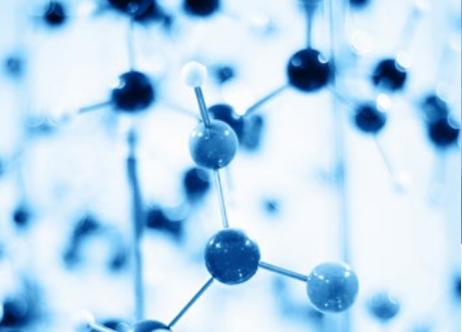


L'EDQM EN ACTION



RAPPORT ANNUEL 2018

L'EDQM EN ACTION

RAPPORT ANNUEL 2018

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

Edition anglaise*2018 Annual Report*

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).

**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

Mise en page et couverture:
SPDP, Conseil de l'Europe

Cette publication n'a pas fait l'objet
d'une relecture typographique et
grammaticale de l'Unité éditoriale
du SPDP.

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

© Conseil de l'Europe,
septembre 2019

Imprimé dans les ateliers
du Conseil de l'Europe

Table des matières

MESSAGE DU D ^{re} SUSANNE KEITEL, DIRECTRICE	5
QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS	9
LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE	10
LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE	18
LA CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PH. EUR.	21
LE RÉSEAU EUROPÉEN DES LABORATOIRES OFFICIELS DE CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS	23
ACTIVITÉS ANTIFALSIFICATION	30
PRODUITS ET SUIVI PHARMACEUTIQUES	32
FORMULAIRE PÉDIATRIQUE EUROPÉEN	34
SOINS DE SANTÉ	35
TRANSFUSION SANGUINE	36
TRANSPLANTATION D'ORGANES/TISSUS ET CELLULES DESTINÉS À DES APPLICATIONS CHEZ L'HOMME	39
COSMÉTIQUES	42
SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ	45
2018, UNE ANNÉE RICHE EN MANIFESTATIONS ET RÉUNIONS	46
Liste des comités coordonnés par l'EDQM	50
GLOSSAIRE	52



MESSAGE DU D^R SUSANNE KEITEL, DIRECTRICE

2018 a été une nouvelle année productive pour la Commission, un témoignage de sa volonté de maintenir la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) en phase avec le progrès scientifique et d'anticiper les besoins pour développer des normes dans des domaines complexes – ce dont témoigne, par exemple, la révision importante effectuée sur la monographie générale *Produits obtenus par la méthode de l'ADN recombinant* et l'adoption d'un nouveau chapitre *Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte*. Sur les 41 nouvelles monographies adoptées en 2018, huit portent sur des substances actives encore sous brevet et qui ont des indications thérapeutiques importantes. L'élaboration de monographies de produits finis a pris un nouvel élan, et des progrès significatifs ont été réalisés dans le domaine des produits biothérapeutiques vivants avec l'adoption d'une monographie générale et de deux chapitres généraux qui sont venus combler un vide réglementaire. Quant à la réactivation du Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique (GTP), elle augure de futurs développements de la Pharmacopée Européenne dans ce domaine.

S'il est vrai que le principal focus de la Ph. Eur. est la santé humaine, beaucoup a également été accompli l'année dernière dans le domaine de la santé animale. Les principes inscrits dans la *Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques* tiennent profondément à cœur à la Commission. Ainsi la décision prise en 2018 de supprimer l'essai de toxicité anormale dans la Ph. Eur. va-t-elle dans le sens des efforts déployés pour remplacer et réduire l'utilisation d'animaux pour le contrôle des médicaments à usage humain. Cette avancée a aussi eu des répercussions sur d'autres aspects de nos travaux, partiellement cofinancés par l'Union Européenne : les *guidelines* utilisés dans le cadre de la libération officielle des lots de vaccins à usage humain par les autorités de contrôle (OCABR) ont été révisés afin d'y supprimer



l'essai de toxicité anormale qui figure dans la section relative au protocole de fabrication. Le Programme de Standardisation Biologique (BSP), dont l'un des objectifs est le développement de nouvelles méthodes pour le contrôle de la qualité des médicaments, a en 2018 conduit 21 projets portant sur la recherche d'alternatives à des essais sur animaux. La coopération entre le BSP et la Commission a permis une autre avancée majeure dans le domaine de la santé animale : le remplacement de l'essai *in vivo* de sensibilisation à l'histamine par un essai *in vitro* basé sur l'effet d'agrégation des cellules CHO, pour contrôler l'absence de toxine coquelucheuse résiduelle. Ce remplacement concerne le chapitre général 2.6.33 *Absence de toxine coquelucheuse résiduelle* et 10 monographies spécifiques portant sur des vaccins à composant coquelucheux acellulaire.

Les activités n'ont pas manqué non plus dans le domaine de l'établissement de nouveaux étalons de référence et de lots de remplacement d'étalons existants. *L'amoxicilline trihydratée pour vérification de la performance SCR* a été remplacée par *l'aminosalicylate de sodium dihydraté pour qualification d'équipement SCR*, qui permet une préparation plus simple et rapide des échantillons et est adapté à un plus large éventail d'applications. Le catalogue s'est enrichi d'un nouveau type d'étalons de référence, constitués d'impuretés élémentaires, établis en collaboration avec le Centre commun de recherche de la Commission de l'Union européenne (CCR), l'Institut national allemand de métrologie (PTB) et l'Institut fédéral allemand de recherche et de contrôle des matériaux (BAM). Ces étalons permettent le dosage du plomb, du cadmium, du mercure et de l'arsenic potentiellement présents comme impuretés élémentaires dans les médicaments, et leur existence constitue pour les fabricants une aide appréciable dans la mise en œuvre des normes de santé publique telles que le *guideline ICH Q3D* sur le contrôle des impuretés élémentaires dans les médicaments, mis en œuvre dans la Ph. Eur. via les monographies générales *Substances pour usage pharmaceutique* et *Préparations pharmaceutiques*.

Dans le domaine analytique, l'accréditation ISO 17025 délivrée au Laboratoire de l'EDQM a été étendue en 2018 à la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et à la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire quantitative (qRMN), preuve du haut niveau d'expertise technique et scientifique sur lequel s'appuie l'établissement des étalons de référence officiels de la Ph. Eur.

L'intérêt que suscitent les travaux de la Commission dépasse le cercle des 39 parties signataires actuelles, et ne cesse de s'étendre; en témoigne la demande de statut d'observateur déposée auprès de la Commission (et acceptée lors de la session de mars 2018) par la République d'Ouzbékistan. La coopération internationale est restée l'une des priorités de l'année. L'EDQM, outre les travaux qu'elle mène avec les pharmacopées des Etats-Unis et du Japon dans le cadre du Groupe de discussion des pharmacopées (PDG), et l'importante contribution qu'elle apporte à l'Assemblée mondiale des pharmacopées qui se réunit sous l'égide de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), a offert à la Pharmacopée chinoise un forum pour présenter ses activités et exposer les nouvelles exigences en vigueur pour les excipients dans la législation chinoise.

L'année 2018, malheureusement, a également été marquée par la découverte d'impuretés non attendues dans des médicaments antihypertenseurs contenant des substances actives de la classe des sartans. Cette découverte a entraîné le rappel des produits concernés, à l'échelle mondiale, et naturellement suscité l'inquiétude des autorités de santé et des patients, soulevant des interrogations importantes dans le monde pharmaceutique.

L'EDQM a immédiatement réagi et engagé des investigations pour remonter à l'origine du problème, agissant en étroite coopération avec les autorités nationales et internationales et avec l'EMA (*European Medicine Agency*). Toutes les demandes de certificats de conformité (CEP) ont été revues et les détenteurs de CEP appelés à examiner le risque de contamination par des nitrosamines et si nécessaire à mettre en œuvre des mesures de remédiation. Dans ce contexte, un certain nombre de CEP ont été suspendus. En

quelques semaines à peine, le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), coordonné par l'EDQM, a développé et mis à disposition de nouvelles méthodes d'essai, reposant sur des principes analytiques différents, pour le contrôle des nitrosamines dans les sartans. En outre, la Commission a pris la décision, lors de sa session de novembre 2018, de réviser les 5 monographies spécifiques de sartans afin d'y introduire des limites strictes pour les impuretés en cause, et de discuter lors de la session de mars 2019 d'autres actions éventuelles concernant les textes de pharmacopée. Cet incident des plus regrettables a, en effet, mis en évidence la nécessité d'un examen critique du système de contrôle de médicaments, depuis les exigences et modalités d'évaluation des dossiers d'AMM jusqu'aux inspections BPF, ainsi que des rôles et responsabilités respectives des différents acteurs de ce système. Une réflexion a été engagée au niveau européen début 2019 et fera l'objet de discussions avec toutes les parties concernées au niveau international.

D'importantes réalisations ont marqué les différents domaines d'activité de l'EDQM qui concernent la santé. La 7^e édition du Guide sur la transplantation d'organes a été publiée en début d'année; cette mise à jour apporte aux professionnels des informations sur les avancées les plus récentes dans le domaine, ainsi que des indications techniques pour assurer la sécurité et la qualité en matière de don et de transplantation d'organes. Dans le domaine des pratiques pharmaceutiques, un nouvel ensemble de lignes directrices sur la préparation de doses automatisée (PDA) a été finalisé; elles constitueront pour les autorités réglementaires, les fournisseurs et les patients un guide sur les systèmes permettant la dispensation automatisée des médicaments tout en assurant au maximum la sécurité des patients. Par ailleurs, l'adoption de la nouvelle Résolution CM/Res(2018)1 sur la classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance, qui appelle les Etats à fournir des informations sur la classifications en vigueur au niveau national, devrait donner un élan nouveau à la mise en place de conditions de délivrance sûres et uniformes à travers l'Europe. Ces informations, qui seront intégrées à la base de données Melclass, contribueront à l'harmonisation des législations

nationales à l'échelle du continent. Autre avancée marquante dans le domaine de la lutte contre la falsification des médicaments et des dispositifs médicaux, la révision de notre base de données Know-X facilitera les interactions entre les OMCL et les services répressifs impliqués dans cette lutte.

La pose de la première pierre du site secondaire de l'EDQM, à Metz, dans le nord-est de la France, s'est déroulée en juin. Ce nouveau site destiné à abriter les stocks de secours d'étalons de référence de l'EDQM, dont le catalogue compte plus de 3 000 références, sera d'une importance cruciale pour que l'EDQM puisse continuer de remplir sa mission de protection de la santé publique, de façon

durable et sans rupture de continuité, en cas d'urgence ou de danger affectant le bâtiment de l'EDQM à Strasbourg.

Et, bien sûr, comment ne pas rappeler ici la contribution inestimable des experts venus du monde entier et de tous horizons – autorités nationales, européennes et internationales, université, instituts scientifiques, industrie. Leur excellence scientifique confère à nos travaux toute leur valeur et leur pertinence. A tous, ainsi qu'à nos Etats membres et au personnel dévoué de l'EDQM, j'adresse mes profonds remerciements.

D^r Susanne Keitel

Directrice, EDQM, Conseil de l'Europe



QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS

Beaucoup a été accompli en 2018 en matière d'élaboration de normes qualité applicables dans le cadre de la fabrication et du contrôle des médicaments. Année après année, la Commission européenne de Pharmacopée travaille à fournir aux utilisateurs de la Ph. Eur. les informations les plus à jour et les plus pertinentes possible. La procédure de conformité aux monographies de la Ph. Eur. a, une fois de plus, fait la preuve de sa valeur et de son utilité, pour les autorités réglementaires et l'industrie, et le partage des travaux au sein du réseau des Laboratoires officiels de contrôle (les OMCL) a permis de couvrir un vaste échantillon des produits présents sur le marché et de répondre aux menaces émergentes pour la santé publique.

LA PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

Ses buts, ses moyens

La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) établit des normes qualité pour la fabrication et le contrôle des médicaments, en Europe et au-delà. Les textes de la Ph. Eur. sont élaborés et révisés par un panel de 61 groupes d'experts et groupes de travail, créés par la Commission (« la Commission ») en fonction des besoins réglementaires, industriels et techniques du moment. Parce que la participation des parties intéressées et des utilisateurs au processus d'élaboration des normes qui constituent la Ph. Eur. est essentielle à l'élaboration de monographies pertinentes et faisant autorité, ces groupes sont composés de représentants des autorités nationales compétentes, de l'industrie et de l'université.

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

Référence juridique et scientifique en matière de normes de pharmacopée en Europe, la Ph. Eur. est juridiquement contraignante dans 38 pays européens et utilisée dans plus de 100 pays dans le monde. Elle divulgue des informations essentielles avant toutes les autres pharmacopées en Europe.

Afin de mieux refléter 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 2015, de revoir ses procédures pour ouvrir les travaux de ses groupes à des experts originaires d'États non membres de la Ph. Eur. et d'États ayant le statut d'observateur. Cette nouvelle politique, née de la volonté d'impliquer davantage les fabricants non européens dans les travaux de la Ph. Eur., est mise en application pour la nomination des experts de la Ph. Eur. depuis novembre 2016. Tous bénévoles, ces experts possèdent des profils et des compétences scientifiques variés, témoignant de la portée véritablement internationale de la Ph. Eur.

Quelques faits et chiffres de 2018

Un vaste rayonnement

Trente-huit États membres, ainsi que l'UE, ont signé la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée Européenne. La Commission compte également plusieurs observateurs, parmi lesquels figurent des pays du monde entier, la *Taiwan Food and Drug Administration* et l'OMS. Lors de la session de mars 2018, la République d'Ouzbékistan a obtenu le statut d'observateur, portant le total à 30. Ce statut permettra aux autorités ouzbèkes de prendre part aux travaux scientifiques de la Commission et à d'autres activités de l'EDQM, de bénéficier de

Les activités de la Pharmacopée Européenne en 2018

- ▶ 41 nouvelles monographies
- ▶ 8 nouveaux chapitres
- ▶ et 293 textes révisés ont été adoptés
- ▶ la République d'Ouzbékistan devient le 30^e observateur





► États membres et observateurs de la Ph. Eur. dont l'OMS et la FDA (2018)

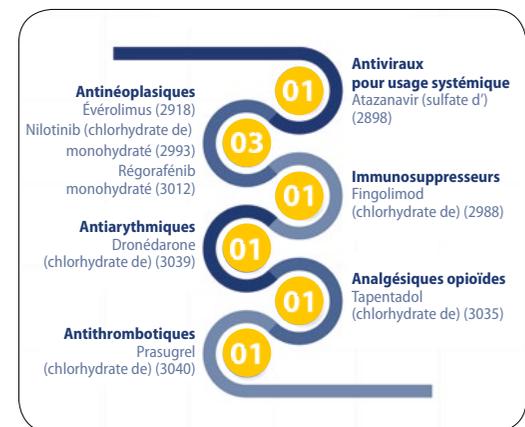
l'expérience européenne dans le domaine des médicaments à usage humain et vétérinaire, d'échanger avec des experts des autorités d'enregistrement et des corps d'inspection européens, de participer aux travaux d'élaboration de contrôles qualité globaux sur les médicaments et des méthodes d'analyse associées.

