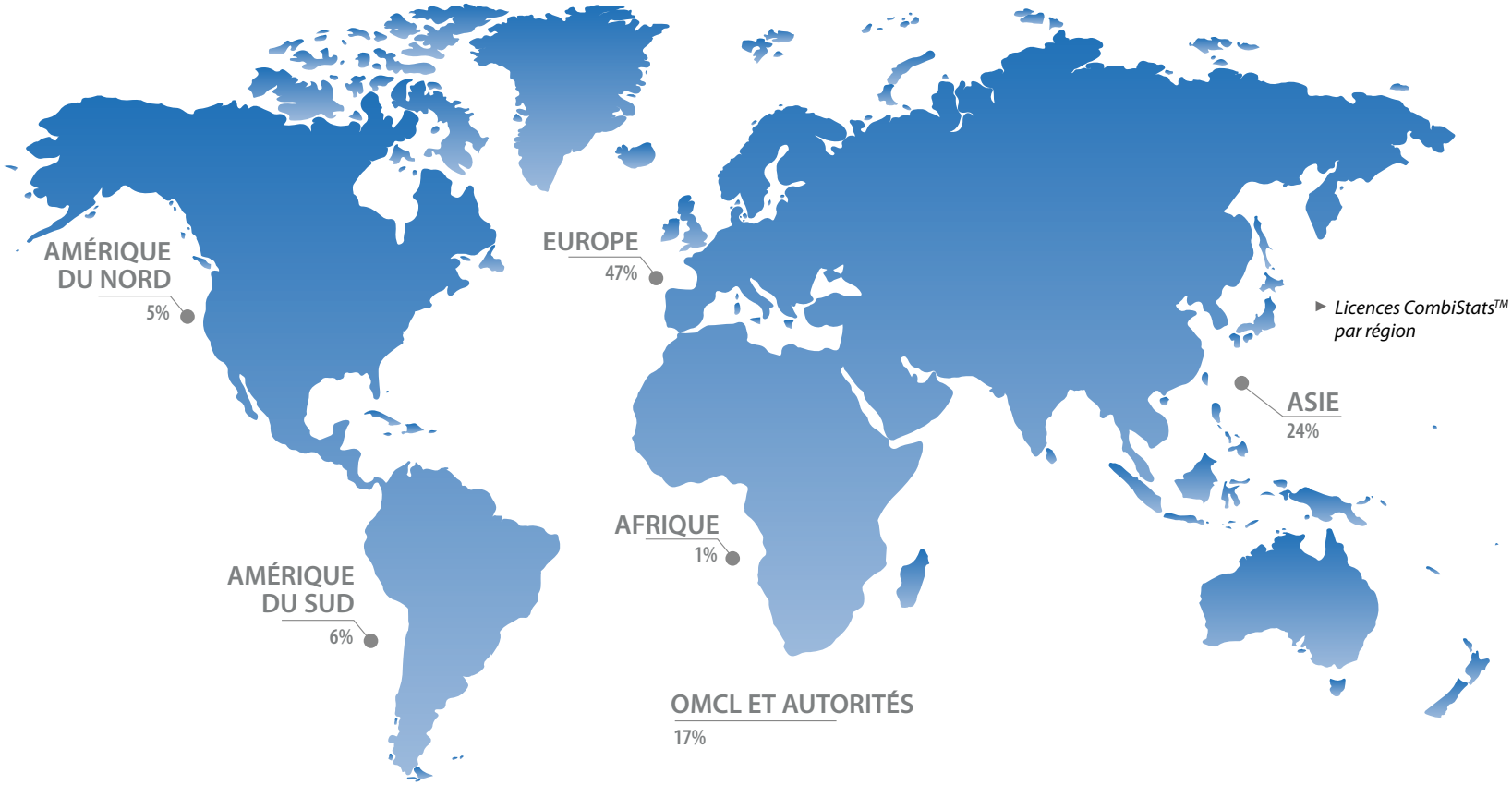
Opérationnel depuis décembre 2018, un nouveau groupe de travail OMCL chargé d'élaborer des stratégies de détection des anticorps monoclonaux falsifiés et des protéines de fusion contenant des anticorps s'est réuni pour la première fois en septembre 2019.

Deux formations techniques destinées aux membres du réseau OMCL (les 16e et 17e de la série) ont été coorganisées par l'EDQM et le Paul-Ehrlich-Institut de Langen (Allemagne). Elles étaient axées sur les méthodes physicochimiques d'identification des anticorps monoclonaux thérapeutiques falsifiés, notamment la focalisation isoélectrique capillaire (CIEF) et la cartographie peptidique/chromatographie liquide ultra-haute performance (CLUHP). Au total, 20 stagiaires, de 17 pays, ont participé aux deux sessions.

En ce qui concerne le programme de contrôle des produits inconnus suspects (SUP, pour « *Suspicious Unknown Products* »), la procédure a été révisée, après la réunion du groupe de travail qui s'est tenue à Copenhague en novembre 2018, et une nouvelle étude (SUP009) a été lancée en 2019.

Un webinaire sur la base de données Know-X, à destination des utilisateurs (OMCL) avancés, s'est déroulé le 6 novembre 2019. Au total, 24 participants ont assisté à cette formation, qui portait sur une nouvelle fonctionnalité permettant la saisie de données analytiques dans l'application et sur d'autres aspects pratiques pertinents pour les utilisateurs travaillant en laboratoire.

7. « Benefits of Chemometrics for OMCLs », PA/PH/OMCL (19) 60 DEF, https://go.edqm.eu/PAPHOMCL1960DEF.



Licences CombiStats™ par région

Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique

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

La validation de méthodes standardisées pour le contrôle qualité des thérapies géniques a progressé, avec la détermination du titre en particules physiques, le dépistage génomique viral et infectieux dans les vecteurs AAV (dérivés de virus adénoassociés) et la détermination de la concentration en ADN résiduel des cellules hôtes de mammifères.

Tenue à Montpellier (France), la 10e réunion du groupe de travail a permis aux participants d'échanger leurs points de vue avec les autorités réglementaires et le corps d'inspection français. Les discussions ont porté sur des questions générales relatives au contrôle qualité des médicaments de thérapie innovante (MTI), aux inspections des sites de production de MTI, à l'augmentation des activités dans le domaine des thérapies géniques à l'échelle de l'UE et au niveau mondial, et à la contribution que peuvent apporter les OMCL pour assurer la qualité des produits qui parviennent aux patients européens.

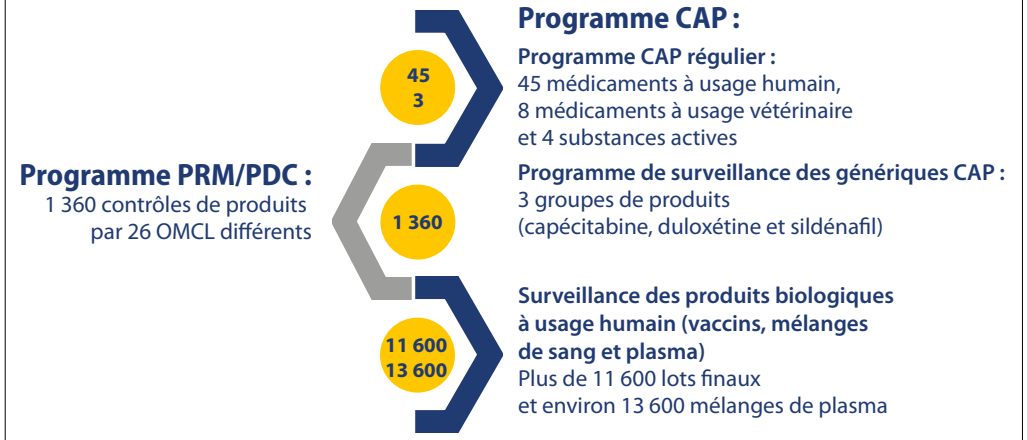
CombiStats™

Logiciel développé par l'EDQM, CombiStats™ est destiné à l'évaluation statistique des titrages biologiques par 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 (6.0) comprend de nouvelles fonctionnalités (tests d'équivalence, régression robuste, protection par mot de passe des feuilles de données, courbes sigmoïdes asymétriques à 5 paramètres, par exemple). Le manuel en ligne, un tutoriel et d'autres informations générales sur CombiStats™ sont disponibles sur le site web de l'EDQM[8], et des formations sont organisées pour les utilisateurs une fois par an à l'EDQM.

En 2019, 808 licences ont été distribuées et CombiStats™ a été utilisé dans 31 pays d'Europe et 29 pays du reste du monde. CombiStats™, qui facilite la reconnaissance mutuelle des données et des résultats d'analyse, s'est imposé dans son domaine comme un outil de référence internationalement reconnu.

► *Activités du réseau OMCL concernant spécifiquement les pays de l'UE/EEE en 2019*



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.

En 2019, trois programmes ont été ajoutés au programme CAP régulier et au programme portant sur les génériques, tous les deux bien établis. Bien que le programme CAP régulier couvre toujours 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 afin d'accroître le nombre de produits contrôlés et d'inclure trois programmes sur les génériques par an.

Du fait du nombre croissant de biosimilaires disponibles, un nouveau programme portant sur ce type de produits a également été introduit. Trois projets seront menés, sur une période de cinq ans (2019-2024), sur des produits contenant du filgrastim, de l'étanercept et du rituximab.

Par ailleurs, un programme spécialement conçu pour le contrôle des produits faisant l'objet d'une distribution parallèle a été introduit. Il consiste principalement, à l'heure actuelle, à effectuer des contrôles d'authenticité.

Afin de répondre à la production hors UE/EEE d'un pourcentage élevé de substances actives utilisées dans la fabrication 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 montrent que la grande majorité des produits contrôlés sont de la qualité attendue, avec des résultats conformes aux spécifications autorisées.

8. Disponibles sur le site web de l'EDQM : https://go.edqm.eu/combistatsFr.

Entre le 1er janvier et le 31 décembre 2019, un résultat hors spécifications et plusieurs problèmes d'ordre réglementaire ou technique ont 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

Les OMCL impliqués dans cette activité se sont rencontrés deux fois en 2019 (34e et 35e réunions) pour évaluer le programme et discuter des moyens d'optimiser leur collaboration. Le développement d'un modèle commun d'analyse du risque a progressé.

En 2019, le 15e 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) a porté sur le contrôle d'environ 1 360 produits (chiffre stable par rapport à 2018). Des rapports de contrôles ont été produits par 26 OMCL, et 17 % des produits contrôlés étaient à usage vétérinaire.

Des problèmes de nature réglementaire ont été identifiés dans environ 7 % des cas. Il s'agissait principalement de méthodes d'essai insuffisamment détaillées ou de problèmes liés à l'étiquetage. Par ailleurs, dans 4 % des cas, un ou plusieurs résultats hors spécifications ont été signalés.

En janvier 2020, la base de données associée aux études PRM/PDC (créée en 2007 dans le but de renforcer la coopération en matière de planification, d'échantillonnage et de communication des résultats) menées au sein du réseau OMCL sur les produits PRM/PDC comptait environ 11 270 enregistrements, auxquels avaient contribué 36 OMCL. L'accès à la base de données est réservé aux OMCL et aux autorités de santé.

