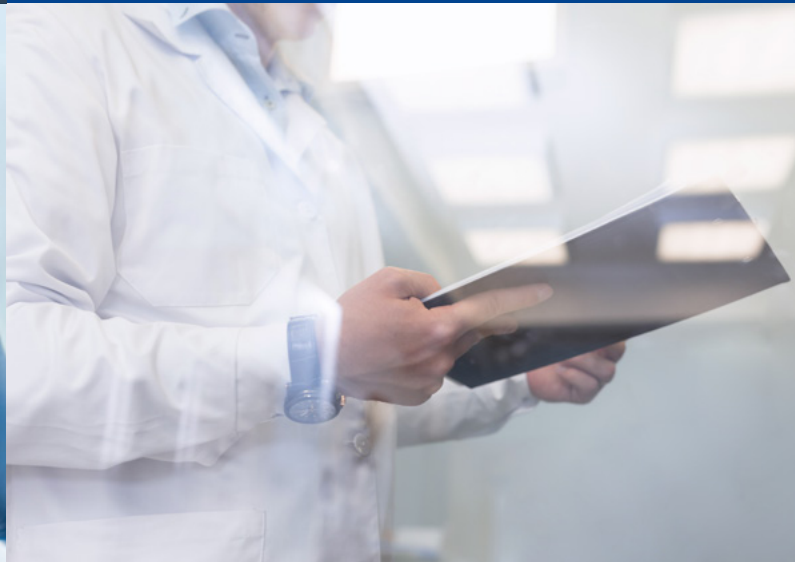




LES POINTS FORTS DE L'ANNÉE 2021



Rapport annuel
de l'EDQM

LES POINTS FORTS DE L'ANNÉE 2021

RAPPORT ANNUEL DE L'EDQM

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

Édition anglaise

*2021 Highlights –
EDQM annual report*

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

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

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

7, allée Kastner
CS 30026
F-67081 Strasbourg - France
Tél.: +33 (0)3 88 41 30 30
Fax: +33 (0)3 88 41 27 71
<https://go.edqm.eu/HDpubs>

Photos : © Conseil de l'Europe,
Shutterstock.com

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

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

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

© Conseil de l'Europe, mai 2022
Imprimé dans les ateliers
du Conseil de l'Europe

Table des matières

MESSAGE DE LA DIRECTRICE	5
2021 EN BREF	6
COOPÉRATION AVEC LES PARTENAIRES INTERNATIONAUX	11
INITIATIVES CONTRE LE COVID-19	15
QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS	17
Pharmacopée Européenne	17
Étalons de référence	22
Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur.	23
Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments	25
Réponse à la contamination par les nitrosamines	30
Activités antifalsification	32
Produits et suivi pharmaceutiques	33
Formulaire pédiatrique européen	34
QUALITÉ ET INNOCUITÉ DES SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE	37
Transfusion sanguine	37
Organes, tissus et cellules	39
SANTÉ DES CONSOMMATEURS·TRICES	41
Cosmétiques	41
Matériaux et objets pour contact alimentaire	42
ANNEXE	43
Table des abréviations	43

Message de la Directrice



En 2021, la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) a continué, avec beaucoup de détermination, à honorer la mission qui lui a été confiée de protéger la santé publique, malgré la pandémie et ses répercussions sur la qualité des médicaments et des soins de santé. En dépit de conditions défavorables, les expert-es, partenaires et membres du personnel de l'EDQM se sont uni-es pour permettre à la grande majorité des activités de progresser comme prévu, avec les adaptations nécessaires au maintien des activités courantes de l'Organisation, en parallèle des efforts déployés pour veiller à ce que l'EDQM conserve une longueur d'avance dans l'environnement post-COVID.

La Directrice de l'EDQM, Susanne Keitel, a pris sa retraite en septembre 2021, après 14 ans de *leadership* inspiré. Son mandat a commencé par un emménagement dans des locaux neufs, à la pointe, et a été marqué par l'élargissement des missions confiées à l'EDQM, par l'approfondissement de la coopération et de l'harmonisation internationales et par le renforcement de l'ensemble des normes en matière de protection de la santé.

En 2021, deuxième année de la pandémie, la Commission européenne de Pharmacopée a adopté plus de 200 textes, la disponibilité des étalons de référence a été assurée à plus de 99% et la production d'étalons de référence a été totalement maintenue. Deux projets majeurs ont été menés à bien : le projet pilote d'inspections à distance en temps réel, devenu avec succès un système d'inspection de routine, et le projet de stocks de secours des étalons de référence

de l'EDQM, qui a impliqué la construction d'un site secondaire, achevée récemment. L'EDQM a également organisé de nombreuses manifestations et formations en ligne, qui ont attiré des participant-es du monde entier, aux profils variés, et renforcé les interactions avec les partenaires de l'Organisation. Le programme et budget 2022-2025 du Conseil de l'Europe, adopté par le Comité des Ministres en fin d'année, prévoit un programme d'investissement majeur pour l'EDQM. Dans ce cadre, cette dernière construira un troisième bâtiment pour répondre à la future croissance des effectifs et permettre l'établissement de technologies de pointe dans les laboratoires et zones de production.