Programme de travail 2018

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 les plus importants pour la santé publique. Le programme de travail 2018 est encore une fois le reflet de ces efforts : 41 nouvelles monographies et 8 chapitres ont été adoptés, et 293 textes ont fait l'objet de révisions visant à mettre la Ph. Eur. à jour des évolutions réglementaires et des progrès scientifiques.

La Commission a adopté cinq monographies de produits finis, *Solution buvable de déféprone (2987)*, *Préparation pour perfusion de lacosamide (2991)*, *Solution buvable de lacosamide (2990)*, *Comprimés de déféprone (2986)* et *Comprimés de lacosamide (2989)*, élaborées selon la procédure P4 (produits monosources encore sous brevet). Ces monographies font suite à la décision prise par la Commission en 2014, au vu des résultats positifs d'une phase pilote, d'inscrire des monographies de produits finis à son programme de travail habituel. Cette décision était fondée sur différentes considérations, notamment sur le fait que les monographies de produits finis aident les OMCL dans leurs activités de surveillance du marché et qu'elles peuvent soutenir le développement de génériques, essentiels pour la durabilité des systèmes de santé. Les monographies de produits finis facilitent également l'évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché par les autorités réglementaires.

La Commission a également adopté huit nouvelles monographies de substances actives élaborées dans le cadre de la procédure P4.



► Substances actives adoptées via la procédure P4

Suite à la détection, dans des lots de valsartan et d'autres sartans, de dérivés nitrosaminés classés cancérigènes probables pour l'homme, à savoir la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-Nitrosodiéthylamine (NDEA),

la Commission a décidé en novembre 2018 de réviser les monographies concernées. La révision suivra les recommandations de l'EMA rappelées dans le communiqué de presse publié le 1^{er} février 2019 sous l'intitulé « *Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities* ». Les sections Production et Essai de cinq monographies de sartans (*Valsartan* (2423), *Candésartan cilexétel* (2573), *Irbésartan* (2465), *Losartan potassique* (2232) et *Olmésartan médoxomil* (2600)) vont ainsi être révisées et publiées dans la 10^e édition de la Ph. Eur. (voir « La Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. », page 21 et « Le Réseau européen des Laboratoires officiels de contrôle des médicaments », page 23).

Lors de sa 160^e session (mars 2018), la Commission a franchi une autre étape importante, dans le domaine des produits biothérapeutiques vivants (PBV), en adoptant plusieurs normes qualité relatives aux PBV pour usage humain. Ces normes, qui se présentent sous la forme d'une monographie générale, *Produits biothérapeutiques vivants pour usage humain* (3053) et de deux chapitres généraux, *Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : essais de dénombrement des contaminants microbiens* (2.6.36) et *Contrôle microbiologique des produits biothérapeutiques vivants : recherche de microorganismes spécifiés* (2.6.38), définissent des exigences qualité essentielles pour les utilisateurs, et combrent ainsi un vide réglementaire. Comme leur nom l'indique, les PBV sont des médicaments qui contiennent des microorganismes vivants, comme des bactéries ou des levures, exerçant une influence positive sur la santé et la physiologie de leur hôte. Les espèces les plus courantes sont les bactéries

Lactobacilli, *Bifidobacteria*, certaines espèces de streptocoques, *Bacillus clausii* et la levure *Saccharomyces cerevisiae*, var. *boulardi*. Toutefois, bien que de nombreux PBV soient disponibles sur le marché européen, aucune exigence de la Ph. Eur. ne permettait jusqu'à présent d'en garantir la qualité. Ces deux nouveaux chapitres généraux fournissent des outils supplémentaires pour contrôler la qualité des PBV en décrivant les méthodes de dénombrement des contaminants et de détection de microorganismes spécifiés, et en fournissant des diagrammes de décision (dans les deux chapitres) expliquant comment établir une méthode d'essai appropriée.

Mentionné dans de nombreux textes généraux et dans plus de 1 200 monographies spécifiques, le chapitre sur la *Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge* (2.2.24) est un des fondements des essais de pharmacopée. Ce chapitre a

été largement révisé par le Groupe de Travail Spectroscopie vibrationnelle et modélisation des données analytiques (VSADM), dont le rôle est de rédiger et réviser les chapitres généraux dans le domaine de la chimométrie, c'est à dire la modélisation de données d'analyse (notamment l'analyse multivariée, la fouille de données et l'imagerie chimique) et les techniques de mesure s'appuyant largement sur la modélisation des données d'analyse (proche infrarouge, Raman) ou d'autres méthodes de spectroscopie vibrationnelle (IR).

Un autre chapitre général important, *Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible* (2.2.25), a été révisé en profondeur par le Groupe de Travail Méthodes générales (MG) et adopté lors de la 162^e session de la Commission. Le chapitre couvre désormais également les détecteurs UV-Vis utilisés dans les systèmes

Textes de la Ph. Eur. adoptés en 2018 pour des produits obtenus par la méthode de l'ADN recombinant

- ▶ 1 monographie générale (0784) révisée pour tenir compte des pratiques actuelles et des progrès réalisés dans ce domaine.
- ▶ 1 nouveau chapitre Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte (2.6.35)



de chromatographie et les applications de contrôle analytique des procédés. En application du règlement REACH, l'acide nicotinique remplace désormais le dichromate de potassium (substance inscrite à l'annexe XIV de REACH) pour les contrôles d'exactitude en absorbance.

La monographie générale *Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant (0784)* a été adoptée par la Commission lors de sa 160^e session, après avoir fait l'objet d'une révision approfondie visant à intégrer les pratiques et avancées actuelles dans le domaine de la technologie de l'ADN recombinant. La monographie couvre désormais les protéines modifiées, les protéines produites dans des animaux ou des plantes transgéniques et les antigènes de vaccins recombinants. Les travaux de révision ont également ciblé la section Production, qui a été entièrement restructurée et modernisée conformément aux recommandations et lignes directrices de l'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), de l'EMA et de l'OMS concernant les protéines recombinantes. Des considérations générales relatives aux essais effectués sur la substance active et au stade du produit fini (notamment l'identification et le dosage) ont été introduites. La monographie a donc été complètement remaniée afin de refléter les évolutions qui ont eu lieu depuis son élaboration. La Commission a adopté un nouveau chapitre *Quantification et caractérisation de l'ADN résiduel de la cellule hôte (2.6.35)* qui décrit les méthodes analytiques de quantification de l'ADN résiduel de la cellule hôte dans les produits biologiques produits sur des substrats cellulaires, et de caractérisation de sa taille. Ce chapitre très attendu, volontairement conçu pour laisser



► Guides techniques de la Ph. Eur. adoptés en 2018

une certaine flexibilité aux utilisateurs, s'appliquera à une large gamme de produits issus de la technologie de l'ADN recombinant.

La Ph. Eur. a toujours intégré la complexité des produits biologiques dans l'élaboration de ses textes, et le besoin de flexibilité dans les monographies faisait déjà l'objet de discussions dans les années 1980. Ces débats ont conduit en 1991 à la création, dans les monographies de préparations biologiques, d'une section Production qui attire l'attention sur des aspects particuliers du procédé de fabrication, sans être nécessairement exhaustive. En établissant des monographies pour des produits biothérapeutiques, il est apparu évident qu'une plus grande flexibilité était nécessaire pour tenir compte de la complexité structurale, de l'hétérogénéité naturelle, ainsi que de la diversité potentielle du composé résultant des différents procédés de fabrication. Lors de sa 161^e session (juin 2018), la Commission a approuvé une nouvelle édition du *Guide technique pour l'élaboration des monographies de peptides*

synthétiques et de protéines recombinantes. Cette mise à jour générale tient compte de l'expérience acquise au cours des dernières années, notamment en ce qui concerne l'élaboration de monographies de molécules complexes. Le nouveau Guide comprend donc une nouvelle section intitulée « Flexibilité », qui donne un aperçu de l'approche à suivre dans le cas des produits biothérapeutiques.

La Commission a approuvé les versions révisées de deux autres guides techniques importants :

- le *Guide pour l'élaboration et l'utilisation des monographies de vaccins et d'immunosérums pour usage humain*. Ce guide a fait l'objet d'une mise à jour générale pour tenir compte de l'expérience accumulée au cours des dix dernières années dans l'élaboration de monographies de vaccins et d'immunosérums pour usage humain ;
- le *Guide pour l'élaboration des monographies de préparations*

radiopharmaceutiques, qui comprend une nouvelle section sur la validation des méthodes analytiques utilisées pour évaluer la qualité de ces médicaments.

En 2018, la Commission a poursuivi son engagement en faveur de l'abandon progressif de l'utilisation d'animaux à des fins expérimentales, en réexaminant en permanence les essais *in vivo* décrits dans les textes de la Ph. Eur. et en appliquant autant que possible les principes des 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*) énoncés dans la *Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques*. La décision de remplacer l'essai de sensibilisation à l'histamine (essai « HIST », réalisé sur souris) pour le dépistage de la toxine coquelucheuse résiduelle témoigne de cet engagement : en novembre 2018, la Commission a adopté le remplacement de l'essai « HIST » par un dosage *in vitro* standardisé basé sur l'effet d'agrégation des cellules CHO. Ce changement affecte le chapitre général 2.6.33 *Absence de toxine coquelucheuse résiduelle* ainsi que 10 monographies spécifiques portant sur des vaccins à composant coquelucheux acellulaire. L'introduction d'un dosage standardisé reposant sur l'effet d'agrégation des cellules CHO pour détecter la présence de toxine coquelucheuse résiduelle se fonde sur les résultats d'une étude collaborative menée sous l'égide du *Programme de standardisation biologique* (PSB) de l'EDQM.

La Commission a en outre décidé de réactiver son groupe de travail sur les produits de thérapie génique, qu'elle a chargé de réviser le chapitre général 5.14 *Médicaments de transfert génétique pour usage humain*, afin

de tenir compte des textes de pharmacopée nouvellement élaborés, comme le chapitre général 5.2.12 *Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique*, et de déterminer s'il est nécessaire de réviser d'autres chapitres généraux ou d'élaborer de nouveaux textes de la Ph. Eur. sur la thérapie génique, afin d'inclure les dernières avancées dans ce domaine en constante évolution.

Orientations et politiques générales

Programme de standardisation biologique

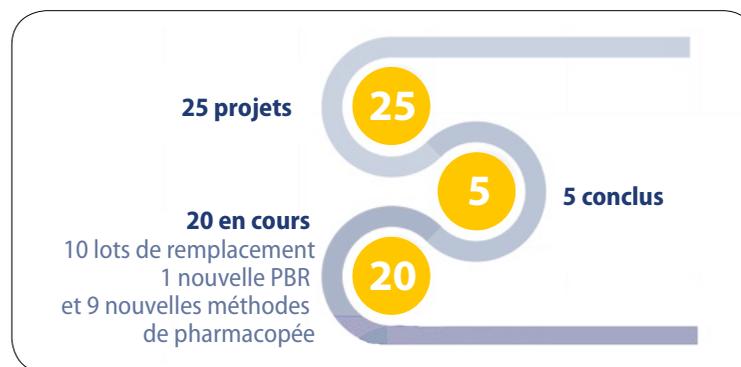


Le PSB est une initiative conjointe de l'UE et du Conseil de l'Europe, financée en partie par l'UE. Son mandat consiste à établir des étalons de référence destinés à l'analyse de produits biologiques, ainsi qu'à développer et à valider de nouvelles méthodes d'analyse pour le contrôle qualité des produits biologiques, notamment des méthodes alternatives visant à remplacer les essais sur animaux et fondées

sur le principe des 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*, en référence à la substitution, la réduction et l'amélioration de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales).

En 2018, dans le cadre du programme, 25 projets ont été menés dans différents domaines allant des vaccins pour usage humain et vétérinaire aux produits dérivés du plasma, en passant par les produits biotechnologiques. Cinq sont arrivés à leur terme, permettant ainsi l'établissement d'un nouvel étalon de référence et de trois étalons de référence de remplacement (voir « Les étalons de référence », page 18). Un étalon de référence (*Toxine coquelucheuse PBR*) a été réétalonné pour être utilisé dans le dosage basé sur l'effet d'agrégation des cellules CHO qui sera prescrit en remplacement des essais sur animaux dans les monographies de vaccins à composant coquelucheux acellulaire.

Dix autres projets portaient sur l'établissement de lots de remplacement d'étalons de référence existants destinés à l'analyse de produits biologiques. Un projet important est en cours pour établir un nouvel étalon de référence de pyrogènes non endotoxiniques destiné à être utilisé dans l'*essai d'activation des monocytes* (2.6.30).



► Le programme de standardisation biologique en 2018

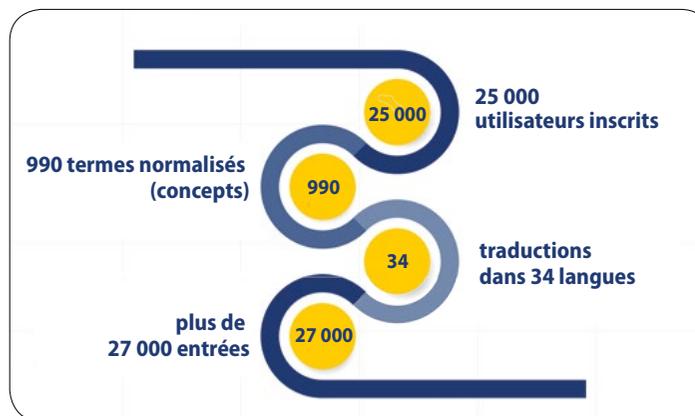
Neuf projets étaient centrés sur le développement de nouvelles méthodes de pharmacopée, six d'entre eux concernant l'application du principe des 3R dans le domaine du contrôle qualité des produits biologiques. Les efforts sans cesse déployés dans le cadre du PSB pour élaborer, valider et mettre en application des méthodes d'analyse conformes aux 3R sont largement reconnus.

Base de données *Standard Terms*



Initialement mise en place à la demande de la Commission européenne, pour les besoins de l'AMM, cette base de données, qui contient une liste de termes normalisés (*Standard Terms*), fournit aux utilisateurs et aux prescripteurs une terminologie harmonisée pour décrire les formes pharmaceutiques, les voies d'administration, les unités de présentation, ainsi que les récipients, les bouchons et les 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 la mise en correspondance de leurs termes 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. La base *Standard Terms* est accessible en ligne, gratuitement. Fin 2018, elle comptait près de 25 000 utilisateurs inscrits et contenait 990 termes normalisés, traduits dans 34 langues (soit plus de 27 000 entrées).

La collaboration entre l'ICH et le Groupe de Travail *Standard Terms* s'est poursuivie en 2018,



► La base de données *Standard Terms* en quelques chiffres (2018)

et cinq nouvelles demandes de l'ICH ont été soumises et évaluées. 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. Elle reste un des fers de lance des efforts d'harmonisation visant à améliorer la santé et la sécurité des patients dans le monde entier.