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

Les activités du réseau OCABR (« *Official Control Authority Batch Release* », libération officielle des lots par les autorités de contrôle) pour les produits biologiques à usage humain assurent l'application harmonisée de l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, en créant les conditions nécessaires à la reconnaissance mutuelle (obligatoire) des contrôles de libération des lots, pour les vaccins à usage humain et les dérivés du sang et du plasma d'origine humaine. Les OMCL procèdent à un examen de la qualité de chaque lot par des contrôles expérimentaux et des évaluations de protocoles. Par exemple, en 2019, les OMCL ont évalué plus de 11 600 lots finaux et examiné environ 13 600 mélanges de plasma pour en vérifier l'innocuité, confirmant ainsi de façon indépendante la qualité des produits avant qu'ils ne parviennent aux patients.

Lors de l'assemblée annuelle de Londres, les sessions OCABR ont réuni plus de 90 participants, qui ont pu partager leur expertise et optimiser les ressources pour résoudre les problèmes communs. Les représentants des OMCL y ont abordé les problèmes techniques et évoqué les stratégies qui permettraient un meilleur contrôle des produits tels que les facteurs de coagulation humains et les vaccins pédiatriques. Ils sont également revenus sur les mesures de préparation au retrait du Royaume-Uni de l'UE pour faciliter la transition. Une version améliorée de la base de données OCABR, hébergée et développée à l'EDQM, a été lancée en 2019. Cette base permet aux autorités concernées de partager des informations confidentielles sur les lots libérés.

Deux nouveaux *guidelines* et 23 *guidelines* révisés concernant les vaccins sont entrés en vigueur en 2019. Fait important, ces révisions comprennent la suppression intégrale de l'essai de toxicité anormale. Une révision de la procédure administrative de l'UE relative à l'OCABR et plusieurs *guidelines* internes au réseau sont également entrés en vigueur pendant l'année. Le Groupe consultatif de l'OCABR et le groupe de rédaction pour les vaccins se sont réunis deux fois au cours de l'année pour faire avancer les travaux du réseau OCABR entre les assemblées annuelles. Un atelier visant à favoriser l'harmonisation des essais d'innocuité des vaccins poliomyélitiques oraux en vrac a également été organisé pour les OMCL et les fabricants.

Médicaments immunologiques vétérinaires : libération officielle des lots par les autorités de contrôle

Un sous-ensemble d'OMCL spécialisés et d'Autorités nationales compétentes 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.

Lors de l'assemblée annuelle des OMCL, 32 participants représentant 18 États membres ont pris part à la session consacrée

au *Veterinary Batch Release Network* (VBRN, réseau chargé de la libération des lots de médicaments vétérinaires). Ce réseau a accepté de revoir ses priorités en matière de contrôle, en suivant une procédure du réseau OMCL, bien établie et fondée sur une analyse du risque. Le groupe consultatif a analysé la première étape d'une phase pilote afin de mieux coordonner les activités de surveillance après mise sur le marché des produits, en particulier des MIV non retenus pour la procédure OCABR, et a proposé de poursuivre ce projet. En prévision de l'évolution du contrôle du vaccin antirabique inactivé vers une application du principe des 3R, les OMCL ont examiné les possibilités de transfert de méthodes *in vitro* autorisées en vue d'une utilisation dans le cadre de la procédure OCABR. Le VBRN a également fait le point sur les mesures de préparation au retrait du Royaume-Uni de l'UE afin que des arrangements appropriés soient mis en place pour assurer la libération des lots.

Le groupe consultatif du VBRN s'est réuni deux fois au cours de l'année pour avancer sur des questions importantes. Une formation destinée à celles et ceux appliquant depuis peu les procédures OCABR/OBPR, ouverte aux autorités et aux fabricants de MIV, a eu lieu en octobre et a rencontré un franc succès. La version mise à jour de quatre procédures internes est entrée en vigueur en 2019.

LA CONTAMINATION PAR DES *N*-NITROSAMINES

En 2018, la présence de *N*-nitrosamines – la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA) et la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) – a été détectée dans un certain nombre de substances actives et de médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension. Les nitrosamines sont classées comme carcinogènes probables pour l'homme et, conformément aux dispositions réglementaires en vigueur, elles ne sont tolérées qu'à très faible teneur (« Cohort of concern » de l'ICH M7[9]). Leur détection nécessite donc des méthodes analytiques de haute sensibilité. L'EDQM, qui a pour mission d'assurer la protection de la santé publique en permettant l'accès de tous à des médicaments de qualité, a activement travaillé depuis 2018 sur ce problème de contamination par des *N*-nitrosamines, à plusieurs niveaux :

- en procédant à une réévaluation majeure des dossiers CEP concernés, et en prenant les mesures requises,
- en effectuant des inspections BPF des sites de fabrication des substances actives en cause,
- en révisant les monographies concernées de la Ph. Eur. afin d'y introduire des limites de teneur en *N*-nitrosamines, mesure essentielle pour éviter au niveau européen une rupture d'approvisionnement en médicaments qui serait dramatique pour les patients,
- en élaborant un chapitre général décrivant des procédures analytiques pour le contrôle des nitrosamines en cause,
- en travaillant, via le réseau des OMCL, à la coordination de campagnes d'échantillonnage et de contrôle et au développement de procédures analytiques pour le dosage des *N*-nitrosamines, dans l'objectif de mettre ces méthodes à disposition des parties intéressées,
- en tenant informées toutes les parties intéressées, des autorités nationales aux fabricants, sur l'état d'avancement des travaux et les mesures mises en place.

En 2019, l'EDQM a continué de travailler en coopération avec les autorités réglementaires, au niveau national, européen et international, et a régulièrement publié sur son site des informations sur l'évolution de la situation.

Actions au niveau de la Ph. Eur.

La détection de la contamination par des *N*-nitrosamines a conduit la Commission européenne de Pharmacopée à réviser les monographies des produits concernés, les sartans comportant un cycle tétrazole :

- *Valsartan (2423)*
- *Candésartan cilexétil (2573)*
- *Irbésartan (2465)*
- *Losartan potassique (2232)*
- *Olmésartan médoxomil (2600)*

9. Disponible, en anglais uniquement, sur le site web https://go.edqm.eu/ICHM7R1.

Les sections « Production » et « Essai » de ces monographies ont été révisées afin d'y aligner autant que possible les exigences concernant le contrôle des nitrosamines avec les recommandations du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, publiées le 1er février 2019. Ces 5 monographies révisées ont été publiées dans la 10e édition de la Ph. Eur., et sont entrées en vigueur le 1er janvier 2020.

La Commission européenne de Pharmacopée a également examiné la nécessité de poursuivre la révision des monographies pour assurer leur conformité à la Décision d'exécution de la Commission européenne C(2019) 2698 du 2 avril 2019[10] au-delà de la période de transition qui y est prévue et doit prendre fin en avril 2021. En novembre 2018, lors de sa 162e Session, la Commission européenne de Pharmacopée avait par ailleurs décidé d'élaborer un nouveau chapitre général sur le contrôle des *N*-nitrosamines dans les substances actives (chapitre *2.5.42*). Son élaboration a été confiée au Groupe de travail « Méthodes générales », qui s'est appuyé sur les méthodes développées par le réseau des OMCL pour la recherche spécifique de *N*-nitrosamines dans les sartans. Le projet de texte a été publié dans *Pharmeuropa*, pour consultation publique, début 2020.

La Commission européenne de Pharmacopée a également proposé de réviser la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*, pour faire suite à la décision C(2019)2698 de la Commission européenne et à l'étude diligentée en septembre 2019 par l'EMA en application de l'Article 5(3) du Règlement (CE) No. 726/2004[11], ainsi qu'à la revue conduite par l'EDQM sur tous les CEP concernant des substances actives produites par synthèse chimique. L'idée était de fournir aux détenteurs d'AMM et aux fabricants de substances actives des indications sur les moyens d'éviter la présence d'impuretés de la classe des *N*-nitrosamines dans les médicaments à usage humain, et la proposition portait sur l'introduction d'une double exigence dans la section « Production » : évaluation du risque de contamination par des *N*-nitrosamines dans les procédés de fabrication, et mise en œuvre de stratégies de détection et de contrôle de ces impuretés. Compte tenu des répercussions d'une telle révision, La Commission a sollicité l'avis des utilisateurs sur l'application de ces exigences à toutes les substances pour usage pharmaceutique, qu'il s'agisse :

- de substances actives (ou d'intermédiaires, si justifié) ou d'excipients,
- de substances à usage humain ou à usage vétérinaire,
- de substances produites par synthèse ou obtenues à partir de sources naturelles, ou de substances produites par extraction à partir de matières premières ou par fermentation.

La proposition de révision de la monographie générale a été publiée dans *Pharmeuropa 32.1* pour consultation publique de janvier à mars 2020.

Actions au niveau des CEP

En 2018 et 2019, l'EDQM a passé en revue la totalité des données de fabrication fournies dans les demandes de CEP concernant des sartans (environ 125 dossiers), afin de vérifier l'absence de risque de contamination par toute *N*-nitrosamine, et aussi de mettre les CEP en conformité avec les monographies révisées de la Ph. Eur., qui exigent une recherche obligatoire des *N*-nitrosamines, avant leur entrée en vigueur en janvier 2020. Cette revue a été étendue aux autres substances actives en 2019, à la suite d'informations reçues de

10. Disponible au https://go.edqm.eu/ECDecC20192698fr.

11. Disponible au https://go.edqm.eu/ECReg7262004.

fabricants et d'autorités réglementaires. Par ailleurs, toutes les nouvelles demandes ou demandes de renouvellement de CEP concernant des substances actives de synthèse – de même que les demandes de révision en cas de modification de la voie de synthèse ou de la source – ont fait l'objet d'une évaluation systématique portant sur le risque de présence de nitrosamines.

Tous les CEP correspondant à des sources de substances actives pour lesquelles des nitrosamines ont été détectées à teneur supérieure à la limite provisoire instituée par l'UE ont été suspendus. Un certain nombre d'entre eux ont ensuite été rétablis après que les firmes concernées ont mis en place des actions correctives jugées satisfaisantes par l'EDQM.

Cette évaluation a été complétée par des inspections BPF des sites de fabrication concernés, pour vérifier le respect des BPF, et la mise en place de mesures appropriées lorsque nécessaire. Ces inspections ont permis le rétablissement de certains CEP qui avaient été suspendus, après la mise en oeuvre d'actions correctives appropriés.

En octobre 2019, l'EDQM a demandé à tous les détenteurs de CEP d'étendre leurs investigations à toutes les substances actives produites par synthèse chimique. Les travaux relatifs aux *N*-nitrosamines doivent donc se poursuivre en 2020.

Développement de stratégies d'échantillonnage et de méthodes d'analyse avec les OMCL

L'EDQM a également continué d'assurer la coordination des travaux de développement de procédures analytiques permettant le contrôle des *N*-nitrosamines. Tous les laboratoires membres du réseau OMCL qui disposaient des équipements nécessaires ont ainsi pu réaliser des contrôles efficients et ciblés sur des médicaments contenant des susbtances actives à risque. Dans le cas des contaminations de la ranitidine et de la metformine qui ont été signalées en 2019, ces travaux ont été d'une importance cruciale pour fournir aux autorités réglementaires une base technique solide.

En dépit des difficultés que pose le contrôle des *N*-nitrosamines – notamment la nécessité de développer des méthodes de détection de haute sensibilité, de couvrir un large spectre de *N*-nitrosamines et de contrôler différents types de substances actives –, le réseau OMCL a, depuis 2018, réussi à développer plusieurs méthodes de dosage de la NDMA reposant sur trois principes analytiques différents, ainsi que des méthodes spécifiques pour la NDEA. En 2019, les méthodes publiées ont été perfectionnées afin de couvrir un plus large spectre de molécules et/ou de *N*-nitrosamines. Les OMCL ont ainsi développé des méthodes d'analyse pour d'autres *N*-nitrosamines telles que la NDIPA (*N*-nitroso-diisopropylamine), la NEIPA (*N*-nitroso-éthyl-isopropylamine), la NDBA (*N*-nitrosodibutylamine) et le NMBA (acide *N*-nitroso-*N*-méthyl-4-aminobutyrique, résultant de l'utilisation de *N*-méthylpyrrolidone).

Sous la coordination de l'EDQM, le réseau des OMCL a également développé un format commun pour l'échange de plans d'échantillonage et de résultats d'essais entre laboratoires, ainsi qu'un plan d'échantillonage fondé sur la notion de risque en discussion avec l'EMA, les ANC, les corps d'inspection et des représentants du CMDh, qui fait l'objet d'améliorations continues. L'objectif de ces activités de contrôle est de confirmer les niveaux de contamination des produits concernés, d'assurer une surveillance du marché pour des produits similaires et des produits à risque théorique faible, et d'analyser des échantillons provenant d'inspections BPF.

Les méthodes analytiques du réseau des OMCL/EDQM sont également utilisées comme base pour le développement de futures méthodes générales de la Ph. Eur.

LES ACTIVITÉS ANTI-FALSIFICATION

Lutter contre la criminalité pharmaceutique pour protéger la santé publique

L'EDQM a continué de promouvoir la coopération entre les autorités, tant au niveau national qu'international, pour combattre la falsification des produits médicaux (médicaments et dispositifs médicaux) et les infractions similaires, comme prévu par la Convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe — premier et seul instrument pénal international juridiquement contraignant en matière de falsification des produits médicaux.

Les experts siégeant au sein du CD-P-PH (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 60), aux côtés de leurs homologues du 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 les produits médicaux falsifiés.

En collaboration avec la Division du droit pénal de la Direction générale Droits de l'homme et État de droit du Conseil de l'Europe, l'EDQM a participé à plusieurs conférences et ateliers régionaux pour assurer la promotion de la Convention MEDICRIME, entrée en vigueur le 1er janvier 2016, après avoir été ratifiée par un cinquième État, la Guinée.

Quelques faits

Fin 2019, la Convention avait été ratifiée par 16 pays et signée par 16 autres. Une étape importante a été franchie en décembre 2019 avec l'adoption du règlement intérieur du Comité des Parties à la Convention. Ce Comité des Parties jouera un rôle important dans le suivi de la mise en application du texte par les États signataires.

La promotion de la Convention MEDICRIME va de pair avec les activités développées par l'EDQM et par ses experts pour la mise en œuvre de la convention et des outils qu'elle propose. Ces activités comprennent, par exemple, le recueil et la diffusion d'informations et de données sur les produits médicaux falsifiés, qui sont réalisés par des points de contact uniques (PCU) établis au sein des autorités de santé, des douanes, des services répressifs et d'autres Autorités compétentes, à l'échelle locale, nationale et internationale. L'EDQM a activement promu le modèle de coopération PCU, en collaboration avec d'autres organisations internationales, telles que la coopération économique pour l'Asie-Pacifique (APEC) et l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC).

En octobre 2019, un groupe de travail conjoint d'experts du CD-P-PH/CMED et du Comité d'experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives aux pratiques et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC) a organisé un atelier axé sur l'application de la législation relative aux produits frontière, une question débattue au sein de plusieurs forums. L'atelier a réussi à créer un réseau informel d'experts comprenant des pays non européens. L'atelier a été l'occasion de discuter des modes de classification des produits et de partager les connaissances sur les problèmes spécifiques auxquels sont confrontées les agences dans ce domaine particulier. Quarante-deux participants de 25 pays ont assisté à cet atelier. Un atelier de suivi est prévu pour 2020.

En novembre 2019, un atelier régional sur la Convention MEDICRIME, et notamment sur le cadre qu'elle offre pour la coopération internationale, l'entraide judiciaire en matière pénale et les mesures de coordination

© Interpol

Activités antifalsification en 2019

- ratification de la Convention MEDICRIME par 16 pays au total
- adoption du règlement intérieur du Comité des Parties à la convention
- tenue, à Malte, du quatrième atelier MEDICRIME destiné aux inspecteurs BPF-BPD (bonnes pratiques de fabrication et de distribution) et aux inspecteurs de pharmacies
- organisation d'un atelier régional MEDICRIME pour les pays baltes
- organisation d'un atelier sur les produits frontière

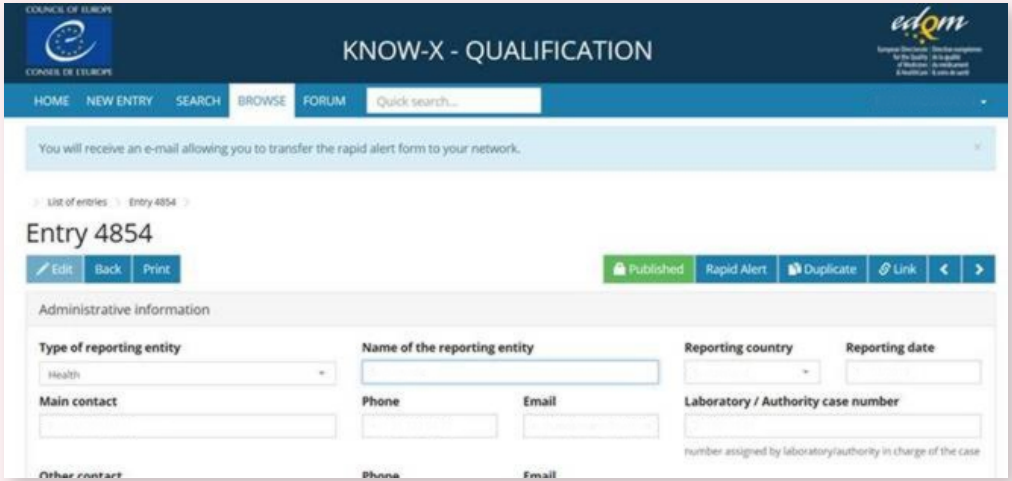
au niveau national, a été organisé en coopération avec les autorités de santé lettones. Il a rassemblé des participants de Lettonie, d'Estonie, de Lituanie, de Pologne et de Suède représentant différentes branches (procureurs, divisions juridiques des services d'inspection sanitaire, ministères de la santé, autorités judiciaires, policières et douanières).

En décembre 2019, le quatrième atelier MEDICRIME destiné aux inspecteurs BPF-BPD (bonnes pratiques de fabrication et de distribution) et aux inspecteurs de pharmacies s'est déroulé à Malte. Coorganisé par l'EDQM et par l'Agence nationale du médicament, cet atelier technique a réuni 22 inspecteurs venus d'Espagne, d'Italie, de Grèce, de Chypre et de Malte.

Systèmes de sérialisation de masse des médicaments

L'EDQM a continué de soutenir le développement de systèmes de sérialisation de masse, outils visant à prévenir la pénétration des médicaments falsifiés dans la chaîne d'approvisionnement légale. À cette fin, elle s'est efforcée de promouvoir une approche harmonisée de la gestion des systèmes de sérialisation de masse en Europe, en collaborant étroitement avec les corps d'inspection et les acteurs de la chaîne d'approvisionnement chargés de mettre au point et de gérer des systèmes de traitement sécurisé des données.

En 2019, par le biais des évaluations de conformité, l'EDQM a continué à soutenir les autorités nationales de santé dans la supervision du système de l'EMVO (*European Medicines Verification Organisation*, organisation composée de différents acteurs européens de la chaîne de distribution), ainsi que des systèmes nationaux.



PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

L'EDQM gère une base de données sécurisée d'accès restreint, dénommée « Know-X », 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. Pour améliorer encore les échanges d'informations, une nouvelle fonctionnalité a été introduite en 2019 permettant aux utilisateurs de diffuser et de partager des alertes rapides. La base de données contient également des informations sur l'identification analytique des médicaments et les actions de suivi connexes mises en place par les autorités de santé ou les services répressifs compétents. Le CD-P-PH/CMED et le groupe de travail des OMCL sur les médicaments falsifiés travaillent ensemble à la maintenance de la base de données et ont introduit d'autres améliorations en 2019 ; ils coopèrent également à la promotion de la base de données et dispensent des formations aux utilisateurs.

Depuis 2007, l'EDQM a organisé ou apporté sa contribution à 25 formations, à plusieurs ateliers et à six conférences. Au total, 590 participants de 62 pays (principalement européens, mais aussi du reste du monde[12]) ont suivi ces programmes sur les produits médicaux falsifiés.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Dans le but de sensibiliser à la Convention MEDICRIME, des représentants de l'EDQM ont régulièrement participé, tout au long de l'année 2019, aux réunions du *Working Group of Enforcement Officers* du HMA (HMA-WGEO), ainsi qu'à diverses conférences.

12. Vue d'ensemble des activités liées à MEDICRIME 2007-2016 : https://go.edqm.eu/MDCRacts16.

LES PRODUITS ET LE SUIVI PHARMACEUTIQUES

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

Les activités dans ce domaine sont dirigées par le CD-P-PH et réalisées par ses organes subordonnés, le CD-P-PH/PC, le CD-P-PH/PHO et le CD-P-PH/CMED (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 60).

Quelques faits

En 2019, l'élaboration d'une résolution du Conseil de l'Europe pour la promotion et la mise en œuvre du suivi pharmaceutique en Europe a été conclue. Ce texte[13] permettra de faire progresser le suivi centré sur le patient, soutiendra l'optimisation des médicaments et favorisera l'utilisation responsable des ressources grâce à la mise en œuvre du suivi pharmaceutique dans la pratique quotidienne des pharmacies hospitalières et d'officine.

Suite aux travaux menés sur cette résolution, le CD-P-PH/PC a créé un groupe de travail subordonné chargé d'élaborer un document d'orientation visant à harmoniser le processus de revue des médications dans les différents services qui prennent en charge des patients appartenant à divers groupes cibles en Europe. Ces orientations permettront d'optimiser l'impact des médicaments, d'améliorer la sécurité des patients et de réduire le gaspillage.