Harmonisation internationale et Groupe de discussion des pharmacopées

Grâce à sa participation active aux travaux du Groupe de discussion des pharmacopées, le GDP, la Ph. Eur. a poursuivi son action pour éviter la duplication des essais et des rapports élaborés en cours de développement des médicaments et lors des essais de routine en production. Créé en 1989 pour harmoniser les normes des pharmacopées dans le monde, le GDP a pour membres la Ph. Eur., la Pharmacopée Japonaise (JP) et la Pharmacopée des États-Unis (USP). L'OMS y a le statut d'observateur. Deux réunions du GDP ont été organisées en 2018, l'une

par vidéoconférence et l'autre en présentiel, dans les locaux de l'EDQM. Ces réunions étaient axées sur l'établissement d'une orientation stratégique et complétées par des téléconférences techniques qui ont permis à des experts éloignés géographiquement de discuter et de résoudre des sujets techniques ciblés, notamment les questions liées aux monographies *Carmellose sodique* et *Eau stérilisée pour préparations injectables*, et aux chapitres généraux sur les *Impuretés élémentaires* et la *Contamination particulière*.

Afin d'accélérer l'avancement de ses travaux, le GDP a également poursuivi l'examen stratégique des différents points de son programme de travail et lancé une phase pilote pour tester un système de hiérarchisation des priorités applicable aux monographies d'excipients et aux chapitres généraux. Cette phase d'essai, qui concerne 10 monographies d'excipients et 5 chapitres généraux, se poursuivra en 2019.

Les textes harmonisés signés lors de la réunion du GDP de 2018 comprennent une nouvelle monographie sur la *Copovidone* et la révision de deux monographies, *Cellulose microcristalline* et *Amidon de blé*.

Le nombre des textes harmonisés par le GDP est ainsi passé en 2018 à 28 chapitres généraux sur 31, et à 46 monographies d'excipients sur les 60 qui figurent au programme de travail.

Autres initiatives en matière d'harmonisation

La Ph. Eur. participe aussi activement à d'autres initiatives internationales en matière d'harmonisation, notamment l'Assemblée mondiale des Pharmacopées, 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 du travail entre les pharmacopées.

La 9^e Assemblée mondiale des Pharmacopées a eu lieu en avril 2018 à Da Nang, au Vietnam, sous les auspices de l'Institut national vietnamien de contrôle de la qualité des médicaments. Cette réunion s'est concentrée sur la définition de la politique et de la stratégie futures de l'Assemblée, sur la base des résultats d'une enquête menée auprès des pharmacopées membres nationales, régionales et internationales afin d'identifier les enjeux futurs, les éventuels « thèmes prioritaires » et les domaines d'intérêt mutuel offrant des possibilités de mutualisation des activités. Les premières discussions ont porté sur des modèles de collaboration et il a été convenu d'utiliser l'Assemblée comme forum de discussion pour rendre compte des problématiques récentes et partager les solutions identifiées ; dans ce contexte, il a été décidé de mettre en place

un système d'échange d'informations entre pharmacopées membres sur les problèmes détectés concernant des produits couverts par des monographies et nécessitant une intervention urgente.

Coopération avec les autorités réglementaires nationales et européennes

En 2018, la Commission a continué de travailler en étroite collaboration avec les autorités nationales compétentes, ainsi qu'avec l'EMA. Cette coopération est essentielle pour maintenir une cohérence d'approche entre les autorités d'enregistrement et la Ph. Eur. ; les monographies ou textes généraux de la Ph. Eur. et les *guidelines* scientifiques de l'EMA 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 réceptifs, et
- ▶ l'EMA publie des *guidelines* qui fournissent des recommandations sur la façon la meilleure ou la plus appropriée de se conformer aux obligations légales.

Par ailleurs, des représentants des autorités nationales sont membres de la Commission 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 dans *Pharmeuropa*. Des membres des groupes de travail dont l'EMA assure le secrétariat, ou du Secrétariat de l'EMA lui-même, participent à certains des 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, comme par exemple le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT), le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC), le Groupe de Travail Qualité mixte CHMP/CVMP (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 chaque année une réunion des Secrétaires 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. En 2018, la réunion annuelle des ANP s'est déroulée en mai à Split, en Croatie, à l'invitation de l'Agence croate des médicaments et des dispositifs médicaux (HALMED). Les discussions ont notamment porté sur le programme de travail de la Ph. Eur. et sur l'amélioration des processus.

Coopération avec d'autres parties intéressées

L'implication des parties intéressées dans l'élaboration et la révision des textes de la Ph. Eur. est d'une importance cruciale, et l'EDQM s'efforce d'assurer des échanges réguliers avec tous les acteurs impactés par ses travaux. En 2018, plusieurs réunions bilatérales ont été organisées avec différentes parties concernées 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 puissent être pris en compte.



PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

La 9^e Édition de la Ph. Eur. (Supplément 9.8 inclus) est composée de 2406 monographies (dont les monographies de formes pharmaceutiques), 365 textes généraux (monographies générales et méthodes d'analyse) et 2730 descriptions de réactifs.

Consultable gratuitement, *Pharmeuropa* est un forum en ligne sur lequel les textes de la Ph. Eur. sont publiés pour enquête publique. Facilement et largement accessible, ce forum vise à optimiser les interactions entre la Commission et les utilisateurs de la Ph. Eur., à permettre à ceux-ci de disposer de plus 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).

► 9^e Édition de la Ph. Eur. (2018)

LES ÉTALONS DE RÉFÉRENCE

Étalons de référence de la Ph. Eur.

Les étalons de référence (ER) officiels sont une composante indispensable de l'application des normes qualité de la Ph. Eur. : ils sont nécessaires pour appliquer les essais prescrits dans les monographies concernées. 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. Seuls les ER de la Ph. Eur. font autorité en cas d'arbitrage.

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

Activités liées aux étalons 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 (ECSP) de l'OMS. Les mandats de ces comités incluent l'élaboration de normes et de lignes directrices visant à promouvoir l'assurance et le contrôle qualité des médicaments dans le monde entier. En 2018, le Laboratoire de l'EDQM a participé à deux études

collaboratives organisées par l'OMS pour l'établissement de deux nouveaux étalons internationaux : teneur en antigène D des préparations de VPI et Adalimumab.

L'EDQM est également responsable de l'établissement 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 et médicaments). Distribués dans le monde entier, ces étalons servent à effectuer les titrages

Les lots d'étalons de référence de la Ph. Eur. adoptés en 2018

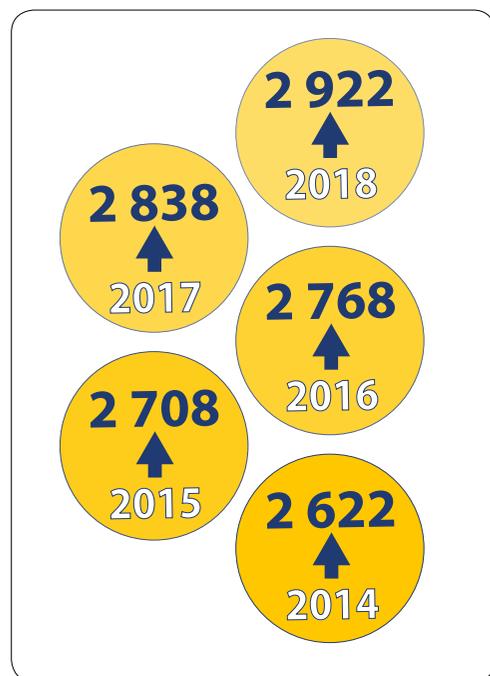
- ▶ 107 nouveaux ER
- ▶ 295 lots de remplacement adoptés
- ▶ distribués directement par l'EDQM dans 118 pays.



microbiologiques dans le cadre du contrôle qualité des antibiotiques.

L'établissement et la distribution des substances chimiques de référence internationales de l'OMS (les SCRI) sont également sous la responsabilité de l'EDQM. 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 de nombreux pays à travers le monde.

Quelques faits et chiffres



► Évolution du nombre d'ER disponibles dans le catalogue de la Ph. Eur. (nombre d'étalons de référence 2014-2018).



► Distribution des ER de la Ph. Eur. à l'échelle mondiale (2018)

Fin 2018, le catalogue de la Ph. Eur. comptait 2922 étalons de référence.

En raison de la mondialisation de l'industrie pharmaceutique, les ER de la Ph. Eur. sont largement utilisés dans le monde. En 2018, l'EDQM a ainsi distribué les ER de la Ph. Eur. dans 118 pays.

ER adoptés en 2018

En 2018, la Commission a adopté 107 nouveaux ER et 295 lots de remplacement.

Les ER utilisés pour les dosages font l'objet d'une caractérisation poussée afin de leur assigner une teneur. En 2018, le Laboratoire de l'EDQM a établi 101 ER pour dosage, dont 62 ont nécessité des études interlaboratoires et la participation des OMCL et autres centres d'excellence.

Les études collaboratives internationales réalisées en 2018 dans le cadre du PSB ont abouti à la conclusion de cinq projets et à l'adoption par la Commission de deux étalons de référence : *infiximab PBR* et *toxine coquelucheuse PBR*. En outre, trois lots de remplacement ont été établis : *immunosérum de souris de Bordetella pertussis PBR*, *érythropoïétine PBR* et *ensemble d'anticorps de détection du virus de l'hépatite A par titrage ELISA RBR* (voir « La Pharmacopée Européenne », page 10).

L'ECSP a adopté les rapports d'établissement soumis par le Laboratoire de l'EDQM pour 5 nouvelles SCRI et un lot de remplacement de SCRI.

Lors de sa réunion d'octobre 2018, l'ECBS a adopté le 3^e étalon international d'érythromycine, établi par l'EDQM.

Orientations et politiques générales

Compétences renforcées en matière d'établissement d'ER

Dans le cadre de ses efforts continus pour améliorer la caractérisation et l'établissement d'étalons de référence, le laboratoire de l'EDQM a étendu le champ d'application de son accréditation ISO 17025 à la résonance magnétique nucléaire (RMN) et à la résonance magnétique nucléaire quantitative (qRMN).

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

La collaboration avec les laboratoires nationaux et les centres d'excellence est fondamentale en matière d'ER, notamment ceux qui sont destinés aux dosages et aux titrages d'activité, car ils sont établis par des études interlaboratoires. En 2018, un panel de 39 OMCL de 27 pays différents a contribué à l'établissement de ces ER.

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Tout au long de l'année 2018, 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. La base de données a été perfectionnée afin d'aider chaque utilisateur à trouver aisément et rapidement l'étalon recherché. 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 en ligne¹.

En 2018, l'EDQM a publié 472 notices contenant des informations complémentaires sur une substance donnée (chromatogrammes, valeurs assignées, etc.) aux utilisateurs des ER de la Ph. Eur.

En outre, des fiches de données de sécurité et des étiquettes d'emballage externe 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 aussi été créées ou mises à jour pour les matières présentant un risque biologique relevant du champ d'application de la directive 2000/54/CE. Fiches de données de sécurité et étiquettes sont disponibles en 27 langues.



¹ Accéder à la base de données en ligne : <https://crs.edqm.eu/>

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

La procédure de certification suscite un intérêt croissant dans le monde entier

La procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (la « 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.

Pour demander un certificat de conformité (CEP), les fabricants présentent un dossier qui décrit le procédé de fabrication et le processus de contrôle qualité de la substance concernée, et établit la capacité de la monographie de la Ph. Eur. à contrôler adéquatement ce produit. Après évaluation des données figurant dans ce dossier, l'EDQM peut alors décider de délivrer ou non un CEP. Cette procédure permet de centraliser l'évaluation des données; elle est donc utile pour les autorités réglementaires et l'industrie, et elle contribue à la mise à jour des monographies de la Ph. Eur.

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

Les activités de la procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (CEP) en 2018

- ▶ 285 nouvelles demandes
- ▶ et 1 768 demandes de révision de CEP déposées
- ▶ toutes les demandes traitées dans les délais officiellement établis.



De plus en plus d'autorités d'enregistrement, dans le monde entier, acceptent les CEP comme éléments des dossiers d'AMM pouvant remplacer tout ou partie des données relatives à la qualité des substances qui entrent dans la composition des médicaments.

Quelques faits et chiffres

En 2018, l'EDQM a reçu 285 nouvelles demandes, dont 13 concernant le risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes et 59 des préparations à base de drogues végétales; 1 768 demandes de révision de CEP

ont par ailleurs été reçues. Ces chiffres sont stables par rapport aux années précédentes.

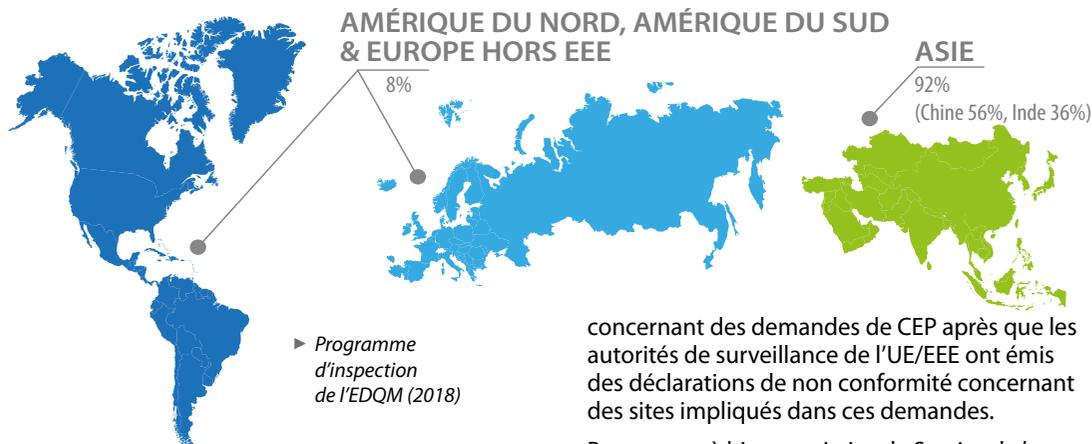
Au cours de l'année 2018, 261 nouveaux certificats et 1 449 certificats révisés ont été délivrés. Plus de 95 % des dossiers reçus, qu'il s'agisse de nouvelles demandes ou de demandes de révision, ont été traités dans les délais officiellement établis. Les informations relatives au respect des délais pour les demandes de CEP sont publiées mensuellement sur le site web de l'EDQM.

En décembre 2018, le nombre de CEP en cours de validité, qu'ils couvrent la pureté chimique, le risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes ou les drogues végétales, s'élevait à plus de 5 000.