13. Résolution CM/Res(2020)3 sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé, adoptée le 11 mars 2020, disponible sur le site web de l'EDQM https://go.edqm.eu/ResSuiviPh20203.

Une enquête exploratoire a été menée dans le but de déterminer comment les pays européens s'assurent que les patients étrangers ne maîtrisant pas la langue du pays sont suffisamment informés sur leur traitement médicamenteux. L'enquête visait à déterminer le rôle potentiel que pourraient jouer les versions électroniques des brochures d'information destinées aux patients dans l'amélioration de l'accès à l'information sur les médicaments. Les résultats de cette enquête ont été présentés à l'occasion d'un événement organisé à Reykjavik, en octobre 2019, par le ministère islandais de la santé — dans le cadre de la présidence islandaise du Conseil nordique des ministres — et

Produits et suivi pharmaceutiques en 2019

- finalisation du projet de résolution pour la **promotion et la mise en œuvre du suivi pharmaceutique**
- lancement d'un nouveau projet d'harmonisation du processus de revue des médications en Europe
- recommandations annuelles sur la classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance (sur ou sans prescription)
- mises à jour de la **base de données Melclass**
- révision de la **classification des préparations nasales et des corticostéroïdes à usage topique**

axé sur le rôle des brochures électroniques d'information aux patients dans le domaine de la médecine et de la sécurité des patients.

Un groupe de travail conjoint composé de délégués du CD-P-PH/PC, du CD-P-PH/PHO et du CD-P-PH/CMED a été créé en 2019 en vue de réviser la résolution ResAP(2007)2 sur les bonnes pratiques en matière de distribution de médicaments par correspondance. L'objectif de ce nouveau groupe de travail conjoint est de fournir aux États membres des recommandations à la pointe des connaissances en matière de distribution de médicaments à distance.

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 et visent à assurer la sécurité des patients et l'accessibilité des médicaments en Europe. Les recommandations annuelles du CD-P-PH/PHO sont intégrées dans la base de données Melclass[14].

14. La base de données Melclass est accessible à cette adresse : https://melclass.edqm.eu/.

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

L'*European Journal of Hospital Pharmacy* a publié un article scientifique intitulé « Council of Europe Resolution CM/Res(2016)2: a major contribution to patient safety from reconstituted injectable medicines? »[15]. Cet article résume les motifs de la résolution CM/Res(2016)2 sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution des médicaments dans les établissements de santé, il en décrit également le processus de rédaction et les principaux chapitres. Il encourage par ailleurs la mise en œuvre de cette résolution au niveau national pour permettre la réduction des risques dans les établissements de santé et améliorer la sécurité des patients vis-à-vis des médicaments reconstitués.

Préparations nasales dans Melclass (2019)

La révision de la classification des préparations nasales et des corticostéroïdes à usage topique est terminée et sera publiée sur le site web de l'EDQM en 2020.

La base de données Melclass a été régulièrement mise à jour en 2019 avec 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. Elle contient également des informations sur le statut de classification et les conditions de délivrance des médicaments dans les États membres signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne.

15. Beaney A. M. *et al.*, disponible à cette adresse : https://ejhp.bmj.com/content/early/2019/02/15/ejhpharm-2018-001723.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Plusieurs échanges ont eu lieu, en 2019, avec des organisations internationales et organismes professionnels œuvrant dans le domaine de la santé publique et de la pratique pharmaceutique, notamment l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP) et le groupe de coordination de l'UE pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées – produits à usage humain (CMDh), afin de faire converger les efforts déployés pour assurer une utilisation sûre et appropriée des médicaments en Europe.

Lors du 24e congrès de l'EAHP à Barcelone, une présentation a notamment souligné le rôle crucial de la résolution CM/Res(2016)1 sur les exigences relatives à l'assurance de qualité et d'innocuité des médicaments préparés en pharmacie pour les besoins particuliers du patient et de la résolution CM/Res(2016)2 sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution, dans les établissements de santé, des médicaments destinés à un usage parentéral dans la protection de la sécurité des patients et dans la prévention des écarts de qualité et de sécurité entre les médicaments préparés en pharmacie et ceux préparés à l'échelle industrielle.

Le rôle de l'EDQM dans l'harmonisation du statut de classification des médicaments en Europe et des conditions de délivrance correspondantes, et notamment le travail du CD-P-PH/PHO, ont également été présentés lors du 6e Congrès croate de pharmacie qui s'est tenu à Dubrovnik en avril 2019.

Le formulaire pédiatrique européen en 2019

- adoption des 2 premières monographies et des 2 premiers textes généraux
- lancement officiel en décembre 2019 d'une nouvelle plateforme en ligne
- 8 monographies au programme de travail

LE FORMULAIRE PÉDIATRIQUE EUROPÉEN

En 2019, le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) et la Commission européenne de Pharmacopée ont publié les premiers textes du formulaire pédiatrique européen (PaedForm). Pour le groupe de travail PaedForm et tous les acteurs concernés, il s'agit d'une réalisation majeure, car elle témoigne de leur engagement à fournir aux médecins, aux pharmaciens et aux prestataires de soins un outil qui les aide à préparer, en l'absence d'AMM, des médicaments pédiatriques de qualité acceptable.

Le formulaire pédiatrique européen[16] 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. Il a pour objectif de permettre aux pharmaciens d'accéder à des formulations spécifiques de qualité adéquate, permettant la préparation de médicaments lorsqu'aucun produit autorisé n'est disponible sur le marché.

En 2019, les efforts se sont concentrés sur l'examen des commentaires reçus de plusieurs pays sur les deux premières monographies, *Solution buvable d'hydrochlorothiazide à 0,5 mg/mL* et *Solution buvable de chlorhydrate de sotalol à 20 mg/mL*, qui avaient été soumises à une consultation publique. Outre les résultats des essais complets et de la vérification exhaustive des monographies effectués par les experts, les commentaires formulés via Pharmeuropa PaedForm ont permis de finaliser le contenu des monographies et d'améliorer les instructions de la section « Étapes de production » de la monographie. Les commentaires reçus ont également permis de mieux appréhender les besoins des professionnels de santé en Europe et ont contribué à l'amélioration des textes.

Conformément à la procédure convenue, ces deux premières monographies, ainsi que les deux textes généraux présentant le formulaire et ses principes généraux, ont en premier lieu été approuvés par la Commission européenne

16. https://paedform.edqm.eu/home.

de Pharmacopée lors de sa session de juin et ont ensuite été adoptés pour publication par le CD-P-PH en septembre.

La nouvelle plateforme en ligne du formulaire pédiatrique européen, lancée en décembre, offre un accès gratuit aux textes finalisés. Cette plateforme comprend également *Pharmeuropa PaedForm*, qui restera actif pour les enquêtes publiques sur les nouveaux projets de monographies qui seront régulièrement soumis à commentaires sur des périodes de trois mois.

L'achèvement de la phase pilote a non seulement permis le lancement de la plateforme et l'établissement d'interactions efficaces avec les principales parties concernées, mais il a également permis de définir les priorités du programme de travail en fonction des besoins spécifiques en matière de produits et de substances médicamenteuses.

L'EDQM a également eu des échanges réguliers avec le Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA, en le tenant informé de l'avancement du formulaire pédiatrique européen et de la manière dont le projet peut être complémenaire des médicaments enregistrés en améliorant l'accès à des préparations pédiatriques sûres permettant de couvrir des besoins non satisfaits.

L'EDQM a par ailleurs maintenu ses relations avec l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP), qui constitue un lien précieux avec les services de pharmacie hospitaliers, en cherchant à obtenir des informations supplémentaires auprès des pharmaciens qui préparent quotidiennement des formulations hors AMM. Cet aspect était essentiel pour mieux comprendre leurs besoins.

Le GTPF remercie tout particulièrement le formulaire des pharmaciens néerlandais (FNA) et le *Neues Rezeptur-Formularium* (NRF) allemand, qui ont accepté que les premières monographies soient basées sur les données de leurs formulaires (*Solution buvable d'hydrochlorothiazide à 0,5 mg/mL* et *Solution buvable de chlorhydrate de sotalol à 20 mg/mL*). L'EDQM compte sur le soutien continu des formulaires nationaux, des pharmacies hospitalières et des universités. Le groupe de travail continuera à développer le formulaire pédiatrique européen en finalisant les points inscrits à son programme de travail et en y ajoutant de nouveaux.

Programme de travail du formulaire pédiatrique européen (2019)

- Azathioprine (solution buvable d')
- Chloral (hydrate de), solution buvable d'
- Furosémide à 2 mg/mL (solution buvable de)
- Isoniazide à 10 mg/mL (solution buvable d')
- Oméprazole à 2mg/mL (suspension buvable d')
- Oxybutynine à 0,25 mg/mL (solution intravésicale d')
- Phosphate (solution buvable de)
- Véhicule pour solution ou suspensixon buvable

QUALITÉ ET SÉCURITÉ DES SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE

En 2019, 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 et de tissus/cellules.

LA TRANSFUSION SANGUINE

Promouvoir l'innocuité et 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, qui reposent sur trois grands principes : promouvoir le don volontaire et non rémunéré, encourager l'entraide, 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 de coordonner toutes les activités de l'EDQM liées à la transfusion sanguine. Soutenu par ses organes subordonnés, il élabore des recommandations et des lignes directrices, et soutient leur mise en œuvre par le biais de programmes opérationnels.

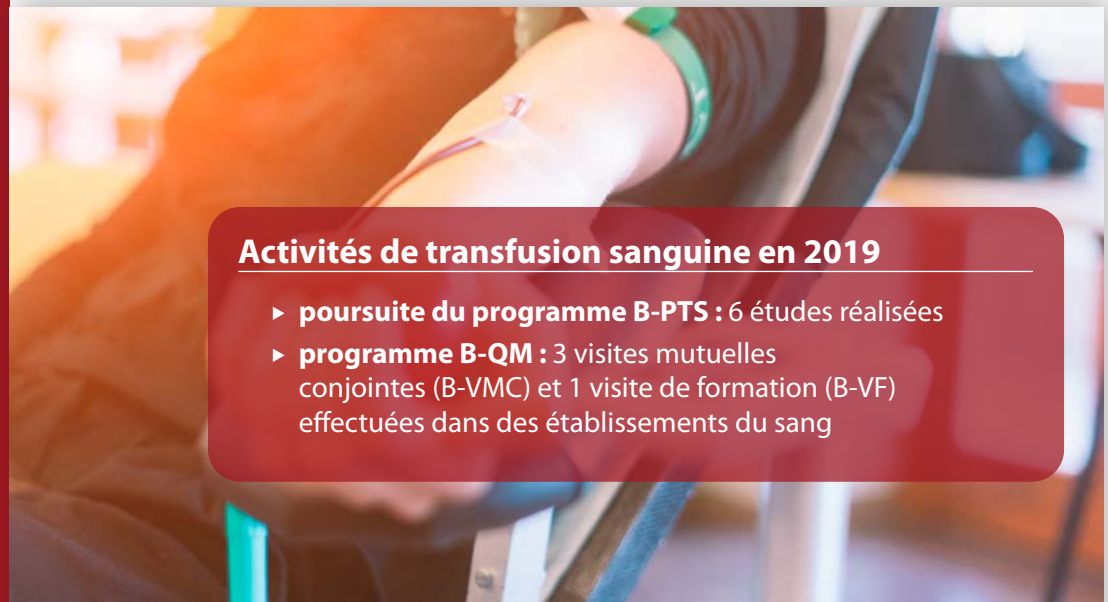
Quelques faits et chiffres

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

Compte tenu du besoin accru en médicaments dérivés du plasma (MDP) en Europe et de la dépendance envers le plasma prélevé aux États-Unis, l'EDQM a organisé, en collaboration avec la Commission européenne, un symposium sur le management de l'approvisionnement en plasma, les 28 et 29 janvier 2019, pour discuter des moyens d'augmenter les collectes de plasma en Europe tout en assurant la protection des donneurs. Le symposium a remporté un succès mondial, rassemblant 150 participants de 33 pays. Il en a principalement résulté une série de recommandations suggérant aux parties concernées des pistes d'action pour augmenter la collecte de plasma destiné au fractionnement.

Poursuivant l'objectif d'assurer une utilisation optimale des composants sanguins et des MDP, l'EDQM a organisé, en collaboration avec le Paul-Ehrlich-Institut et l'Université de Munich, le 5e Symposium de Kreuth, les 7 et 8 juin 2019, pour discuter des traitements optimaux de l'hémophilie. Dans la lignée des précédents symposiums de Kreuth, des recommandations consensuelles ont été formulées en vue de mettre à jour la Résolution CM/Res(2017)43 du Comité des Ministres sur les principes gouvernant les traitements de l'hémophilie, qui fournit aux gouvernements un plan d'action garantissant des traitements optimaux pour les patients hémophiles.

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



Activités de transfusion sanguine en 2019

- **poursuite du programme B-PTS :** 6 études réalisées
- **programme B-QM :** 3 visites mutuelles conjointes (B-VMC) et 1 visite de formation (B-VF) effectuées dans des établissements du sang

Programme d'essais d'aptitude pour le sang (B-PTS)

L'évaluation externe des capacités de contrôle des ES européens s'est poursuivie en 2019, avec l'organisation de PTS[17] : six essais ont été organisés, avec la participation moyenne de 56 laboratoires par essai.

Nucleic Amplification Technique (NAT)

B-PTS043 HBV, HCV, HIV, NAT

Serology

B-PTS045 anti-HCV
B-PTS046 anti-HIV/p24
B-PTS047 anti-Treponema
B-PTS048 HBsAg/Anti-HBc

Immuno-Haematology

B-PTS049 ABO, Rhesus, Kell, extended phenotyping and irregular

► *Études B-PTS réalisées en 2019*

Programme de management de la qualité du sang (B-QM)

Ce programme[18] fournit aux ES européens des outils leur permettant de développer, de mettre en œuvre et d'améliorer leurs SMQ. Dans ce cadre sont proposés trois types d'interventions, toutes menées par des experts issus d'ES européens :

- ► visite de formation (B-VF) : visite sur site et formation sur mesure portant sur des sujets techniques et des questions liées au SMQ ;
- ► visite mutuelle conjointe pour le sang (B-VMC) : audit pour évaluer le SMQ par rapport aux normes européennes[19], rédaction d'un rapport et formulation de recommandations ;
- ► audit mutuel conjoint pour le sang (B-AMC) : audit pour vérifier la conformité du SMQ par rapport aux normes européennes, rédaction d'un rapport et suivi des actions correctives et préventives.

En 2019, trois B-VMC et une B-VF ont été réalisées.

Orientations et politiques générales

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

Le groupe de travail GTS, chargé de la révision périodique du Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins[20] a préparé la 20e édition et a révisé les Lignes directrices de bonnes pratiques (BPC) imposées par la législation européenne sur le sang depuis février 2018 dans les pays de l'UE et de l'EEE. Tout en veillant au maintien du guide au niveau des évolutions scientifiques et réglementaires, le GTS l'a révisé afin de fournir aux utilisateurs des normes facilitant la mise en œuvre des exigences juridiques futures de l'UE. La 20e édition du guide a été adoptée par le CD-P-TS en novembre 2019 et sera publiée en 2020.

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 relative aux comportements sexuels chez les donneurs de sang ayant un impact sur la sécurité transfusionnelle[21], un groupe de travail dédié est responsable du recueil continu de données sur l'incidence et la prévalence des infections sexuellement transmissibles qui pourraient avoir un impact sur la sécurité des transfusions. Le groupe poursuit ses travaux visant à cartographier les politiques d'ajournement des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et à identifier les éléments nécessitant une harmonisation.

17. https://go.edqm.eu/BPTSfr.
18. https://go.edqm.eu/BMQ.
19. Normes minimales : législation de l'UE sur le sang, lignes directrices de bonnes pratiques (www.edqm.eu/fr/lignes-directrices-de-bonnes-pratiques) et Guide Sang (www.edqm.eu/fr/guide-sang).
20. Les publications de l'EDQM sont accessibles à cette adresse : https://register.edqm.eu/freepub.
21. Disponible sur le site web de l'EDQM https://go.edqm.eu/BTrec.

► *Actes de la première formation sur la maîtrise statistique des procédés (MSP) (2019)*

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

La base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares est pleinement opérationnelle depuis janvier 2016. Cet outil aide les ES dans leurs recherches d'unités de sang de phénotypes rares. À ce jour, six ES ont déjà volontairement mis à disposition de patients dans le besoin une liste d'unités de sang congelé de groupes rares.

Les actes de la première formation sur la maîtrise statistique des procédés (MSP) ont été publiés en 2019. Ils guident respectivement les ES et les inspecteurs de manière exhaustive dans la mise en œuvre ou l'inspection de la MSP[22].

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Coopération avec la Commission européenne

L'année 2019 a été marquée par une nouvelle convention de subvention signée entre la Commission européenne et l'EDQM, qui élargit la palette actuelle des activités cofinancées et vise à éviter la duplication des travaux. Outre les programmes B-PTS et B-QM, et l'analyse des incidents et réactions indésirables graves de l'UE, les nouveaux projets englobent la gestion de l'approvisionnement en plasma, la planification d'urgence et de secours pour assurer un approvisionnement continu en sang, la formation des professionnels à la biovigilance et l'évaluation des pays candidats, partenaires et voisins de l'UE pour s'assurer qu'ils ont correctement mis en œuvre la législation européenne dans le domaine du sang et celui des tissus et cellules.

L'EDQM a continué d'assister en tant qu'observateur aux réunions des autorités compétentes de l'UE dans le domaine du sang.

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)

L'EDQM a été invitée à se joindre au groupe de rédaction chargé de réviser le guide PIC/S sur les BPF pour les ES (*PIC/S GMP Guide for Blood Establishments*). Aux fins d'harmonisation internationale, les Lignes directrices de bonnes pratiques ont été, en grande partie, reprises dans la version révisée de ce guide.

Société internationale de transfusion sanguine (SITS)

Observatrice auprès du conseil d'administration de la SITS, l'EDQM est également membre de deux de ses groupes de travail : le Comité de réglementation sur la déontologie et le groupe de travail sur le management de la qualité. L'EDQM a en outre participé au congrès annuel de la SITS qui s'est tenu à Bâle (Suisse) en juin 2019.

22. La mise en œuvre de la MSP est exigée par la législation de l'UE et par les Lignes directrices de bonnes pratiques. Plus d'information disponible au https://go.edqm.eu/MSPactes.

LA TRANSPLANTATION D'ORGANES ET DE TISSUS/CELLULES

Promouvoir des normes de qualité et de sécurité strictes

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 : l'élaboration d'orientations et la formulation de recommandations visant à améliorer l'accès à la transplantation, ainsi que de normes strictes en matière de qualité, d'innocuité et d'éthique ; le recueil de données au niveau international et la surveillance des pratiques européennes ; la lutte contre le trafic de substances d'origine humaine.

Quelques faits et chiffres

À la fin de l'année 2019, neuf pays ont ratifié la Convention du Conseil de l'Europe contre le trafic d'organes humains, et 16 autres l'ont signée. Les experts siégeant au sein du CD-P-PH, aux côtés de leurs homologues des 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.

Dans le cadre des Résolutions CM/Res(2013)55[23] et CM/Res(2017)2[24] du Conseil de l'Europe, les États membres ont désigné des points de contact nationaux (PCN) chargés de la collecte régulière de 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 également aux patients transplantés à l'étranger. L'échange de données au niveau international permet de mieux appréhender les pratiques de transplantation non éthiques (comme le tourisme de transplantation), leurs conséquences à long terme et les risques qui peuvent en découler pour les individus et pour la santé publique ; il permet également d'identifier les éventuels points névralgiques du tourisme de transplantation. En définitive, cet exercice pose la base factuelle nécessaire pour fournir des informations complètes et intégrées sur ces questions, ainsi que des recommandations au niveau national et international ; il stimule aussi la coopération interagences pour lutter contre les crimes liés aux transplantations. Le **réseau des PCN sur le voyage pour transplantation** s'est réuni à Strasbourg en juin 2019. Au cours de cette réunion, les données introduites 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 consituer des destinations privilégiées pour la pratique de procédures

23. https://go.edqm.eu/CMRes201355.
24. https://go.edqm.eu/CMRes20172.

La transplantation d'organes et les tissus/cellules destinés à des applications chez l'homme en 2019

- Publication de la 4e édition du « ***Guide relatif à la qualité et la sécurité des tissus et cellules destinés à des applications chez l'homme*** ».
- Le bulletin « *Newsletter Transplant 2019* ».
- La **base de données internationale restreinte sur les voyages pour transplantation** a continué à se développer.

► *Critical factors for success in deceased donation: an international study*

de transplantation potentiellement contraires à l'éthique ; cette situation nécessitera une enquête approfondie par les pays concernés (qu'il s'agisse des pays d'origine ou de destination des patients).

Les résultats de l'enquête « *Critical factors for success in deceased donation: an international study* » ont été publiés sur le site web de l'EDQM[25].

L'EDQM apporte tous les ans son soutien à l'organisation de la Journée européenne du don d'organes (EODD, *European Organ Donation Day*). Cette manifestation a plusieurs objectifs : sensibiliser le public, gagner son adhésion à l'idée du don et de la transplantation d'organes et de tissus/cellules, encourager le débat public et impliquer les décideurs politiques et la communauté médicale. C'est aussi l'occasion de rendre hommage à tous les donneurs et à leurs familles, et de remercier les professionnels de la transplantation. L'EODD 2019, organisée à Londres (Royaume-Uni), était axée sur le don à cœur arrêté, les nouvelles technologies de conservation et de perfusion des organes et le don par les groupes ethniques sous-représentés (voir Campagnes de sensibilisation, page 59).

Publications et bases de données

La 4e édition du *Guide sur la qualité et la sécurité des tissus et cellules destinés à des applications chez l'homme* a été publiée en 2019. Cette nouvelle édition comprend un grand nombre de mises à jour importantes, en particulier l'élaboration de lignes directrices de bonnes pratiques destinées aux établissements de tissus et la rédaction de monographies de tissus/cellules.