Suite à un problème de qualité majeur lié à la présence de nitrosamines (contaminants classés comme probablement cancérigènes pour l'homme) dans du valsartan et d'autres sartans, l'EDQM a examiné toutes les demandes de CEP concernées et a demandé aux détenteurs de ces certificats d'étudier ce risque et d'actualiser leurs demandes en conséquence. De ce fait, plusieurs CEP de sartans ont été suspendus pour des teneurs en nitrosamines supérieures aux limites provisoires définies par le *Safety Working*

▶ Total des CEP valides et des CEP délivrés en 2018





Party de l'EMA, en attendant que des mesures correctives soient mises en œuvre. Sur son site web, l'EDQM a régulièrement fait part de l'état d'avancement des examens et des décisions prises concernant les CEP de produits présentant un risque potentiel pour la santé publique (voir « La Pharmacopée Européenne », page 10, et « Le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments », page 23).

Dans le cadre du programme d'inspection conduit par l'EDQM, 36 sites de fabrication (situés principalement en Asie) ont fait l'objet d'inspections en 2018. Agissant également en collaboration avec des partenaires du monde entier, l'EDQM a mené deux inspections conjointes avec l'OMS, et a contribué à deux inspections coordonnées par l'EMA.

46 autres sites ont fait l'objet d'une évaluation de conformité aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) sur la base d'informations obtenues dans le cadre d'échanges de données avec les corps d'inspection des États membres et avec des partenaires internationaux. Au total, 82 sites de production ont été évalués pour leur conformité aux BPF.

Suite à des cas de non conformité aux BPF, l'EDQM a suspendu cinq CEP et en a retiré huit autres dans les entreprises concernées en 2018. Dans un cas, des mesures ont été prises

concernant des demandes de CEP après que les autorités de surveillance de l'UE/EEE ont émis des déclarations de non conformité concernant des sites impliqués dans ces demandes.

Pour mener à bien sa mission, le Service de la Certification de l'EDQM s'appuie sur un réseau de plus de 100 évaluateurs provenant des autorités compétentes de 25 pays divers, et sur plus de 30 inspecteurs provenant de 10 pays de l'UE/EEE.

Orientations et politiques générales

En 2018, le Service de la Certification a publié différentes lignes directrices et politiques² pour aider les demandeurs de CEP à communiquer avec l'EDQM, à préparer leurs dossiers et à utiliser leur CEP dans leurs dossiers de demande d'AMM. On peut citer en particulier le guide « *How to read a CEP* » et le guide révisé sur les exigences relatives aux demandes de révision/renouvellement de CEP qui a entraîné la mise à jour d'autres documents d'orientation de l'EDQM.

L'EDQM a poursuivi la mise en œuvre de sa feuille de route concernant la soumission des demandes de CEP en format électronique. L'EDQM prévoit de passer à l'utilisation exclusive du format « *electronic Common Technical Document* » (eCTD) d'ici à 2020, à l'exception des dossiers Encéphalopathie spongiforme transmissible/Encéphalopathie spongiforme bovine (EST/ESB) et des substances à usage exclusivement vétérinaire.

² Disponible sur le site web de l'EDQM: <https://go.edqm.eu/CEPId>

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Dans le cadre du système d'alerte paneuropéen déclenché pour faire face au problème majeur de qualité des sartans, l'EDQM a travaillé avec l'EMA, et avec les autorités compétentes européennes et internationales, pour mieux comprendre les causes profondes de la contamination par les nitrosamines et prendre des mesures correctives. Cette collaboration consistait en un échange continu d'informations sur les résultats obtenus et sur les mesures prises, dans le cadre d'accords de confidentialité établis, et elle est maintenant suivie d'un bilan des enseignements tirés à l'échelle européenne.

En 2018, le Service de la Certification a participé à plusieurs manifestations, conférences et plateformes de collaboration internationale, comme le nouveau programme international des régulateurs pharmaceutiques (*International Pharmaceutical Regulators Programme, IPRP*), le programme international d'inspection des sites de production de substances actives et le Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S).

Le Service de la 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



L'importance d'un réseau de coopération paneuropéenne

Tout au long de l'année 2018, l'EDQM a continué de coordonner les activités et programmes du réseau européen des OMCL, le 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 mettent leur santé en danger et ne compromettent l'efficacité des traitements, ce réseau rassemble actuellement les OMCL 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 des informations sur les dernières technologies pour, d'une part, économiser l'argent public et, d'autre part, échanger des expertises et bonnes pratiques à travers l'Europe.

Le réseau fonctionne sur la base de normes, procédures et orientations mises en place d'un commun accord, 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 en réponse à la contamination par les nitrosamines de substances actives de la classe des sartans (voir « La Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. », page 21), l'EDQM a coordonné le développement de méthodes de dosage avec son réseau OMCL; elle a également instauré un programme paneuropéen d'échantillonnage et de contrôle des substances actives et des médicaments relevant de cette classe, fondé sur une analyse

des risques. Plusieurs lots de substances actives et de médicaments (provenant de différentes sources) ont ainsi pu être identifiés comme étant contaminés.

En 2018, une nouvelle vidéo et une brochure présentant les principales activités des OMCL et de leur réseau ont été publiées sur le site web de l'EDQM³ et mises à la disposition de l'ensemble du réseau OMCL.

³ Disponible sur le site web de l'EDQM: <https://go.edqm.eu/GEONfr>



Programme de management de la qualité

En 2018, le réseau OMCL a poursuivi la mise en œuvre, le maintien et l'évaluation du programme de management de la qualité (MQ) pour ses membres, avec pour objectifs principaux :

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

Les activités coordonnées par l'EDQM en 2018 se sont concentrées sur la mise en œuvre de la nouvelle norme ISO/CEI 17025:2017 qui exige que les laboratoires 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) servent à évaluer la conformité des SMQ des OMCL aux exigences de la norme ISO/CEI 17025, aux *guidelines* MQ du réseau européen général des OMCL et à la Ph. Eur. En 2018, 10 AMC, une VMC et quatre visites de formation (VF) ont été effectués, portant le nombre total à 179 AMC, 52 VMC et 28 VF/Tutoriels depuis le lancement du programme en 1997.

Statut	Guideline/Documents de recommandation
Adopté	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Qualification des équipements – document de base ▶ Qualification des spectromètres de masse ▶ Qualification des équipements de chromatographie liquide ▶ Qualification des pipettes automatiques ▶ Validation des systèmes informatisés
En cours de révision	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Qualification des balances ▶ Gestion des réactifs ▶ Qualification des spectrophotomètres UV-visible ▶ Évaluation de l'incertitude de mesure ▶ Qualification des colonnes analytiques ▶ Qualification des spectrophotomètres infrarouges

▶ *Guidelines sur le management de la qualité élaborés (2018)*

Guidelines du réseau OMCL sur le management de la qualité

Les *guidelines* sur le management de la qualité (MQ) sont élaborés et régulièrement mis à jour par les experts du réseau, sous la coordination du secrétariat de l'EDQM. Ils ont été mis en place pour aider les laboratoires à se conformer aux exigences de la norme ISO/CEI 17025. Le tableau ci-dessus énumère les *guidelines* MQ et autres documents de recommandation inscrits au programme de travail 2018⁴.

Formations/ateliers

Pour permettre aux OMCL de partager leurs expériences et d'harmoniser les bonnes pratiques, l'EDQM a organisé en 2018 un atelier sur la « gestion des cartes de contrôle aux fins de suivi des données de laboratoire et

sur différents points de métrologie ». En outre, pour soutenir le Réseau dans sa transition vers la nouvelle version de l'ISO 17025:2017, une session de formation de deux jours a été organisée pour les représentants des OMCL, suivie d'un atelier d'une journée spécialement consacré aux auditeurs AMC.

Programme d'essais d'aptitude

Les essais d'aptitude (PTS) de l'EDQM sont des études interlaboratoires qui constituent pour les laboratoires un moyen objectif d'évaluer et de démontrer la fiabilité de leurs données. En 2018, cinq PTS ont été organisées dans le domaine physicochimique : « PTS186 Cendres sulfuriques », « PTS187 Titrage volumétrique », « PTS188 Chromatographie liquide », « PTS189 Spectrophotométrie UV-Vis » et « PTS190 Point de fusion ». La participation moyenne pour chaque PTS était de 103 laboratoires (OMCL et autres laboratoires de contrôle pharmaceutique relevant de l'industrie, du

⁴ Disponible sur le site web de l'EDQM : <https://go.edqm.eu/QAQMld>

secteur hospitalier, de l'université et des associations pharmaceutiques).

Un programme de PTS spécifique est également organisé par l'EDQM en collaboration avec l'OMS. En 2018, deux études ont été achevées : «EQAAS 8.1 Dosage par chromatographie liquide» et «EQAAS 8.2 Substances apparentées par chromatographie liquide». En moyenne, 35 laboratoires ont participé à chaque étude.

Les cinq études suivantes dans le domaine des produits biologiques ont été organisées en 2018, avec en moyenne 16 laboratoires participants par étude : «PTS164 Colle-fibrine: activité du fibrinogène et de la thrombine», «PTS174 Sérologie du vaccin anticoagulant acellulaire», «PTS183 Dosage chromogène de l'héparine non fractionnée», «PTS191 Parvovirus B19 (NAT)» et «PTS192 Virus de l'hépatite C (NAT)».

Collaboration avec l'European Co-operation for Accreditation (EA)

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, l'EDQM a continué à travailler avec l'EA. En 2018, la coopération s'est concentrée sur la formation des auditeurs pour la mise en œuvre de la nouvelle norme ISO 17025:2017. Un audit conjoint a été mené.



► Participants à la 23^e assemblée annuelle du GEON à Sarajevo (Bosnie-Herzégovine)

Activités du réseau général des OMCL (GEON)

Assemblée annuelle du GEON

Organisée avec le soutien de l'Agence des médicaments et des dispositifs médicaux de Bosnie-Herzégovine (ALMBiH), la 23^e assemblée annuelle de GEON s'est tenue à Sarajevo (Bosnie-Herzégovine) du 14 au 18 mai 2018. Plus de 230 experts de 38 pays, représentant 65 laboratoires officiels et agences nationales de médicaments, ont participé à la réunion. Parmi ces participants figuraient aussi les représentants de partenaires non européens comme le Canada, Israël, Singapour et, pour la première fois, la *Taiwan Food and Drug Administration*.

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, dans une classe thérapeutique donnée.

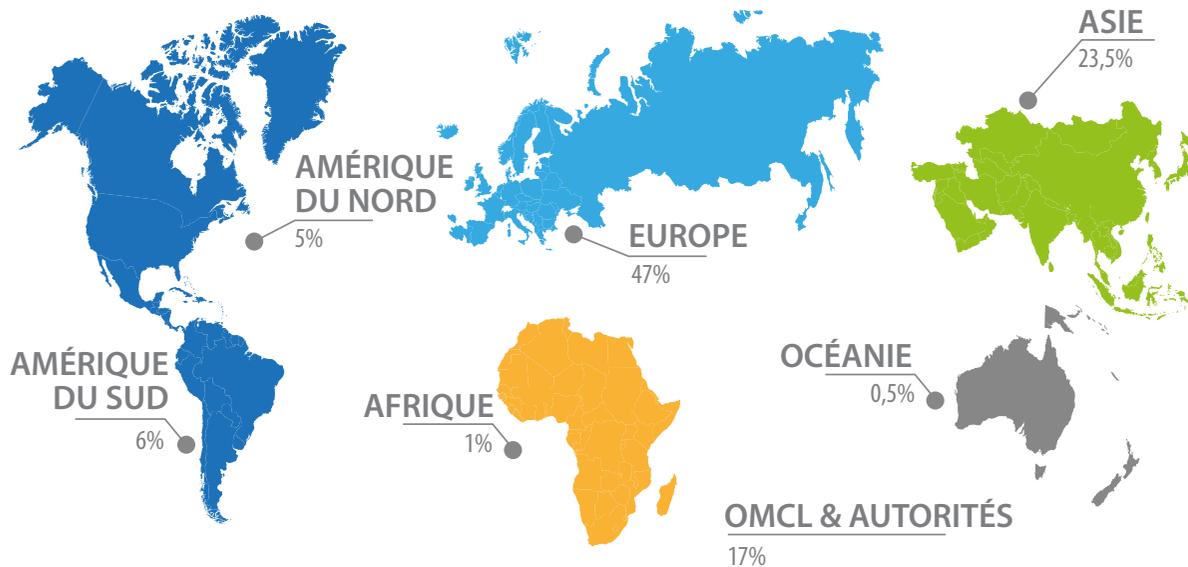
En 2018, quatre MSS ont été menées à bien : *Éléments étrangers dans les drogues végétales* (MSS051), *Produits de comblement de rides à base d'acide hyaluronique* (MSS050), *Préparations d'acide zolédronique pour application parentérale* (MSS055) et *Substances actives et solutions injectables de méloxicam* (MSS056).

Deux nouvelles MSS ont été lancées : *Liothyronine (substance active et comprimés)* (MSS054) et *Comprimés de pioglitazone* (MSS057).

En moyenne, neuf laboratoires du GEON ont participé à chacune de ces études.

Groupe de Travail sur les substances actives

La 12^e réunion du Groupe de Travail sur les substances actives s'est tenue en novembre 2018. Les discussions ont porté sur des sujets stratégiques essentiels pour



► Distribution par région des licences CombiStats™

définir les objectifs du Groupe à moyen et long terme. D'autres sujets importants ont également été abordés, notamment les MSS d'authentification « fingerprint » du sildénafil et de l'oméprazole, la collaboration avec les inspecteurs BPF lors des affaires de l'héparine et du valsartan, et les moyens de renforcer cette coopération sur d'autres programmes.

À la suite des discussions sur les enseignements tirés des premières MSS *fingerprint* visant à améliorer le programme en préparation des futures études, il a été décidé d'effectuer sur le sildénafil les premières études combinées CAP/MSS/fingerprint. L'objectif principal des études combinées est de créer des synergies pour l'échantillonnage et l'analyse des substances actives.

Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés

Le groupe s'est réuni deux fois au cours de l'année 2018. La deuxième réunion, en

novembre 2018, a rassemblé pour la première fois dans une session conjointe les groupes de travail *Médicaments falsifiés* et *Substances actives*. Une nouvelle MSS sur les produits illégaux suspectés (MSSIP) a été lancée. Elle couvre les nouvelles molécules de synthèse (dérivés chimiques de médicaments avec DCI) dans les compléments alimentaires, les médicaments à base de plantes, les dispositifs médicaux, etc.

Deux formations techniques destinées aux membres du réseau OMCL ont été organisées par l'EDQM conjointement avec les OMCL tchèques dans les locaux de l'institut national de contrôle des médicaments (SUKL) à Prague. Elles ont porté sur la CL-SM (TOF), la spectroscopie infrarouge et la spectroscopie Raman appliquées à l'analyse des médicaments falsifiés. La formation ciblait en particulier les OMCL disposant de ressources limitées.

L'EDQM maintient une base de données sécurisée d'accès restreint dénommée

« Know-X » pour le stockage d'informations complètes sur des affaires spécifiques de falsification de produits médicaux. La base de données a fait l'objet d'une restructuration majeure pour la rendre plus conviviale (voir « Publications, bases de données et site internet », page 31).

Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique

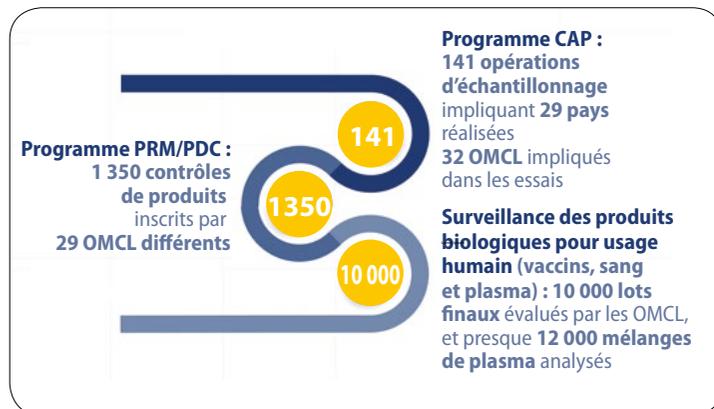
Le Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique (PTG) du réseau OMCL a été créé en 2008 pour favoriser la collaboration entre les OMCL travaillant dans le domaine des thérapies géniques, afin de réaliser des économies de temps et de ressources grâce à un partage des connaissances et des informations relatives aux derniers progrès technologiques. Actuellement, 11 OMCL sont membres actifs de ce groupe de travail et une collaboration avec la FDA américaine a été mise en place.

La validation de méthodes standardisées pour le dépistage génomique viral et infectieux dans les vecteurs AAV (dérivés de virus adénoassociés) s'est poursuivie en 2018. La validation de la méthode ELISA pour la détermination du titre en particules AAV8 est en cours, tandis que la validation d'une méthode ELISA pour la détermination du titre en particules AAV2 est presque terminée. Les travaux sur la méthode standardisée de détermination de la concentration en ADN résiduel des cellules hôtes issues de mammifères dans les PTG se sont poursuivis en 2018.

Une réunion conjointe a été organisée à Rome avec le Groupe de Travail GTP de la Ph. Eur. afin de recueillir les avis des parties concernées sur les travaux futurs de l'EDQM dans le domaine de la thérapie génique.

CombiStats™

CombiStats™ est un programme informatique développé par l'EDQM, 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 (5.0) 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 ex.). Le manuel en ligne, un tutoriel et d'autres informations générales sont disponibles sur



► Activités spécifiques du réseau OMCL UE/EEE en 2018

le site web de l'EDQM⁵, et des formations sont organisées pour les utilisateurs une fois par an à l'EDQM.

En 2018, 659 licences ont été délivrées et CombiStats™ a été utilisé dans 31 pays d'Europe et 27 autres pays dans le monde. CombiStats™ est devenu une référence internationale dans son domaine, et contribue à la reconnaissance mutuelle des données et des résultats d'analyses.

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. La liste des produits à inclure dans le programme annuel est préparée par le Secrétariat de l'EMA en collaboration avec les comités scientifiques de l'EMA, selon une approche d'analyse du risque. Le programme 2018 a porté sur 36 produits pour usage humain (19 produits biologiques, 17 produits chimiques) et huit produits pour usage vétérinaire (trois produits immunobiologiques et cinq produits chimiques). Un contrôle des substances actives a été réalisé dans six cas. Outre le programme CAP régulier, un programme a été mené en 2018 sur des médicaments génériques, portant sur le contrôle de produits de sept marques de pioglitazone (génériques et princeps).

Dans le cadre du programme CAP 2018, 141 opérations d'échantillonnage ont été réalisées dans 29 pays, et 32 OMCL ont participé aux opérations de contrôle. Les résultats ont montré que la majorité des produits testés étaient de la qualité attendue, avec des résultats conformes aux spécifications autorisées dans presque tous les cas. Au 31 décembre 2018, deux résultats

⁵ Disponible sur le site web de l'EDQM: <https://go.edqm.eu/combistatsFr>

hors spécifications et plusieurs problèmes d'ordre réglementaire ou technique avaient été signalés et suivis par l'EMA.

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

Les OMCL impliqués se sont rencontrés deux fois en 2018 (32^e et 33^e réunions) pour évaluer le programme et discuter des moyens d'optimiser leur collaboration. Les discussions ont porté sur une procédure commune d'évaluation du risque. Parallèlement, un nombre croissant d'études de surveillance du marché menées par le réseau combinent désormais les forces des programmes de contrôle CAP génériques et PRM/PDC en vue d'optimiser la portée du contrôle des génériques sur le marché européen.

Le 14^e programme régulier de surveillance du marché des médicaments PRM/PDC au sein de l'UE/EEE a été réalisé. Environ 1 350 contrôles de produits (nombre comparable à celui à l'année précédente) étaient inscrits au programme 2018. Les rapports d'essais 2018 provenaient de 29 OMCL différents et 11 % des produits contrôlés étaient des produits pour usage vétérinaire.

Des défauts de nature réglementaire ont été identifiés pour environ 2 % des échantillons testés. Il s'agissait principalement de méthodes d'essai insuffisamment détaillées ou de problèmes liés à l'étiquetage. Dans 2,5 % des cas, un ou plusieurs résultats hors spécifications ont été signalés.

En janvier 2019, la base de données associée aux études PRM/PDC, créée en 2007 pour enregistrer les activités de planification, d'échantillonnage et de communication des résultats menées au sein du réseau OMCL dans le cadre du programme de surveillance après mise sur le marché des produits PRM/PDC, comptait environ 10 600 enregistrements, auxquels avaient contribué 36 OMCL.

Libération officielle des lots par les autorités de contrôle, produits biologiques à usage humain

Le réseau OCABR (pour « *Official Control Authority Batch Release* », libération officielle des lots par les autorités de contrôle) pour les produits biologiques à usage humain assure l'application harmonisée de l'article 114 de la Directive européenne 2001/83/CE, qui institue un contrôle officiel de libération des lots, pour les vaccins et les produits dérivés du sang et du plasma humains, et rend obligatoire la reconnaissance mutuelle de ces contrôles. Les activités du réseau créent les conditions nécessaires à cette reconnaissance. Les OMCL procèdent à un examen de la qualité de chaque lot par des contrôles expérimentaux et des évaluations des protocoles. En 2018, les OMCL ont évalué plus de 10 000 lots finaux et examiné près de 12 000 mélanges de plasma pour vérifier leur innocuité, confirmant ainsi de façon indépendante la qualité des produits avant qu'ils ne parviennent aux patients.

Lors de l'assemblée annuelle de Sarajevo, les sessions OCABR ont réuni près de 80 participants, qui ont profité de l'occasion pour partager leur expertise dans le but



d'optimiser les ressources et de résoudre les problèmes communs. Les 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 pour enfants. Une session a également été organisée entre l'ensemble du réseau OCABR et des représentants des fabricants afin d'élaborer des stratégies pour faire face aux changements qui pourraient résulter du retrait du Royaume-Uni de l'UE, en vue de garantir la disponibilité de ces médicaments importants pendant la période transitoire.

En 2018 sont entrés en vigueur plusieurs *guidelines* pour les vaccins (2 nouveaux et 10 révisés), ainsi que la révision de la procédure administrative de l'UE relative à l'OCABR et plusieurs *guidelines* internes au réseau. Le Comité consultatif de l'OCABR, de même que le groupe de rédaction pour les vaccins, s'est réuni deux fois au cours de l'année pour

faire avancer les travaux du réseau OCABR entre deux réunions 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 concernés.

Libération officielle des lots par les autorités de contrôle, médicaments immunologiques vétérinaires

Un sous-ensemble d'OMCL spécialisés et d'autorités compétentes nationales se consacre au contrôle indépendant des médicaments immunologiques vétérinaires (MIV), selon les articles 81 et 82 de la Directive 2001/82/CE, telle qu'amendée.

Lors de l'assemblée annuelle des OMCL, 26 participants représentant 18 États membres ont pris part à la session consacrée au *Veterinary Batch Release Network* (VBRN, réseau d'activité spécifique du réseau général

des OMCL). Le réseau VBRN a confirmé ses priorités en matière de contrôle selon une approche fondée sur le risque et quatre OMCL ont contribué à la première étape d'une phase pilote visant à mieux coordonner les activités de surveillance après mise sur le marché, notamment des MIV qui ne sont pas retenus pour la procédure OCABR. En prévision de l'évolution du contrôle du vaccin antirabique inactivé vers une application du principe des 3R, les OMCL ont examiné les bonnes pratiques en matière de transfert de méthodes. En outre, les possibles conditions suite au retrait du Royaume-Uni de l'UE ont été analysées afin que des mesures appropriées puissent être prises pour assurer la libération des lots.

Le Comité consultatif du VBRN s'est réuni deux fois au cours de l'année pour avancer sur des questions importantes. Les mises à jour de quatre procédures internes ont été adoptées.

ACTIVITÉS ANTIFALSIFICATION

Lutter contre la criminalité 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), 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 efforts déployés avaient pour objectif d'encourager les autorités et les gouvernements à signer et à ratifier la Convention. 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 1^{er} janvier 2016, après avoir été ratifiée par un cinquième État, la Guinée.

Quelques faits

Fin 2018, la Convention avait été ratifiée par 15 pays et signée par 13 autres. Le Comité des Parties, qui s'est réuni pour la première fois en décembre 2018, jouera un rôle important dans la supervision de la mise en application du texte par les États signataires. Les experts siégeant au sein du CD-P-PH (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50), 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.

La promotion de la Convention MEDICRIME va de pair avec les activités développées par l'EDQM et par ses experts pour la mise en application du texte et des outils qu'il 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).



Les activités antifalsification en 2018

- ▶ ratification de la Convention MEDICRIME par un 15^e État
- ▶ première réunion du Comité des Parties
- ▶ troisième atelier MEDICRIME, à Londres (Royaume-Uni)

Crédit photo: FDA américaine

En mars 2018, le troisième atelier MEDICRIME destiné aux inspecteurs BPF-BPD (bonnes pratiques de fabrication et de distribution) et aux inspecteurs de pharmacies s'est déroulé à Londres (Royaume-Uni). Coorganisé par l'EDQM et par l'Agence britannique du médicament MHRA, cet atelier technique a réuni 12 inspecteurs, originaires des Pays-Bas, de Belgique, de France, d'Irlande et du Royaume-Uni.

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 2018, l'EDQM a continué, en menant des évaluations de conformité, de s'assurer que les systèmes nationaux et de l'Organisation européenne de contrôle des médicaments (EMVO) étaient développés conformément aux dispositions sur l'identifiant unique du Règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission, qui complète la Directive 2011/62/UE, « Médicaments falsifiés ». Cette initiative permettra aux États membres de jouer pleinement leur rôle de superviseurs des systèmes de traçabilité.

KNOW-X

HOME SIGN IN

Welcome to Know-X Database

The know-X database is a tool that:

- assists officials by expanding their knowledge and awareness of the problem of falsified medicines
- provides a basis for the exchange of information
- highlights and encourages collaboration between health and law enforcement authorities
- fosters the sharing of analytical information on the testing of falsified and other illegal medicines within the Network of OMCLs.

The database contains details on cases of falsified medical products, technical information on the testing performed, the authorities involved and what actions were taken. The information provided is gathered from various sources (e.g. OMCLs, Health Authorities, regulatory agencies, medical product surveillance authorities, customs and police), and it is intended to provide governments with decision aids for the management and prevention of specific risks.

The EDQM has put in place certain criteria for access to the database. Access can be requested by officials working for:

- a competent health or law enforcement authority in a Council of Europe member state or in a state party to the MEDICRIME Convention that is directly involved in fighting falsified medical products and similar crimes, or
- a member of the European OMCL Network that does not belong to the core testing group.

If you would like more information on this database, please contact the EDQM at knows@edqm.eu.

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. 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 aide le groupe de travail des OMCL sur les médicaments falsifiés à tenir la base de données à jour, et participe également à sa promotion et à la formation des utilisateurs. Une nouvelle version de Know-X a été lancée en juillet 2018 (voir également « Réseau des laboratoires officiels de contrôle des médicaments », page 23). Un webinaire de présentation de ses nouvelles

fonctionnalités, organisé en décembre, a été suivi par plus de 60 représentants des autorités de santé, des services répressifs, des douanes et des OMCL.

Depuis 2007, l'EDQM a organisé ou participé à 22 formations et à six conférences. Au total, 514 participants de 62 pays (principalement européens, mais aussi du reste du monde⁶) ont suivi ces programmes sur les produits médicaux falsifiés.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Dans un but de sensibilisation à la Convention MEDICRIME, des représentants de l'EDQM ont régulièrement participé, tout au long de l'année 2018, aux réunions du *Working Group of Enforcement Officers* du HMA (HMA-WGEO), ainsi qu'à différentes conférences.

⁶ Vue d'ensemble des activités liées à MEDICRIME (en anglais uniquement) : <https://go.edqm.eu/MDCRacts16>

PRODUITS ET SUIVI PHARMACEUTIQUES

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

Les activités dans ce domaine sont conduites par le CD-P-PH et 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 50).

Quelques faits

En 2018, l'élaboration du projet de résolution du Conseil de l'Europe pour la promotion et la mise en œuvre du suivi pharmaceutique en Europe a bien avancé. Ce texte 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.

Le guide sur les bonnes pratiques en matière de préparation de doses automatisée (PDA) (*Guidelines on best practices for Automated Dose Dispensing [ADD]*)⁷ a été publié à la suite d'une enquête publique menée auprès des parties intéressées (autorités et professionnels de santé, notamment). Il recommande des normes et approches en matière de réglementation des systèmes de PDA en Europe et de soutien aux prestataires du domaine et aux autorités nationales, qui veillent à garantir la qualité constante des services de PDA.

Le CD-P-PH/PHO a publié ses recommandations annuelles sur la classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance (sur ou sans prescription). Elles s'adressent aux autorités de santé et à l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement des médicaments et contribuent 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 Melclass⁸, qui

⁸ La base de données Melclass est accessible à cette adresse : <https://melclass.edqm.eu/>

contient des informations sur la classification des médicaments et leurs conditions de délivrance.

Le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe a adopté une version révisée de la Résolution CM/Res(2018)1 sur la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance. Ce texte, qui remplace la Résolution AP(2007)1, continuera de jouer un rôle de premier plan pour permettre des conditions de délivrance sûres et uniformes des médicaments à usage humain dans toute l'Europe.