Un nouveau groupe de travail chargé de préparer le *Guide sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation* a été formé et a commencé à travailler sur la 8e édition.

Le bulletin « *Newsletter Transplant 2019* » a été publié en coopération avec l'Organisation nationale espagnole de transplantation (ONT). Cette publication demeure la seule source d'information officielle permettant de suivre et de comparer les pratiques en vigueur dans les États membres. Couvrant près de 70 pays du monde entier, elle fournit une synthèse d'informations et des données relatives aux activités de don et de transplantation,

► *Guide sur la qualité et la sécurité des tissus et cellules destinés a des applications chez l'homme*

25. « *Critical factors for success in deceased donation: an international study* », disponible à l'adresse https://go.edqm.eu/DeDo2019.

à la gestion des listes d'attente, aux refus de prélèvement et aux centres autorisés à pratiquer la transplantation.

Un article scientifique a été publié dans la revue *Transplantation*. Il évalue l'efficacité des programmes de dons de donneurs décédés dans plusieurs pays sur une période de 15 ans, en utilisant un nouveau paramètre qui mesure l'activité de don par rapport au potentiel de dons de donneurs décédés[26].

Dans la revue *Transplant International*, ce sont deux autres articles qui ont été publiés : un article scientifique décrivant les pratiques en matière de don à cœur arrêté en Europe[27] et un document de position sur l'allotransplantation de tissus composites vascularisés[28] qui présente un aperçu complet de la situation et des éléments importants à prendre en compte dans le développement de tels programmes.

La **base de données internationale restreinte sur les voyages 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 recevoir une greffe d'organe. Ces données sont régulièrement analysées par le réseau des PCN sur les voyages pour transplantation (voir ci-dessus).

26. « Evolution of Deceased Organ Donation Activity Versus Efficiency Over a 15-year Period: An International Comparison », Transplantation. 2018 Oct;102(10):1768-1778.
27. « Donation After Circulatory Death Today: An Updated Overview of the European Landscape », Transpl Int. 2019 Sep 3. doi: 10.1111/tri.13506. [Epub avant impression].
28. « Vascularized Composite Allotransplantation – A Council of Europe Position Paper », Transpl Int. 2019 Mar;32(3):233-240.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Coopération avec la Commission Européenne

En 2019, une nouvelle convention de subvention de trois ans entre la Commission Européenne et l'EDQM a été signée, élargissant ainsi les domaines de coopération entre les deux organisations dans le domaine des tissus et cellules destinés à des applications chez l'homme. Ces travaux porteront sur divers aspects, notamment l'élaboration de normes de qualité et de sécurité pour les établissements de tissus, l'harmonisation de la collecte de données dans les domaines des tissus et des cellules, l'évaluation comparative des pratiques en matière de tests sanguins post-mortem, le signalement des incidents et réactions indésirables graves au niveau de l'UE dans les domaines des tissus, des cellules et du sang, la formation des professionnels à la biovigilance et au management de la qualité, ainsi que l'évaluation des pays candidats, partenaires et voisins pour s'assurer de la bonne mise en œuvre de la législation européenne 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 (notamment EuroGTP-II, VISTART et GAPP).

Coopération avec les associations professionnelles

Des associations professionnelles majeures dans le domaine de la transplantation d'organes et de tissus/cellules ont continué à participer aux travaux de l'EDQM, notamment en aidant à élaborer des orientations techniques et à les diffuser au sein de la communauté professionnelle.

SANTÉ DU CONSOMMATEUR

Les travaux liés à la coordination des études de marché et des programmes d'essais d'aptitude dans le domaine du contrôle de la qualité des cosmétiques se sont poursuivis en 2019, ainsi que les efforts visant l'amélioration et le développement des normes dans le domaine des matériaux en contact avec les aliments.

LES 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 les questions liées aux encres de tatouage et aux maquillages permanents, et promeut les principes stipulés dans la Résolution AP(2008)1 du Conseil de l'Europe sur les exigences et les critères d'innocuité des tatouages et des maquillages permanents. Les activités inscrites à son programme de travail visent à encourager la collaboration entre États membres et 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 par les Autorités compétentes. La participation aux activités du réseau est ouverte aux pays 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, comprenant des laboratoires de 21 États membres de l'UE, suivent actuellement les activités du réseau, ce qui facilite 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.

Quelques faits

Réseau OCCL

La réglementation européenne interdit l'utilisation de métaux lourds comme l'arsenic, le nickel, le baryum ou encore l'amiante dans la production de produits cosmétiques. Dans certains cas, il peut être inévitable (techniquement) de trouver des traces de substances interdites. Les membres du réseau OCCL ont recueilli des informations sur les différents seuils applicables au contrôle de la qualité des produits cosmétiques. Les fabricants et les autres acteurs économiques doivent traiter la question de la présence à l'état de traces de certaines substances dans les rapports de sécurité et étroitement surveiller leur concentration.

Protection des volontaires sains dans le cadre du contrôle des cosmétiques

Le CD-P-COS a achevé une enquête auprès de ses membres et examiné les informations recueillies sur la protection des volontaires sains lors des études portant sur l'utilisation, la qualité et les effets des cosmétiques. Neuf recommandations ont été préparées à l'attention des autorités de santé afin de les aider à instaurer une meilleure protection des volontaires sains, tout en tenant compte des lignes directrices et des réglementations déjà existantes au niveau national ou au niveau européen.

Contrôle qualité des cosmétiques : études de surveillance du marché

Les informations relatives à la teneur en parfum des cosmétiques (par exemple, la

Les cosmétiques en 2019

- désignation de **représentants nationaux** aux deux sessions plénières du CD-P-COS par **32 États membres**
- participation de plus de **50 laboratoires** aux deux sessions du **réseau OCCL**
- réalisation d'**1 essai d'aptitude** (PTS) sur les **métaux dans les crèmes pour le visage** et d'**1 étude analytique** relative au **dosage des *N*-nitrosamines**
- lancement d'**1 étude de surveillance du marché** (MSS) des **produits cosmétiques présentés comme « sans parfum »** et de **1 enquête** auprès des membres du CD-P-COS sur les **essais de cosmétiques réalisés sur des volontaires humains**

mention « sans parfum ») sont importantes pour les consommateurs, car de nombreux parfums peuvent provoquer des réactions allergiques et affecter les personnes sensibles. Le réseau OCCL a lancé une étude de surveillance du marché à l'échelle européenne pour vérifier si les produits cosmétiques sans parfum sont aussi sûrs qu'ils le prétendent.

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 de leurs méthodes. Les résultats de cette étude analytique ont été concluants, les méthodes analytiques évaluées s'étant avérées fiables pour doser les *N*-nitrosamines polaires dans les vernis à ongles.

Programme d'essais d'aptitude

Les essais d'aptitude sont une partie essentielle de la gestion de la qualité dans les laboratoires de contrôle des cosmétiques et contribuent à garantir la fiabilité des données produites et la comparabilité des résultats d'essais dans toute l'Europe.

En 2019, 20 laboratoires de contrôle ont participé à une étude visant à évaluer leur capacité à déterminer la concentration d'arsenic, de cadmium, de plomb, de mercure, de nickel et de sélénium dans des échantillons dopés de crèmes cosmétiques. Les participants ont eu l'occasion d'utiliser différentes techniques d'analyse, comme

LES MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE

l'absorption atomique ou la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.

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

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

Les guides techniques publiés servent de référence aux fabricants, aux évaluateurs sécurité et aux laboratoires de contrôle[29].

29. Les publications de l'EDQM sont accessibles à cette adresse : https://register.edqm.eu/freepub.

Matériaux pour contact alimentaire en 2019

- désignation de représentants nationaux aux deux sessions plénières du CD-P-MCA par les États membres
- lancement d'une étude analytique sur le dosage des composants des encres d'impression
- organisation de réunions des groupes de travail sur les encres d'imprimerie et sur le papier et le carton

Quelques faits

Deux groupes de travail subordonnés participent aux travaux : l'un sur les matériaux pour contact alimentaire fabriqués à partir de papier et de carton et l'autre sur les matériaux imprimés pour contact alimentaire.

Tout au long de l'année 2019, les experts nationaux ont poursuivi la revue des résolutions et documents techniques élaborés dans le passé ; l'Institut fédéral allemand d'évaluation des risques (BfR) et le Laboratoire général de chimie de l'État grec (GCSL) ont organisé des réunions d'experts visant à actualiser les dispositions relatives au papier et au carton et à élaborer une méthode d'essai multi-analyse pour les encres d'imprimerie.

Les matériaux pour contact alimentaire constitués de métaux et d'alliages ont fait l'objet d'un guide pratique[30] à destination des fabricants et des autorités réglementaires, publié pour la première fois en 2013. Au vu des nouvelles preuves scientifiques et de l'expérience acquise suite à la première édition du guide, le CD-P-MCA a accepté les amendements proposés par les experts des autorités compétentes, des laboratoires de contrôle (officiels et privés) et de l'industrie pour la deuxième édition du guide, qui est en cours de préparation.

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

Quatorze laboratoires de contrôle ont convenu d'un protocole pour le dosage des composants des encres d'imprimerie dans les échantillons de nourriture et ont lancé 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.

Le CD-P-MCA a préparé des principes directeurs relatifs à la qualité et à la sécurité des matériaux pour contact alimentaire afin de faciliter la mise à jour des résolutions et documents techniques existants du Conseil de l'Europe. Des travaux supplémentaires ont été lancés pour aider les acteurs économiques à veiller au respect des réglementations applicables.

30. Plus d'informations sur le site web de l'EDQM : https://go.edqm.eu/MpCA.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Des représentants de la Commission Européenne, du CCR et de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ont assisté aux réunions des comités directeurs et de leurs groupes de travail subordonnés. Des échanges d'informations sur les activités de surveillance du marché ont été organisés entre l'EDQM et les groupes de travail du PEMSAC (plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques), notamment en réponse à la non-conformité constatée d'un grand nombre de produits à la réglementation européenne sur les cosmétiques.

SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

L'EDQM a continué de placer le SMQ parmi ses investissements prioritaires en 2019, en mettant l'accent sur les étalons de référence de la Ph. Eur.

Suite aux audits effectués par les organismes officiels de certification et d'accréditation, l'EDQM a obtenu la confirmation de sa certification ISO 9001:2015 et a reçu l'accréditation ISO 17025:2017. L'EDQM est donc certifiée pour six processus et accréditée 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 biens et services fournis et de l'engagement de l'EDQM à non seulement maintenir, mais également améliorer continuellement ses normes de qualité dans l'ensemble de ses activités.

ANNEXES

2019 : UNE ANNÉE RICHE EN MANIFESTATIONS ET RÉUNIONS

SITE SECONDAIRE

Le 15 novembre, Snežana Samardžić-Marković, directrice générale de la Démocratie du Conseil de l'Europe, et Nicole Trisse, vice-présidente de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe, en présence de plusieurs personnalités locales, ont inauguré le nouveau site secondaire de l'EDQM. Situé dans l'est de la France, à Ars-Laquenexy, près de Metz, le nouveau bâtiment est destiné à accueillir des stocks de secours pour les plus de 3 000 étalons de référence figurant au catalogue de l'EDQM.

Le nouveau site sera divisé en trois zones principales : la première sera dédiée aux opérations logistiques — notamment le stockage, la préparation et la distribution des étalons de référence ; la seconde, à l'informatique et au support pharmaceutique (préparation d'échantillons), et la troisième, au dernier étage, aux opérations techniques. Le site sera opérationnel au cours du premier semestre 2020.

CONFÉRENCE INTERNATIONALE

En juin, l'EDQM a organisé une conférence internationale pour célébrer la publication de la 10e Édition de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), ainsi que le 25e anniversaire du réseau OMCL et de la procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. La manifestation, organisée sous l'égide de la présidence française du Conseil de l'Europe, a été inaugurée par Snežana Samardžić-Marković, Directrice générale de la Démocratie au Conseil de l'Europe, Monsieur l'Ambassadeur Jean-Baptiste Mattéi, Représentant permanent de la France auprès du Conseil de l'Europe, et Susanne Keitel, Directrice de l'EDQM.

La conférence de deux jours comportait deux sessions plénières et des ateliers interactifs sur sept thèmes spécifiques : impuretés, produits biothérapeutiques, méthodes générales, monographies de produits finis, certification, principe des 3R et produits de préparations cellulaires définis comme des médicaments [ATMP], réseau OMCL. Plus de 300 participants de 47 pays ont assisté à la conférence. Les présentations et les conclusions des ateliers ont ensuite été publiées sur le site web de l'EDQM[31]. Les réactions et les recommandations recueillies ont en outre été présentées à la Commission européenne de Pharmacopée et l'aideront à définir ses priorités de travail pour les trois prochaines années.

31. https://go.edqm.eu/actes.

► *Inauguration du site secondaire de l'EDQM (15 novembre 2019, Ars-Laquenexy, France)*

► *« EDQM, Pharmacopée Européenne : la science au service des médicaments de demain » (19-20 juin 2019, Strasbourg)*

SYMPOSIUMS ET ATELIERS – RÉUNIONS THÉMATIQUES

Symposium conjoint de l'EDQM et de la Commission Européenne sur la gestion de l'approvisionnement en plasma (29-30 janvier 2019, Strasbourg)

L'EDQM et la Commission Européenne ont réuni les acteurs du domaine du plasma pour discuter des améliorations à apporter à la gestion de l'approvisionnement en plasma et à la protection des donneurs. Ce symposium a permis pour la première fois à l'ensemble des différents acteurs du secteur d'échanger leurs points de vue sur l'augmentation de l'approvisionnement en plasma pour fractionnement en Europe, tout en assurant une protection adéquate des donneurs et des patients. L'événement a été suivi par 150 participants de 33 pays. Les présentations et les conclusions de l'atelier ont été publiées sur le site web de l'EDQM[32].

32. https://go.edqm.eu/actes.

Symposium conjoint EDQM-USP sur les étalons de référence pharmaceutiques (13-14 mars 2019, Strasbourg)

En mars, l'EDQM s'est associée à la pharmacopée des États-Unis (USP) pour organiser la 13e réunion du symposium international sur les étalons de référence pharmaceutiques (IRSS, *International Reference Standards Symposium*). Cet événement de deux jours était principalement consacré à l'utilisation et à l'établissement d'étalons de référence de pharmacopée pour les petites molécules et les produits biologiques. Les étalons de référence jouent un rôle essentiel dans le développement et la production de médicaments car ils sont indispensables au contrôle de la qualité. Les étalons de référence contribuent à garantir une qualité constante des médicaments et des matériaux d'emballage, et ils constituent un point de référence pour en tester les composants. Le symposium a réuni 130 participants de 28 pays. Les présentations et les conclusions de l'atelier ont été publiées sur le site web de l'EDQM[33].

Atelier conjoint de l'EDQM et de la Commission chinoise de pharmacopée (ChP) sur les normes internationales (5 juillet 2019, Jinan, Chine)

Environ 400 participants ont assisté à cet atelier commun, qui couvrait de nombreux aspects essentiels des travaux et procédures des pharmacopées chinoise et européenne (par exemple, le contrôle des impuretés, les chapitres nouveaux et révisés, l'établissement de monographies de plantes). Le programme a également couvert l'établissement et l'utilisation des étalons de référence de la Ph. Eur., ainsi qu'un aperçu de la procédure de certification de conformité (CEP).

Atelier sur la Pharmacopée Européenne (10-11 septembre 2019, New Jersey)

Réparti sur deux jours, le programme a couvert, de manière approfondie, les derniers développements importants concernant la Ph. Eur. Des professionnels expérimentés de la réglementation dotés d'une bonne connaissance de la Ph. Eur. ont participé à l'atelier. Ce forum a permis à l'EDQM d'échanger des idées et de recueillir les réactions des utilisateurs. L'EDQM tient à remercier la *New Jersey Pharmaceutical Quality Control Association* (NJPQCA) pour son soutien dans l'organisation de cet atelier. Toutes les présentations ont été publiées sur le site web de l'EDQM[34].

33. https://go.edqm.eu/ERformation.
34. https://go.edqm.eu/pheurformation.

PARTICIPATION À DES RÉUNIONS INTERNATIONALES

En 2019, l'EDQM a participé à plusieurs réunions et manifestations internationales importantes, dans le monde entier :

- Conférence de l'*Indian Pharmaceutical Association* (IPA) : 4e Forum pharmaceutique indien (27-28 février 2019, Bombay, Inde)
- Atelier sur l'élaboration et la certification aux normes internationales en matière de médicaments (20-21 juin 2019, Xuzhou, Chine)
- Atelier sur le développement et l'histoire des pharmacopées (21-22 juin 2019, Zaozhuang, Chine)

FORMATIONS

EDQM – Programme de formation des cadres de la Commission chinoise de pharmacopée (ChP) (10-14 décembre 2019, Strasbourg, France)

L'EDQM, en étroite collaboration avec la Commission chinoise de pharmacopée, a organisé en décembre un vaste programme de formation de quatre jours à l'intention des fonctionnaires chinois. L'objectif était de fournir, avec l'aide de représentants des autorités nationales, un aperçu du paysage réglementaire européen et des politiques et procédures de travail de l'EDQM/PhEur. La session de formation, ouverte par Sheng Yang, Directeur général adjoint de l'agence chinoise du médicament, a été spécialement conçue pour répondre aux besoins de cette agence et a constitué un excellent forum d'échanges et de discussions. L'EDQM tient à remercier le BfArM et l'Institut national hongrois de pharmacie et de nutrition (OGYÉI) pour leur soutien dans la réalisation de cette formation.

► *EDQM – Programme de formation des cadres de la Commission chinoise de pharmacopée (ChP) (10-14 décembre 2019, Strasbourg, France)*

CombiStats™

Une formation sur CombiStats™, le logiciel de l'EDQM permettant de réaliser les calculs décrits dans le chapitre 5.3 de la Ph. Eur. a également été organisée à Strasbourg.

CONGRÈS ET SALONS INTERNATIONAUX – RENFORCER LA PRÉSENCE DE L'EDQM À L'INTERNATIONAL

En 2019, l'EDQM a participé à trois salons pharmaceutiques : *CPhI China* (Shanghai), *CPhI Worldwide* (Francfort) et *CPhI India* (New Delhi). Ces salons sont des plateformes importantes pour l'EDQM qui peut ainsi atteindre les professionnels de l'industrie pharmaceutique des quatre coins du monde. Le matériel promotionnel distribué sur le stand de l'EDQM concernait principalement la 10e édition de la Ph. Eur. et les étalons de référence. Une fois de plus, l'EDQM a organisé des consultations individuelles avec l'équipe CEP pendant chacun de ces salons, ce qui a permis aux demandeurs ou aux utilisateurs de CEP d'être conseillés et d'obtenir des explications sur tous les aspects de la procédure de Certification. Les représentants de la CEP ont également participé à des conférences et des ateliers organisés en parallèle pendant le *CPhI China*.

L'EDQM a aussi participé au 29e Congrès régional de la Société internationale de transfusion sanguine (SITS) qui s'est tenu à Bâle (Suisse) du 22 au 26 juin. Le congrès, organisé en collaboration avec la Croix-Rouge suisse (CRS) et l'Association suisse de médecine transfusionnelle, a réuni environ 1 850 délégués de 105 pays. L'SITS représente une communauté internationale de professionnels dans le domaine de la médecine transfusionnelle, notamment des services de transfusion sanguine, des hôpitaux, des instituts de recherche, des universités et l'industrie. L'EDQM a mis l'accent sur la promotion de son *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins* et de ses programmes relatifs à la qualité du sang.

► *Le ministre sud-coréen de la sécurité almentaire et pharmaceutique (MFDS), Prof. Eui-Kyung Lee, et Susanne Keitel, 19 décembre 2019*

VISITES

De nombreux visiteurs aux profils différents ont été accueillis dans les locaux de l'EDQM, à Strasbourg, tout au long de l'année 2019, notamment des responsables gouvernementaux, des représentants de missions diplomatiques, des Représentants permanents auprès du Conseil de l'Europe, des délégations auprès de l'Assemblée parlementaire (APCE), des représentants des autorités nationales de Chine et de la République de Corée, des professionnels de santé allemands et des étudiants venus de France, d'Italie, de Turquie et des États-Unis d'Amérique.

En décembre, l'EDQM a rencontré des représentants de l'Institut de Shanghai pour l'emballage des produits alimentaires et pharmaceutiques (SHMPCC). La réunion a porté sur le cadre législatif de l'UE en matière d'emballage et sur les exigences générales et les textes de la Ph. Eur. consacrés aux emballages pharmaceutiques, aux récipients et aux dispositifs médicaux.

Le 19 décembre, à l'occasion de la signature d'un accord de confidentialité, l'EDQM a rencontré le ministre sud-coréen de la sécurité alimentaire et pharmaceutique (MFDS), le Prof. Eui-Kyung Lee, et des représentants du Bureau de sécurité pharmaceutique du MFDS. Ce nouvel accord fournira un cadre de coopération plus étroite et d'échange d'informations entre les deux institutions.

CAMPAGNES DE SENSIBILISATION

Transplantation d'organes et de tissus/cellules

La 20e Journée européenne du don d'organes et de la greffe (EODD[35]) a été organisée le 12 octobre à Londres (Royaume-Uni) en coopération avec l'agence Sang et Transplantation du *National Health Service* britannique (NHSBT). Célébrée dans un pays différent tous les ans depuis 1996, cette manifestation est organisée par l'EDQM/Conseil de l'Europe afin de sensibiliser le grand public aux besoins en matière de don d'organes et de promouvoir le principe du don volontaire non rémunéré.

La campagne de 2019 avait pour slogan « Prolonge des vies ». Elle visait à mettre en évidence la manière dont le don d'organes améliore la santé et la qualité de vie des receveurs. L'EDQM a mis à disposition sur son site web des supports de campagne (graphiques pour les médias sociaux, affiches, bannières accompagnant la signature de courriers électroniques) qui ont aidé les autorités nationales à diffuser le message sur l'importance du don d'organes.