Les produits et suivi pharmaceutiques en 2018

- ▶ publication du **guide sur les bonnes pratiques en matière de préparation de doses automatisée (PDA)**
- ▶ publication des **recommandations annuelles sur la classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance (sur ou sans prescription)**
- ▶ mise à jour de la **base de données Melclass**
- ▶ révision de la **classification des médicaments contenant des substances actives anti-inflammatoires et antirhumatismales.**

⁷ Les publications de l'EDQM sont accessibles à cette adresse : <https://register.edqm.eu/freepub>



- *Guide sur les bonnes pratiques en matière de préparation de doses automatisée (2018)*

Member State	Classification Status
Armenia (AM)	Not subject to prescription
Austria (AT)	Not subject to prescription
Belgium (BE)	Not authorized
Croatia (HR)	Not subject to prescription
France (FR)	Not authorized
Germany (DE)	OTC - Exemption
Hungary (HU)	Not subject to prescription
Ireland (IE)	OTC - Exemption
Italy (IT)	OTC - Exemption
Latvia (LV)	Not subject to prescription
Lithuania (LT)	Not subject to prescription
Netherlands (NL)	Not authorized
Poland (PL)	OTC - Exemption
Portugal (PT)	Not authorized
Romania (RO)	Not subject to prescription
Slovakia (SK)	Not subject to prescription
Spain (ES)	Not subject to prescription
Sweden (SE)	OTC
Netherlands (CH)	Not authorized
The Former Yugoslav Republic of Macedonia (MK)	Not subject to prescription
United Kingdom (UK)	Not subject to prescription

- *Substances actives anti-inflammatoires et antirhumatismales dans Melclass (2018)*

PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

La révision de la classification des médicaments contenant des substances actives anti-inflammatoires et antirhumatismales a été publiée sur le site web de l'EDQM.

La base de données Melclass a été régulièrement mise à jour en 2018 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. La base Melclass contient également des informations sur la classification et sur les conditions de délivrance en vigueur au niveau national.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Plusieurs échanges ont eu lieu, en 2018, 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.

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 a été présentée lors du 23^e congrès de l'EAHP, à Göteborg (Suède), pour en promouvoir la mise en application et l'utilisation.

Un atelier sur le développement d'indicateurs qualité dans le domaine de l'utilisation sûre et appropriée des médicaments a été organisé à l'occasion du 47^e symposium de la Société européenne de pharmacie clinique, à Belfast (Royaume-Uni). Les conclusions du projet de l'EDQM sur les indicateurs de qualité du suivi pharmaceutique y ont été présentées.



Le formulaire pédiatrique européen en 2018

- ▶ **publication des premiers textes pour enquête publique sur une nouvelle plateforme en ligne**
- ▶ **inscription de 10 monographies au programme de travail**
- ▶ **lancement officiel prévu après adoption des deux formulations pilotes**

Une fois définis, en 2015, des critères appropriés pour l'évaluation et l'inclusion des formulations dans le formulaire pédiatrique européen, un groupe de travail dédié (composé d'experts issus de pharmacies hospitalières, d'universités et des autorités nationales de 14 pays) a été formé sous l'égide de la Commission européenne de Pharmacopée afin de préparer le contenu du formulaire. Au vu de la charge anticipée, il a dû commencer par définir ses priorités de travail – tâche désormais presque terminée.

En octobre 2018, l'EDQM a publié les premiers textes pour enquête publique sur une nouvelle plateforme en ligne. Toutes les parties intéressées ont été invitées à commenter, avant fin janvier 2019, deux textes généraux présentant le formulaire et ses principes généraux et les deux premières monographies pilotes (*Solution orale d'hydrochlorothiazide 0,5 mg/mL* et *Solution orale de sotalol 20 mg/mL*).

Fin 2018, dix monographies étaient inscrites au programme de travail. Le formulaire en ligne sera lancé officiellement après adoption des deux formulations pilotes et s'étoffera à mesure que les travaux progresseront.

FORMULAIRE PÉDIATRIQUE EUROPÉEN

Le CD-P-PH et la Commission européenne de Pharmacopée ont poursuivi leur programme d'élaboration d'un formulaire pédiatrique européen. En raison du peu de médicaments pédiatriques autorisés et de dosages adaptés aux enfants, les préparations extemporanées jouent encore un rôle important. Le projet de formulaire pédiatrique européen vise à accroître la disponibilité des formulations extemporanées de qualité adéquate en Europe.

Le Formulaire pédiatrique européen sera 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. L'objectif est de permettre aux pharmaciens et aux médecins d'accéder à des formulations spécifiques de qualité adéquate, permettant la préparation de médicaments lorsqu'aucun produit adapté et autorisé n'est disponible sur le marché. Le Formulaire pédiatrique européen vient à l'appui des efforts déployés dans les législations internationale et européenne pour augmenter le nombre de médicaments pédiatriques autorisés.



SOINS DE SANTÉ

En 2018, l'EDQM a poursuivi ses travaux en faveur de la protection de la santé publique en Europe, en proposant des normes d'éthique, d'innocuité et de qualité fiables pour la transfusion sanguine (collecte, préparation, conservation, distribution et bon usage des composants sanguins), ainsi que pour la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.

Elle a, en outre, continué à travailler à établir des normes dans le domaine des matériaux pour contact alimentaire, à améliorer les normes existant à ce sujet, ainsi qu'à coordonner des études de surveillance du marché et des essais d'aptitude dans le domaine du contrôle qualité des cosmétiques.

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, 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 CD-P-TS (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50) est le comité responsable des activités liées à la transfusion sanguine à l'EDQM. Il élabore des orientations et formule des recommandations, assisté de ses organes subordonnés. Il est composé d'experts de renommée internationale, issus des États membres du Conseil de l'Europe, des pays observateurs, de la Commission européenne, de l'OMS, de la FDA américaine et du Comité de Bioéthique (DH-BIO) du Conseil de l'Europe.

Quelques faits et chiffres



L'EDQM a continué de mener le programme d'essais d'aptitude pour le sang (B-PTS) et le programme de management de la qualité dans le domaine du sang (B-QM). Ces programmes sont destinés à aider les établissements du sang (ES) à mettre en application la législation en vigueur dans l'UE, le Guide Sang et les Lignes directrices de bonnes pratiques. Ils bénéficient tous deux du soutien financier de la Commission européenne depuis 2010.

Techniques d'amplification génique

B-PTS037 NAT VHB, VHC, VIH

Serology

B-PTS038 anti-VHC
B-PTS039 anti-VIH/p24
B-PTS040 anti-Tréponème
B-PTS041 HBsAg/anti-HBc

Immunohématologie

B-PTS042 ABO, Rhésus, Kell, phénotypage étendu et anticorps irréguliers

► Etudes B-PTS réalisées en 2018

Les activités de transfusion sanguine en 2018

- ▶ poursuite du programme B-PTS : 6 études effectuées
- ▶ programme B-QM : 3 visites mutuelles conjointes (B-VMC) et 1 visite de formation (B-VF) réalisées
- ▶ lignes directrices de bonnes pratiques : **nouvel instrument juridique** que les États membres de l'UE et de l'EEE devaient faire entrer en vigueur au plus tard le 15 février 2018

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

L'évaluation externe des capacités de contrôle des ES européens s'est poursuivie en 2018, avec l'organisation de PTS⁹ : six essais ont été organisés, avec la participation moyenne de 68 laboratoires par essai.

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

Ce programme¹⁰ fournit aux ES européens des outils leur permettant de développer, de mettre en œuvre et d'améliorer leurs systèmes de management de la qualité (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 minimales » européennes, 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 minimales » européennes¹¹, rédaction d'un rapport et suivi des actions correctives et préventives.

En 2018, trois B-VMC et une B-VF ont été menées.

9 <https://go.edqm.eu/BPTSfr>

10 <https://go.edqm.eu/BMQ>

11 Normes minimales : législation de l'UE sur le sang, Lignes directrices de bonnes pratiques et Guide Sang, auxquelles s'ajoutent éventuellement des normes appliquées au sein de l'ES considéré (normes ISO et BPF, par exemple).

Les actes de la conférence « *Sharing best practices: quality risk management, change control, validation and qualification in BEs* » (2017), notamment les recommandations qui y ont été formulées, ont été publiés en 2018.

La première formation sur la maîtrise statistique des procédés (MSP) pour les ES a été organisée en 2018 pour donner aux ES et aux inspecteurs un aperçu du domaine. La mise en œuvre de la MSP dans les ES est exigée par la législation de l'UE et par les Lignes directrices de bonnes pratiques.

Orientations et politiques générales

Lignes directrices de bonnes pratiques

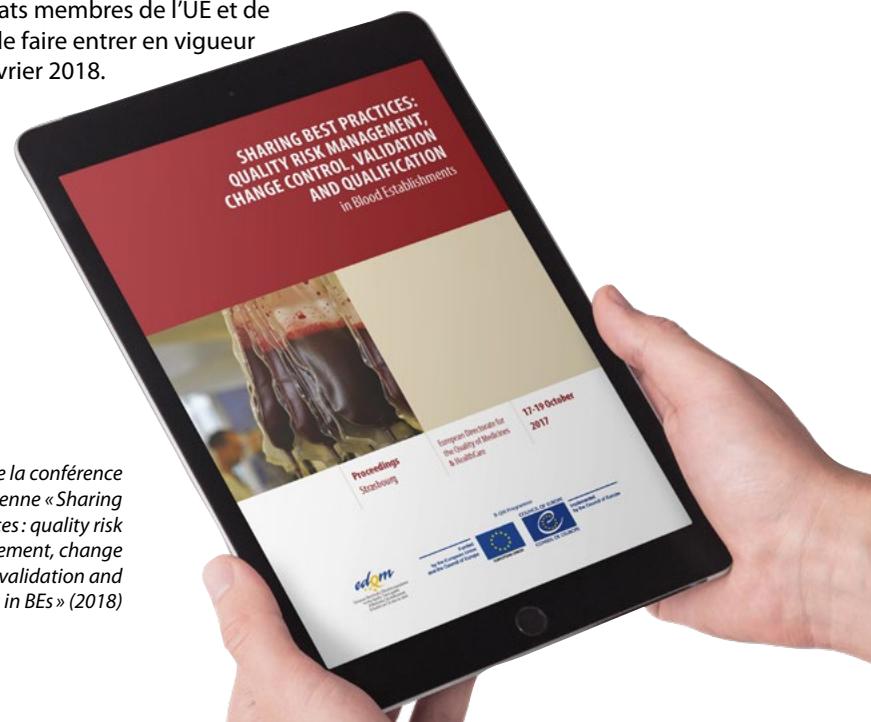
La Commission européenne a repris, dans sa Directive (UE) 2016/1214, les Lignes directrices de bonnes pratiques publiées dans la 19^e édition du Guide Sang. Ces dernières constituent donc un nouvel instrument juridique, que les États membres de l'UE et de l'EEE étaient tenus de faire entrer en vigueur au plus tard le 15 février 2018.

- ▶ Actes de la conférence européenne « *Sharing best practices: quality risk management, change control, validation and qualification in BEs* » (2018)

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)3¹², un groupe de travail dédié est responsable du recueil continu de données sur l'incidence et la prévalence des infections sexuellement transmissibles qui pourraient nuire à l'innocuité des transfusions. Les politiques d'ajournement des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes différant selon les États membres, le groupe de travail cartographie actuellement ces politiques de manière à mettre en évidence le manque d'harmonisation dans ce domaine.

12 Disponible sur le site web de l'EDQM : <https://go.edqm.eu/TSrec>





PUBLICATIONS, BASES DE DONNÉES ET SITE INTERNET

Le Groupe de Travail GTS, chargé de revoir le guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de la qualité des composants sanguins (« Guide Sang ») et d'y refléter les avancées scientifiques et les évolutions réglementaires, a activement travaillé à l'élaboration de sa 20^e édition¹³, à paraître en 2020.

La base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares (l'outil qui aide les ES dans leurs recherches d'unités de sang de phénotypes rares) est pleinement opérationnelle depuis janvier 2016. 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.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Coopération avec la Commission européenne

2018 a été une année de collaboration intense et fructueuse avec la Commission européenne, avec notamment l'analyse des réactions et événements indésirables graves de l'UE concernant les composants sanguins, et la poursuite de la contribution de l'EDQM à la consultation publique sur l'évaluation de la législation de l'UE en matière de sang.

L'année a été marquée par la signature, avec la Commission européenne, d'un nouvel accord de subvention, en vertu duquel seront menés ou poursuivis de nombreux nouveaux projets ou programmes déjà en cours.

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

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)

Dans le cadre de la révision du guide PIC/S sur les BPF pour les ES (*PIC/S GMP Guide for Blood Establishments*), l'EDQM a été invitée à se joindre au groupe de rédaction chargé de réviser le document. Aux fins d'harmonisation internationale, les Lignes directrices de bonnes pratiques seront, 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 plusieurs de ses groupes de travail : le Comité de réglementation sur la déontologie et le groupe de travail sur le management de la qualité. Elle a, en outre, participé au congrès annuel de la SITS qui s'est tenu à Toronto (Canada), en juin 2018.

¹³ Les publications de l'EDQM sont accessibles à cette adresse : <https://register.edqm.eu/freepub>

TRANSPLANTATION D'ORGANES/TISSUS ET CELLULES DESTINÉS À DES APPLICATIONS CHEZ L'HOMME

Promotion des normes d'éthique, d'innocuité et de qualité

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. Le CD-P-TO est composé d'experts de renommée internationale, issus des États membres du Conseil de l'Europe, de pays observateurs, de la Commission européenne, de l'OMS, de plusieurs organisations professionnelles et du Comité de bioéthique (DH-BIO) du Conseil de l'Europe.

Quelques faits et chiffres

La transplantation est une thérapie reconnue qui sauve des vies. Cependant, la demande d'organes n'est pas satisfaite, et cette pénurie



► Actes du 2^e atelier sur la criminalité liée à la transplantation, destiné aux points de contact nationaux (2018)

peut inciter les patients à effectuer des greffes à l'étranger. Après l'intervention, ils reviennent en général dans leur pays d'origine pour y recevoir des soins post-transplantation. L'échange international d'informations sur ces patients facilite la compréhension et l'analyse du phénomène des voyages pour la transplantation, de l'issue à long terme de ces interventions, ainsi que des risques éventuels pour les patients et la santé publique, et l'identification des lieux potentiels de pratiques illicites. C'est pourquoi l'EDQM héberge et gère une base de données internationale sur le voyage pour transplantation, et demande à des points de contact nationaux (PCN) de fournir des informations sur les patients qui ont reçu une greffe rénale à l'étranger. En 2018 s'est déroulé le deuxième exercice de collecte de données remontant à 2016. En outre, les actes du deuxième atelier à l'intention des PCN sur la criminalité liée à la transplantation (Strasbourg, novembre 2017) ont été publiés.



La transplantation d'organes/tissus et cellules destinés à des applications chez l'homme en 2018

- publication de la 7^e édition du **guide sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation**
- publication de **Newsletter Transplant 2018**
- publication d'une **brochure sur le don d'ovocytes**



► Brochure sur le don d'ovocytes (2018)

Le CD-P-TO a publié plusieurs documents de position visant à orienter les décisions politiques des États membres du Conseil de l'Europe et les pratiques cliniques des professionnels de santé. Y sont notamment traités le concept d'échange de reins à l'échelle mondiale, les programmes d'échange de reins en Europe, les pratiques illicites et contraires à l'éthique identifiées dans le domaine des tissus et cellules¹⁴ et l'allogreffe de tissus composites vascularisés¹⁵.

Un article scientifique portant sur l'évolution de l'activité de don d'organes *post-mortem* a

- 14 Disponible à l'adresse: <https://go.edqm.eu/rapportstransplant>
- 15 Thuong M, Petruzzo P, Landin L, *et al.* Vascularized composite allotransplantation – a Council of Europe position paper. *Transpl Int.* Publication électronique: 26 novembre 2018.

été publié, au nom du CD-P-TO, dans la revue scientifique *Transplantation*¹⁶.

Un article scientifique décrivant un projet de coopération internationale piloté par le Conseil de l'Europe dans la région de la mer Noire a été publié, au nom du CD-P-TO, dans la revue scientifique *Transplantation Proceedings*¹⁷.

- 16 Weiss J, Elmer A, Mahillo, B. *et al.* Evolution of Deceased Organ Donation Activity Versus Efficiency Over a 15-year Period: An International Comparison. *Transplantation.* Octobre 2018; 102(10):1768-1778.
- 17 Disponible, en anglais uniquement, sur le site web de l'EDQM: <https://go.edqm.eu/TOBSA> Arredondo E, López-Fraga M, Chatzixiros E, *et al.* Council of Europe Black Sea Area Project: International Cooperation for the Development of Activities Related to Donation and Transplantation of Organs in the Region. *Transplant Proc.* Mars 2018;50(2):374-381.

La 7^e édition du guide sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation (*Guide to the Quality and Safety of Organs for Transplantation*, « Guide Organes ») a été publiée¹⁸. Elle contient des informations actualisées visant à fournir un aperçu des progrès les plus récents dans le domaine aux professionnels concernés par le don d'organes et la transplantation.

Pour garantir la transparence et permettre des analyses comparatives à l'échelle internationale, il est impératif d'assurer le suivi des pratiques en vigueur dans les différents États membres. C'est pourquoi le CD-P-TO publie, depuis 1996, *Newsletter Transplant* – un bulletin annuel qui s'est peu à peu imposé comme source unique d'informations officielles. La coordination de ces travaux est assurée par l'ONT, l'organisation espagnole de transplantation. *Newsletter Transplant* fournit une synthèse des données relatives aux activités de don et de transplantation, à la gestion des listes d'attente, aux refus de prélèvement et aux centres autorisés à pratiquer la transplantation, couvrant près de

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



► Septième édition du guide sur la qualité et la sécurité des organes destinés à la transplantation (2018)

70 pays du monde entier. Dans l'édition 2018, pour la première fois, certaines des données recueillies incluaient le genre des donneurs ainsi que des receveurs d'organes. Cette approche est conforme à l'engagement du CD-P-TO de tenir pleinement compte d'une perspective de genre dans l'exécution de ses tâches et de s'efforcer d'intégrer cette dimension dans tous ses domaines politiques.

En collaboration avec la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), le CD-P-TO a élaboré une brochure intitulée *Donation of oocytes: A guide for women to support informed decisions*, destinée à éclairer la prise de décision des donneuses d'ovocytes potentielles, qui se demandent parfois si le don d'ovocytes est sans danger, quelles en sont les conséquences et, finalement, si elles font le bon choix¹⁹.

L'EDQM apporte tous les ans son soutien à l'organisation de la Journée européenne du don d'organes (EODD). Cette manifestation a plusieurs objectifs : sensibiliser le public, gagner son adhésion à l'idée de don et de transplantation d'organes responsables, éthiques, non commerciaux et professionnels, 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 d'organes et à leurs familles, et de remercier les professionnels de la transplantation. L'EODD 2018 a été coorganisée à Chisinau, en République de Moldova, par *Agenția de Transplant*, la fondation moldave pour le don et la transplantation (voir « Campagnes de sensibilisation », page 49).

¹⁹ Disponible, en anglais uniquement, à l'adresse : <https://go.edqm.eu/oocytesbooklet>

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

Coopération avec la Commission européenne

Dans le cadre de la coopération avec la Commission européenne, l'EDQM a pris en charge l'exercice international annuel de vigilance sur les réactions et événements indésirables graves dans l'UE dans les domaines des tissus et des cellules.

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, ainsi qu'aux principales réunions portant sur des projets financés par l'UE (notamment ARTHIQS, EuroGTP-II, VISTART et GAPP) afin de renforcer la coopération entre les deux institutions et d'éviter la duplication des efforts.

Coopération avec les associations professionnelles

Des associations professionnelles majeures dans le domaine de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules participent aux travaux de l'EDQM, notamment à l'élaboration et à la diffusion de guides techniques et d'informations à destination du grand public.

Des représentants de l'EDQM ont participé à l'élaboration de l'édition 2018 de la Déclaration d'Istanbul contre le trafic d'organes et le tourisme de transplantation.



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. Fin 2018, 32 États membres du Conseil de l'Europe avaient désigné des représentants nationaux auprès du CD-P-COS. 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 au 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 40 OCCL, comprenant des laboratoires de 19 États membres de l'UE, participent actuellement à ses activités, 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.



Les cosmétiques en 2018

- ▶ poursuite des efforts visant à mettre en place une **stratégie commune d'analyse des écrans solaires** pour remplacer les protocoles d'essai sur des êtres humains
- ▶ recueil de données nationales sur les **produits de blanchiment des dents** et transmission aux autorités nationales d'un rapport sur leur conformité
- ▶ PTS sur les **parfums dans les gels douche ou lotions pour le corps** pouvant entraîner des réactions allergiques

Quelques faits

Réseau OCCL

La plupart des écrans solaires commercialisés font mention d'un niveau de protection contre les effets dangereux des rayons UV. Les valeurs de cet indice ou « facteur de protection solaire » (FPS) reposent généralement sur des études conduites sur l'homme. En 2018, les efforts visant à mettre en place une stratégie d'analyse commune dans les laboratoires de contrôle à l'aide de méthodes pouvant remplacer les essais effectués sur des êtres humains ont été poursuivis.

Protection des volontaires sains dans le cadre du contrôle des cosmétiques

Le CD-P-COS a soutenu le lancement d'une enquête auprès des États membres, afin de recueillir des informations sur la protection des volontaires sains dans les études portant sur l'utilisation, la qualité et les effets des cosmétiques. Le sujet sera approfondi en 2019 en vue d'explorer les possibilités d'une position commune des États membres.

Contrôle qualité des cosmétiques : études de surveillance du marché

En réponse à la mise au jour de la composition alarmante de certains cosmétiques, l'EDQM a recueilli, pendant plusieurs années, des données nationales sur la qualité des shampoings pour enfant, des pommades, des produits de maquillage, des lotions et d'autres types de produits. En 2018, un recueil de données sur les produits de blanchiment des dents a également été organisé à l'échelle nationale, et un rapport sur la conformité de ces produits au Règlement européen n° 1223/2009 a été transmis aux autorités nationales.

Programme d'essais d'aptitude

Le programme d'essais d'aptitude (PTS) fait partie intégrante des SMQ des laboratoires d'essai. Plusieurs laboratoires analysent des échantillons identiques afin de vérifier, par exemple, leur capacité à quantifier une substance interdite, et d'assurer la comparabilité des résultats d'essais obtenus en Europe.

La présence de certains parfums, même en petites quantités, dans les gels douche ou lotions pour le corps peut entraîner des réactions allergiques. Ces substances ont fait l'objet d'un essai d'aptitude conclu en 2018. Les laboratoires participants ont principalement procédé par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-SM).

Tatouages et maquillages permanents

Afin de mettre en œuvre les recommandations de la Résolution AP(2008)1 du Conseil de l'Europe, l'EDQM a compilé les exigences relatives à l'innocuité et à la documentation pour les tatouages et les maquillages permanents, dans un rapport finalisé et publié en 2017. En 2018, les travaux sur l'innocuité des tatouages et des maquillages permanents ont été mis à disposition de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) pour lui permettre de formuler des propositions visant à imposer certaines restrictions.

MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE

Le Comité européen sur les matériaux et objets pour contact alimentaire (CD-P-MCA) travaille sur l'innocuité des emballages et conditionnements, des récipients, des ustensiles et autres matériaux et objets pour contact alimentaire. Il définit des mesures harmonisées qui complètent les législations nationales et celle de l'UE.

Les travaux conduits dans ce domaine visent à harmoniser les exigences de qualité et d'innocuité relatives à ces matériaux en Europe, ainsi qu'à développer et à actualiser des méthodes d'essai.

Les guides techniques publiés servent de références aux fabricants, aux évaluateurs sécurité et aux laboratoires de contrôle²⁰.

Quelques faits

Fin 2018, 27 États membres du Conseil de l'Europe avaient désigné des représentants nationaux auprès du CD-P-MCA. 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 pour contact alimentaire imprimés.

Tout au long de l'année 2018, les experts nationaux ont poursuivi la revue des résolutions et documents techniques élaborés dans le passé ; l'Agence autrichienne de santé et de sécurité des aliments (AGES) et l'Institut national tchèque de santé publique (NIPH) ont tous deux accueilli des réunions d'experts

portant sur la mise à jour des dispositions relatives au papier et au carton.

Les matériaux pour contact alimentaire fabriqués à partir de métaux et d'alliages ont fait l'objet d'un guide pratique à destination des fabricants et des autorités réglementaires, publié pour la première fois en 2013. Des experts issus d'Autorités compétentes, de laboratoires de contrôle officiels et privés et de l'industrie ont proposé des amendements pour la deuxième édition du guide (en préparation).

L'EDQM, les autorités nationales et le groupe scientifique sur les matériaux en contact avec les aliments coordonné par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) se sont associés pour définir un programme de travail commun portant sur l'innocuité des vernis utilisés dans des emballages alimentaires, tels que les cannettes. Ces travaux devraient être finalisés en 2019.

COMMUNICATION AVEC LES PARTENAIRES ET PARTIES INTÉRESSÉES

La Commission européenne, le CCR et l'EFSA participent aux réunions des comités directeurs et de leurs groupes de travail subordonnés. Des échanges d'informations sur la surveillance du marché sont 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 d'un grand nombre de produits à la réglementation européenne sur les cosmétiques.

Les matériaux pour contact alimentaire en 2018

- ▶ désignation de représentants nationaux de 27 États membres auprès du CD-P-MCA
- ▶ préparation de la 2^e édition du guide sur les métaux et alliages
- ▶ définition, avec les **principaux partenaires**, d'un programme de travail visant à assurer l'**innocuité des vernis** utilisés dans des emballages alimentaires tels que les **cannettes**



²⁰ Les publications de l'EDQM sont accessibles à cette adresse : <https://register.edqm.eu/freepub>



SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

Les investissements dans le SMQ de l'EDQM sont restés une priorité en 2018, tout particulièrement en ce qui concerne les étalons de référence de la Ph. Eur. Ces efforts ont été fructueux, puisque les audits menés à l'EDQM par les organismes de certification et d'accréditation officiels se sont déroulés avec succès.

Le champ d'application de la certification ISO 9001 délivrée à l'EDQM a été étendu à l'établissement, à la fabrication, au stockage, à la distribution et au monitoring des étalons de référence de la Ph. Eur.

Le champ d'application de l'accréditation ISO/CEI 17025 a également été étendu en 2018 et inclut à présent la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire quantitative (qRMN). La nouvelle accréditation portant sur la RMN, attribuée par BELAC (l'organisme belge d'accréditation), atteste de la capacité du Laboratoire de l'EDQM à produire des résultats d'analyse présentant une exactitude et une validité technique accrues pour les étalons de référence de la Ph. Eur.

L'EDQM s'est engagée non seulement à maintenir, mais également à améliorer continuellement ses standards qualité dans l'ensemble de ses activités. Les clients et partenaires de l'EDQM sont ainsi assurés de la qualité constante des biens et services fournis.

2018, UNE ANNÉE RICHE EN MANIFESTATIONS ET RÉUNIONS

SITE SECONDAIRE

Le 11 juin, M^{me} Gabriella Battaini-Dragoni, Secrétaire Générale adjointe du Conseil de l'Europe, et Monsieur l'Ambassadeur Jean-Baptiste Mattei, Représentant Permanent de la France auprès du Conseil de l'Europe, ont posé la première pierre du site secondaire de l'EDQM, en présence de nombreux dignitaires locaux clés et de Représentants Permanents auprès du Conseil de l'Europe. Situé à Metz (France), 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.

Il sera primordial pour garantir la durabilité et la continuité de l'approvisionnement, particulièrement en cas de problèmes sur le site principal de Strasbourg.

Le nouveau bâtiment sera divisé en trois zones principales : la première sera réservée aux opérations logistiques (stockage, préparation et distribution des étalons de référence) ; la seconde, à l'informatique et à l'accompagnement pharmaceutique et la troisième, au dernier étage, aux opérations techniques. Il sera opérationnel au cours du premier semestre 2020.

SYMPOSIUMS ET ATELIERS – RÉUNIONS THÉMATIQUES

Symposium IPC-EDQM sur les normes applicables aux médicaments et les mises à jour réglementaires (26-27 avril, Mumbai)

En avril, l'EDQM a collaboré avec la Commission indienne de Pharmacopée (IPC) pour organiser un symposium sur le contrôle qualité des médicaments dans le contexte de la législation pharmaceutique et des exigences réglementaires en vigueur en Europe et en Inde.

Le programme des deux jours de symposium comprenait une vue d'ensemble des rôles de l'EDQM/la Ph. Eur. et de l'IPC dans le contrôle qualité des médicaments et dans les activités d'harmonisation, des conseils pratiques sur l'utilisation et sur l'interprétation des monographies et des chapitres généraux de la Ph. Eur., et une présentation des politiques et processus utilisés pour établir les étalons de référence. La procédure de Certification et le programme d'inspections ont également été couverts.

L'EDQM a grandement apprécié le soutien de l'IPC et des autorités indiennes et leur engagement à partager savoir-faire et expertise scientifiques dans le but de protéger la santé publique dans le monde entier.

► M^{me} Gabriella Battaini-Dragoni, Secrétaire Générale adjointe du Conseil de l'Europe, lors de la cérémonie de pose de la première pierre du site secondaire de l'EDQM, à Metz (France)





► *Intervenants au symposium IPC-EDQM de Mumbai (Inde)*

Atelier commun Ph. Eur.-ChP sur les nouveautés dans le domaine des excipients en Chine (18 septembre, Strasbourg)

En septembre, l'EDQM et la Pharmacopée de la République populaire de Chine (ChP) ont coorganisé un atelier sur les nouvelles réglementations chinoises sur les excipients et sur leurs conséquences pour le secteur pharmaceutique en Europe. Figurait au programme une présentation des procédures d'établissement, d'évaluation et d'approbation des étalons d'excipients pharmaceutiques par la ChP. Les exigences techniques et relatives au management du risque concernant les excipients et les méthodes de contrôle qualité ont également été détaillées.

L'atelier a été diffusé sur internet et un outil de questions-réponses en ligne a été déployé

pour rassembler les questions, permettant aux participants à distance d'interagir directement avec les intervenants et d'obtenir des réponses à leurs questions.