Une conférence scientifique destinée aux professionnels du secteur a également été organisée à l'occasion de l'EODD 2019. Parmi les sujets abordés figuraient les nouvelles technologies de conservation et de perfusion, les bonnes pratiques en matière de don à cœur arrêté (DCA), ainsi que l'augmentation des dons de donneurs sous-représentés, en particulier les donneurs issus des minorités noires et asiatiques. Certaines des sessions, diffusées en direct sous forme de webinaires, ont permis aux professionnels de la transplantation partout en Europe de suivre les discussions à distance. Ces webinaires sont toujours disponibles sur le site web de l'EDQM.

Transfusion sanguine

La Journée mondiale du donneur de sang (JMDS) a lieu chaque année, 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.

Par ailleurs, deux journées de don du sang, ouvertes aux agents du Conseil de l'Europe et à leurs familles, ont été organisées par l'EDQM, afin de sensibiliser le personnel basé à Strasbourg à la question du don du sang.

35. https://go.edqm.eu/eoddfr.

LISTE DES COMITÉS COORDONNÉS PAR L'EDQM

COMMISSION EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE

La Commission a été créée en 1964 en application de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne. Au 31 décembre 2019, elle comptait 39 membres (38 États membres et l'UE), tous signataires de la Convention. Par ailleurs, 30 observateurs du monde entier témoignent de l'importance des travaux de la Commission 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, 60 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 ces 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 travaillent dans le domaine des médicaments.

PROGRAMME DE STANDARDISATION BIOLOGIQUE, COMITÉ DIRECTEUR

Le PSB 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 principe des 3R. Ces activités sont supervisées par le Comité directeur du PSB, 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 de ce Réseau 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 de 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 CAP, les produits PRM/PDC et le système OCABR en vigueur pour les produits biologiques (humains et vétérinaires). La Suisse et Israël (pour les vaccins humains uniquement) participent également à cette dernière activité. La Suisse et Israël (uniquement pour les vaccins pour 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 des dossiers Qualité des 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 et des autorités d'enregistrement et d'inspection. Il prend des décisions de politique générale, examine et commente les questions soulevées par les CTC, adopte les documents guides 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 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, l'USFDA 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, comme 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 CD-P-TO met l'accent 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, 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, comme par exemple les travaux des groupes ad hoc chargés de l'élaboration du *Guide sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation* et du *Guide sur la qualité et la sécurité des tissus et cellules destinés à des applications chez l'homme*. En outre, il supervise les travaux du réseau international des points de contact nationaux (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 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 qui en ont besoin, en des temps 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 32 États membres du Conseil de l'Europe et d'observateurs.

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 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), dissout fin 2017 sur décision du Comité des Ministres. Ses activités sont centrées sur la collaboration et le partage des connaissances entre les pays participants. Le CD-P-COS supervise le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (OCCL), contribue à protéger la santé du consommateur et soutient les activités des autorités compétentes dans le domaine de la surveillance du marché. Le réseau est composé de membres volontaires ; plus de 50 OCCL, dont des laboratoires d'États membres de l'UE, participent à ses activités régulières. Outre l'Union européenne, la participation est ouverte aux États membres du Conseil de l'Europe ayant signé la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LES MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE

Le CD-P-MCA a été créé au début de l'année 2018. Actuellement composé de représentants des ministères nationaux de la Santé de 27 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), dissout 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 deux comités subordonnés : un groupe de travail sur les matériaux pour contact alimentaire fabriqués à partir de papier et de carton et un autre sur les matériaux pour contact alimentaire imprimés. Les guides techniques publiés par le CD-P-MCA servent de référence aux fabricants et autres acteurs économiques, aux évaluateurs sécurité et aux laboratoires de contrôle.

GLOSSAIRE

3R	*Replacement, Reduction, Refinement* (principe applicable en matière d'expérimentations animales)
AAV	*Adeno-Associated Virus,* virus adénoassocié
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMC	Audit mutuel conjoint
ANC	Autorité nationale compétente
ANP	Autorités nationale de pharmacopée
APCE	Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe
APEC	*Asia-Pacific Economic Cooperation,* Coopération économique pour l'Asie-Pacifique
B-AMC	Audits mutuels conjoints, dans le domaine du sang
BET	Endotoxines bactériennes
BfArM	*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,* agence fédérale allemande du médicament et des produits médicaux
BfR	*Bundesinstitut für Risikobewertung,* institut fédéral allemand d'évaluation des risques
B-MQ	Management de la qualité, dans le domaine du sang
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPPh	Bonnes pratiques de pharmacopée
B-PTS	Programme d'essais d'aptitude, dans le domaine du sang
BSP	*Biological Standardisation Programme,* programme de standardisation biologique
B-VMC	Visites mutuelles conjointes, dans le domaine du sang
BVS	*Batch validity statements,* déclaration de validité de lot
BWP	*Biologics Working Party,* Groupe de Travail Biologie (EMA)
CAP	*centrally authorised product,* produit autorisé par voie centralisée
CAS	*Chemical Abstracts Service,* numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données CAS
CAT	*Committee for Advanced Therapies,* Comité des médicaments de thérapie innovante (EMA)
CCMHP	Chromatographie sur couche mince à haute performance
CCR	Centre commun de recherche de la Commission Européenne
CD-P-COS	Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 62)
CD-P-PH	Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 61)
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 coordonnés par l'EDQM », page 61)
CD-P-TS	Comité européen sur la transfusion sanguine (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 61)
CEP	Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne

CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use,* Comité des médicaments à usage humain (EMA)
ChP	Pharmacopée de la République populaire de Chine
CL	Chromatographie liquide
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
CLP	Classification, labelling and packaging, règlement UE relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges
CLUHP	Chromatographie liquide ultra-haute performance
CMDh	Groupe de coordination de l'UE pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées — produits à usage humain
CPhI	*Convention on Pharmaceutical Ingredients,* Convention sur les ingrédients pharmaceutiques
CRS	Croix-Rouge suisse
CTC	Comité technique consultatif
DCI	Dénomination commune internationale
DH-BIO	Comité de bioéthique (Conseil de l'Europe)
EA	*European Co-operation for Accreditation*
EAHP	*European Association of Hospital Pharmacists,* Association européenne des pharmaciens hospitaliers
EATCB	*European Association of Tissue and Cells Banks,* 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)
eCTD	*Electronic Common Technical Document,* document technique commun électronique
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
EEBA	*European Eye Bank Association,* Association européenne des banques d'yeux
EEE	Espace économique européen
EFSA	*European Food Safety Authority,* Autorité européenne de sécurité des aliments
EMA	E*uropean Medicines Agency,* Agence européenne du médicament
EODD	*European Day for Organ Donation and Transplantation,* Journée européenne du don d'organes et de la greffe
EQAAS	*External Quality Assurance Assessment Scheme*, 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	*European Society of Human Reproduction and Embryology,* Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie
ESOT	*European Society for Organ Transplantation,* Société européenne de transplantation d'organes
EST	Encéphalopathie spongiforme transmissible
FNA	Formulaire du pharmacien néerlandais
GCSL	Laboratoire général de chimie de l'État grec
GDP	Groupe de discussion des pharmacopées
GEON	*General European OMCL Network,* réseau général européen des OMCL
GTP	*Gene therapy products,* produits de thérapie génique

GTS Groupe de travail chargé du Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins

HMA *Heads of Medicines Agencies, UE*

HMA-WGEO *EU Heads of Medicines Agencies' Working Group of Enforcement Officers,* Groupe de travail des forces de l'ordre de la HMA

HMPC *Herbal Medicinal Products Committee,* Comité des médicaments à base de plantes (EMA)

ICH *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IMWP *International Meeting of World Pharmacopoeias,* Assemblée mondiale des pharmacopées

IPA *Indian Pharmaceutical Association,* Association pharmaceutique indienne

IPRP *International Pharmaceutical Regulators Programme,* Programme international des régulateurs pharmaceutiques

IRSS *International Reference Standards Symposium,* symposium international sur les étalons de référence pharmaceutiques

ISA *International Standard for Antibiotics,* étalon international d'antibiotique de l'OMS

ISO/CEI Organisation internationale de normalisation/ Commission électrotechnique internationale

IWP *Immunologicals Working Party,* Groupe de Travail Immunologie (EMA)

JMDS Journée mondiale du donneur de sang

JP Pharmacopée japonaise

MDP Médicament dérivé du plasma

MFDS Ministère sud-coréen de la sécurité alimentaire et pharmaceutique

MHRA *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,* Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé

MPF Monographie de produit fini

MQ Management de la qualité

MSP Maîtrise statistique des procédés

MSS *Market Surveillance Study,* étude de surveillance du marché

MSSIP *Market surveillance study on suspected illegal products,* étude de surveillance du marché pour des produits illégaux

MTC Médicament traditionnel chinois

MTI Médicament de thérapie innovante

MVI Médicament immunologique vétérinaire

NDEA *N*-nitrosodiéthylamine

NDMA *N*-nitrosodiméthylamine

NHSBT *National Health Service Blood and Transplant,* agence sang et transplantation du National Health Service britannique

NJPQCA *New jersey pharmaceutical quality control association*

NRF *Neues rezeptur-formularium,* Allemagne

OCABR *Official Control Authority Batch Release,* libération officielle des lots par les autorités de contrôle

OCCL *Official Cosmetics Control Laboratory,* laboratoire officiel de contrôle des cosmétiques

OMS Organisation mondiale de la Santé

ONT *Organización Nacional de Trasplantes,* organisation nationale de transplantation espagnole

ONUDC	Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
P4	Procédure 4 d'élaboration des monographies de la Ph. Eur.
PBR	Préparation biologique de référence
PCN	Point de contact national
PCU	Point de contact unique
PEMSAC	*Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics,* plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
PIC/S	*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*
PRM	Procédure de reconnaissance mutuelle
PTS	Programme d'essais d'aptitude interlaboratoires
QWP	*Quality Working Party*, Groupe de Travail Qualité (EMA)
RBR	Réactif biologique de référence
REACH	Règlement (CE) nº 1907/2006
REMCO	Comité sur les matériaux de référence de l'Organisation internationale de normalisation
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SCR	Substance chimique de référence
SCRI	Substance chimique de référence internationale
SHMPCC	Institut de Shanghai pour l'emballage des produits alimentaires et pharmaceutiques
SITS	Société internationale de transfusion sanguine
SMQ	Système de management de la qualité
SUP	*Suspicious unknown product,* produit inconnu suspect
TTS	*The Transplantation Society*
UE	Union européenne
USFDA	*United States Food and Drug Administration*
USP	*United States Pharmacopeia,* Pharmacopée des États-Unis
VBRN	*Veterinary Batch Release Network,* sous-réseau spécifique du réseau OMCL
VF	Visite de formation
VMC	Visite mutuelle conjointe
WMDA	*World Marrow Donor Association,* Association mondiale des donneurs de moelle osseuse

Cette publication présente les travaux menés en 2019 par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, Conseil de l'Europe, et met en exergue ses principales réalisations.

PREMS 069320 PRDD-20-02

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