FORMATIONS

En mai, pendant la présidence croate du Conseil de l'Europe, l'EDQM a organisé à Zagreb (Croatie) une formation sur la Ph. Eur., qui a principalement porté sur la réglementation européenne des médicaments, les étalons de référence, la procédure de Certification et son programme d'inspections. Cette manifestation a revêtu une signification toute particulière, car elle a marqué la première présidence croate du Comité des Ministres et 20 années de collaboration entre la Croatie et l'EDQM/Ph. Eur.

L'EDQM a grandement apprécié le soutien et la participation active du ministère croate de la Santé, de son Agence des médicaments et des dispositifs médicaux (HALMED) et de la Pharmacopée croate. La manifestation a remporté un franc succès et a rassemblé plus de 140 participants. Toutes les présentations sont téléchargeables sur le site web de l'EDQM²¹.

L'EDQM a également organisé deux formations sur CombiStats™, le programme informatique qu'elle a développé pour l'évaluation statistique des titrages biologiques par dilution tels que définis dans le chapitre 5.3 de la Ph. Eur. Les deux sessions comportaient une mise en pratique permettant aux participants d'appliquer certains concepts exposés pendant la formation.

WEBINAIRES

Les webinaires permettent à l'EDQM d'accroître l'impact et la portée de ses activités et de communiquer avec ses partenaires. La voix de l'EDQM et ses objectifs en matière de santé publique sont ainsi diffusés dans le monde entier. En 2018, l'EDQM a organisé de nombreux webinaires gratuits sur différents aspects de la procédure de Certification.

21 Supports de formation disponibles à cette adresse: www.go.edqm.eu/pheurformation

Le premier a couvert les 10 déficiences principales observées lors de l'évaluation des nouveaux dossiers de demandes de certificats de conformité (CEP), dans le but d'aider les demandeurs à comprendre et à se familiariser avec les exigences relatives aux demandes de CEP et à améliorer la qualité de leurs dossiers pour faciliter l'octroi des CEP et éviter les retards.

Suite à la publication de la version révisée du guide de l'EDQM relatif aux exigences applicables en matière de révision/ renouvellement des CEP, un deuxième webinaire a été organisé, en septembre, pour en présenter le contenu et les modifications relatives à l'acceptabilité et à la classification de certaines révisions. Y ont également été abordés le processus de révision et les documents justificatifs requis.

En novembre, un webinaire sur la lecture des CEP a été organisé, qui a permis aux participants de mieux comprendre le contenu des CEP. Y ont été couverts l'objet et le champ d'application des CEP et la manière d'interpréter les informations figurant dans chaque type de CEP.

Au total, plus de 2 300 participants se sont connectés à ces webinar, toujours suivis d'une séance de questions-réponses en direct, pour leur permettre de soulever des questions spécifiques sur les sujets abordés pendant les présentations. L'enregistrement de chaque webinaire a été publié sur le site web de l'EDQM pour consultation ultérieure²².

²² Supports de formation disponibles aux adresses suivantes : www.go.edqm.eu/pheurformation et www.go.edqm.eu/CEPformation



► Le stand de l'EDQM au salon CPhI, à New Delhi (Inde)

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

En 2018, l'EDQM a participé à trois salons pharmaceutiques – CPhI China (Shanghai), CPhI Worldwide (Francfort) et CPhI India (Mumbai). Ces salons réunissent tout les secteurs de l'industrie chimique et pharmaceutique, et offrent à l'EDQM un moyen très rentable et efficace de rencontrer clients et prospects et de se tenir informée des nouvelles tendances dans l'industrie. L'EDQM a, en outre, 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.

La 18^e édition de l'*International Conference of Drug Regulatory Authorities* (ICDRA), qui vise à promouvoir l'échange d'informations entre les autorités de réglementation des médicaments et le développement d'approches collaboratives sur des questions d'intérêt commun, s'est tenue à Dublin (Irlande), en septembre 2018. Bisannuelle, cette conférence était coorganisée par l'Autorité irlandaise de réglementation des produits de santé (HPRA) et par l'OMS, et cofinancée par l'EDQM. L'EDQM a fait plusieurs présentations sur des questions relatives aux substances actives, p. ex. les inspections conduites selon une

approche d'analyse du risque et les possibilités de partage des travaux, la réglementation des biosimilaires et les médicaments de thérapie innovante.

CAMPAGNES DE SENSIBILISATION

Transplantation d'organes, de tissus et de cellules

Célébrée le 13 octobre, la 19^e édition de la Journée européenne du don d'organes et de la greffe (EODD) a été coorganisée par *Agenția de Transplant*, la fondation moldave pour le don et la transplantation, à Chisinau (République de Moldova). 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.

Figurant parmi les grandes réussites de la médecine moderne, la transplantation d'organes, de tissus et de cellules est, dans la plupart des cas, le seul traitement susceptible de sauver la vie des patients souffrant d'une défaillance organique terminale. Tous les ans, l'EODD est l'occasion d'informer le grand public sur le don et la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.

Transfusion sanguine

Deux collectes de 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.

► Dix-neuvième édition de la Journée européenne du don d'organes et de la greffe, à Chisinau (République de Moldova)



LISTE DES COMITÉS COORDONNÉS PAR L'EDQM

LA COMMISSION EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE

La Commission a été créée en 1964 en application de la *Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne*. Elle est composée de 39 membres (38 États membres et l'UE), tous signataires de la Convention. La participation de 30 observateurs du monde entier témoigne 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, 61 groupes d'experts et groupes de travail, mis en place par la Commission, mènent à bien les travaux de la Ph. Eur. La révision régulière des 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 BSP 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 pour l'utilisation des animaux à des fins expérimentales. Ces activités sont supervisées par le Comité directeur du BSP, qui réunit les présidents des Groupes d'Experts 6 (substances biologiques et biotechnologiques), 6B (sang humain et produits du sang), 15 (vaccins et sérums pour usage humain) et 15V (vaccins et sérums pour usage vétérinaire) de la Ph. Eur., ainsi que des experts et des délégués cooptés de la Commission européenne, de l'EMA, du BWP, de l'IWP et de l'OMS, aux côtés de la Directrice de l'EDQM.



COMITÉS CONSULTATIFS DU GEON

Le rôle du réseau OMCL est de s'assurer de la qualité constante des médicaments disponibles sur les différents marchés nationaux – mission facilitée par la reconnaissance mutuelle, entre États membres, des résultats des procédures de contrôle qualité des médicaments. 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 et le trafic de médicaments. Elles sont préparées et suivies par le Comité consultatif du GEON.
- ▶ Les activités restreintes aux pays de l'UE et de l'EEE, qui concernent les produits autorisés selon la procédure centralisée (CAP), les produits autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée (PRM/PDC) et la procédure de libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR) en vigueur pour les produits biologiques (pour usage humain et vétérinaire). La Suisse et Israël (uniquement pour les vaccins pour usage humain) participent également à cette dernière activité. Pour les activités CAP et OCABR, des comités consultatifs veillent, entre deux réunions annuelles, à la continuité du fonctionnement de chacun des réseaux spécifiques.

CERTIFICATION DE CONFORMITÉ AUX MONOGRAPHIES DE LA PH. EUR., COMITÉ DIRECTEUR

Un réseau d'environ 100 évaluateurs et 30 inspecteurs nationaux participe aux travaux liés à l'évaluation des dossiers « Qualité » des substances actives et à l'inspection des sites de fabrication. 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 des autorités d'enregistrement et des corps d'inspection, de la Commission européenne, de l'EMA et de certains de ses groupes de travail, aux côtés du Président de la Commission européenne de Pharmacopée et de la Directrice de l'EDQM. Il prend des décisions de politique générale, examine et commente les questions soulevées par les CTC, adopte des orientations et le programme d'inspections, 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 soutenu par plusieurs comités subordonnés, notamment le Groupe de Travail *ad hoc* chargé de l'élaboration du guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES

Le CD-P-TO travaille à l'élaboration et la promotion du principe de non-commercialisation du don d'organes, de tissus ou de cellules, au renforcement des mesures de lutte contre le trafic de substances d'origine humaine et à l'élaboration de normes exigeantes en matière d'éthique, de qualité et d'innocuité dans le domaine de la transplantation. Il est soutenu par plusieurs comités subordonnés, notamment les Groupes de Travail *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 cellules et tissus destinés à des applications chez l'homme.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LES PRODUITS ET LES SOINS PHARMACEUTIQUES

Le CD-P-PH est responsable des activités menées dans le domaine de la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance, de la pratique et du suivi pharmaceutiques et de la lutte contre la falsification des produits médicaux et les infractions similaires. Il est soutenu par trois comités subordonnés : le CD-P-PH/PHO, le CD-P-PH/PC et le 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. Composé de représentants des ministères nationaux de la Santé, 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 entre États membres et pays tiers observateurs.

COMITÉ EUROPÉEN SUR LES MATÉRIAUX ET OBJETS POUR CONTACT ALIMENTAIRE (CD-P-MCA)

Le CD-P-MCA a été fondé début 2018. Composé de représentants des ministères nationaux de la Santé, 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 servent de référence aux fabricants et autres acteurs de la chaîne de distribution, aux évaluateurs sécurité et aux laboratoires de contrôle.

GLOSSAIRE

3R	<i>Replacement, Reduction, Refinement</i> (principe applicable en matière d'expérimentations animales)
AAV	<i>Adeno-Associated Virus</i> , virus adénoassocié
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMC	Audit mutuel conjoint
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANP	Autorité nationale de pharmacopée
B-AMC	Audits mutuels conjoints, dans le domaine du sang
B-MQ	Management de la qualité, dans le domaine du sang
BPF-BPD	Bonnes pratiques de fabrication et de distribution
BPPh	Bonnes pratiques de pharmacopée
B-PTS	Programme d'essais d'aptitude, dans le domaine du sang
BSP	Programme de standardisation biologique
B-VF	Visites de formation, dans le domaine du sang
B-VMC	Visites mutuelles conjointes, dans le domaine du sang
BWP	<i>Biologics Working Party</i> , Groupe de Travail Biologie (EMA)
CAP	<i>Centrally Authorised Products</i> , produits autorisés par voie centralisée
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i> , Comité des médicaments de thérapie innovante (EMA)
CCR	Centre commun de recherche (Commission européenne)
CD-P-MCA	Comité européen sur les matériaux et objets pour contact alimentaire (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50)
CD-P-COS	Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50)
CD-P-PH	Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50)
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-SC	Comité de Protection de la Santé des Consommateurs (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50)
CD-P-TO	Comité européen sur la transplantation d'organes (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50)
CD-P-TS	Comité européen sur la transfusion sanguine (voir « Liste des comités coordonnés par l'EDQM », page 50)
CEP	Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée européenne
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> , Comité des médicaments à usage humain (EMA)
CHO	<i>Chinese hamster ovary</i>
ChP	Pharmacopée de la République populaire de Chine
CM	Comité des Ministres (Conseil de l'Europe)
CMDh	Groupe de coordination de l'UE pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées — produits à usage humain
CTC	Comité technique consultatif
CVMP	<i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i> , comité des médicaments à usage vétérinaire (EMA)
DCI	Dénomination commune internationale
DH-BIO	Comité de bioéthique (Conseil de l'Europe)

EAHP	<i>European Association of Hospital Pharmacists, Association européenne des pharmaciens hospitaliers</i>	HMPC	<i>Herbal Medicinal Products Committee, Comité des médicaments à base de plantes (EMA)</i>
ECBS	Comité d'experts de la standardisation biologique (OMS)	ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ECHA	Agence européenne des produits chimiques (UE)	IPC	Commission indienne de pharmacopée
ECSP	Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS)	ISA	<i>International Standard for Antibiotics, étalon international d'antibiotique de l'OMS</i>
eCTD	<i>electronic Common Technical Document</i>	ISO/CEI	Organisation internationale de normalisation/ Commission électrotechnique internationale
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé	IWP	<i>Immunologicals Working Party, Groupe de Travail Immunologie (EMA)</i>
EEE	Espace économique européen	JP	Pharmacopée japonaise
EFSA	<i>European Food Safety Authority, Autorité européenne de sécurité des aliments</i>	MIV	Médicaments immunologiques vétérinaires
EMA	<i>European Medicines Agency, Agence européenne du médicament</i>	MQ	Management de la qualité
EMVO	<i>European Medicines Verification Organisation, Organisation européenne de contrôle des médicaments</i>	MSS	<i>Market Surveillance Study, étude de surveillance du marché</i>
EODD	<i>European Day for Organ Donation and Transplantation, Journée européenne du don d'organes et de la greffe</i>	NAT	<i>Nucleic acid Amplification Technique</i>
ERV	Etalon de référence végétal	OCABR	<i>Official Control Authority Batch Release, libération officielle des lots par les autorités de contrôle</i>
ES	Etablissement du sang	OCCL	<i>Official Cosmetics Control Laboratory, laboratoire officiel de contrôle des cosmétiques</i>
FDA américaine	<i>United States Food and Drug Administration</i>	OMCL	<i>Official Medicines Control Laboratory, laboratoire officiel de contrôle des médicaments</i>
GDP	Groupe de discussion des pharmacopées	OMS	Organisation mondiale de la Santé
GEON	<i>General European OMCL Network, réseau général européen des OMCL</i>	ONT	<i>Organización Nacional de Trasplantes, organisation nationale de transplantation espagnole</i>
HALMED	Agence croate des médicaments et des dispositifs médicaux	P4	Procédure 4 d'élaboration des monographies de la Ph. Eur.
HIST	Essai de sensibilisation à l'histamine	PBR	Préparation biologique de référence
HMA-WGEO	<i>Heads of Medicines Agencies (UE) – Working Group of Enforcement Officers</i>	PCU	Point de contact unique
		PDA	Préparation de doses automatisée

PDC	Procédure d'AMM décentralisée
PEMSAC	Plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques
Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PRM	Procédure de reconnaissance mutuelle
P-SC-COS	Comité d'Experts sur les produits cosmétiques
P-SC-EMB	Comité d'Experts sur les matériaux pour contact alimentaire
PTG	Produits de thérapie génique
PTS	Programme d'essais d'aptitude interlaboratoires
Q3D	Code du <i>guideline</i> ICH sur les impuretés élémentaires
QWP	<i>Quality Working Party</i> , Groupe de Travail Qualité (EMA)
RBR	Réactif biologique de référence
REACH	Règlement (CE) n° 1907/2006
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SCR	Substance chimique de référence
SCRI	Substance chimique de référence internationale
SITS	Société internationale de transfusion sanguine
SMQ	Système de management de la qualité
UE	Union européenne
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> , Pharmacopée des Etats-Unis
VBRN	<i>Veterinary Batch Release Network</i> , sous-réseau spécifique du réseau OMCL
VF	Visites de formation
VMC	Visite mutuelle conjointe

Cette publication présente les travaux menés en 2018 par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, Conseil de l'Europe, et met en exergue ses principales réalisations.

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.