L'avenir est également prometteur. L'année 2022 sera principalement marquée par la publication de la 11^e Édition de la Pharmacopée Européenne – qui sera célébrée par une conférence internationale, prévue du 19 au 21 septembre. Bien entendu, les travaux relatifs à la mise en place du certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP) du futur se poursuivront, et nous envisageons également de renforcer notre collaboration avec l'Union européenne (UE) dans le domaine des substances d'origine humaine. Les amendements à la législation de l'UE relative au sang, aux tissus et aux cellules et la révision de la législation sur les produits pharmaceutiques auront une incidence sur l'EDQM. Nous poursuivrons les travaux en étroite collaboration avec nos partenaires de l'UE, afin de veiller à ce que les responsabilités et activités soient coordonnées et complémentaires et à ce que chacun-e, en Europe, bénéficie de l'approche la plus efficace et la plus efficiente en matière de santé publique.

En réaction aux difficultés et aux évolutions de notre environnement, l'EDQM a défini plusieurs axes de travail stratégiques qui orienteront nos travaux dans les années à venir. Il s'agit notamment de la définition d'un futur modèle économique pour l'EDQM, afin d'assurer la pérennité, le renforcement de nos relations avec nos partenaires extérieur-es, des améliorations des processus et le développement stratégique de l'Organisation.

L'EDQM est fière de continuer à assurer sa mission, à savoir contribuer à l'accès à des médicaments et à des soins de santé de qualité et promouvoir et protéger la santé humaine et animale. Actuellement plus que jamais, rien de ceci ne serait possible sans l'appui de nos réseaux d'expert-es, sans la collaboration avec nos partenaires et sans l'engagement et l'expertise des membres du personnel de l'EDQM. En tant que nouvelle Directrice de l'EDQM, je voudrais profiter de cette occasion pour remercier chacun-e pour sa contribution hors pair et pour son soutien.

Petra Doerr, PhD

Directrice, EDQM, Conseil de l'Europe

2021 en bref

Rayonnement



31
manifestations
organisées

Plus de
10 000
participant-es,
de plus de
60
pays

Plus de
4 500
vues des
sessions
enregistrées

6
nouvelles
publications

États membres et observateurs de la Commission européenne de Pharmacopée (2021)



* TFDA : Taiwan Food and Drug Administration ; OMS : Organisation mondiale de la Santé

Activités de la Pharmacopée Européenne

nouvelles monographies
18

nouveaux chapitres généraux
4

textes révisés
204

Textes de la Pharmacopée Européenne adoptés en 2021 - aperçu

Deux monographies élaborées selon la [procédure P4](#), en étroite collaboration avec l'innovateur : *Comprimés dispersibles de déférasirox (2934)* et *Comprimés de tériflunomide (3037)*.

Quatre nouveaux chapitres généraux : *Monographies d'huiles essentielles (5.30)*, *Implémentation des procédures de pharmacopée (5.26)*, *Dosage de l'allergène Bet v1 (2.7.36)* et *Contrôle microbiologique des tissus humains (2.6.39)*.

Mise en application rapide des cinq monographies de sartans à cycle tétrazole révisées pour les aligner sur les dernières recommandations réglementaires publiées par le CHMP sur le site web de l'EMA (13 novembre 2020), à savoir *Valsartan (2423)*, *Losartan potassique (2232)*, *Irbésartan (2465)*, *Candésartan cilexétil (2573)* et *Olmésartan médoxomil (2600)*.

Autres textes révisés : *Spectroscopie Raman (2.2.48)*, *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*, *Techniques de séparation chromatographique (2.2.46)* et *Préparations liquides pour application cutanée (0927)*

Suspension de la monographie *Gonadotropine sérique équine pour usage vétérinaire (0719)*.

Programme de standardisation biologique



Nombre total de projets

16



Projets arrivés à terme

2



Projets toujours en cours

14

Base de données Standard Terms Chiffres clés



Utilisateurs-trices inscrits-es

36 000



Termes normalisés

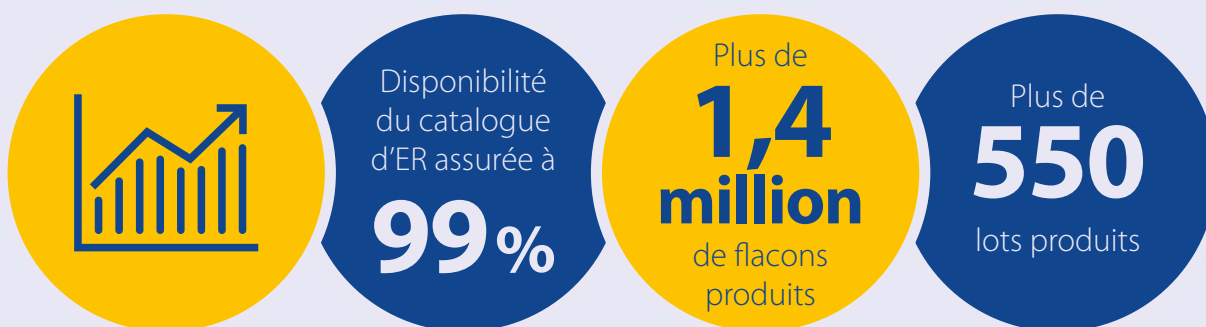
1 035



Entrées

29 500

Étalons de référence



Lots d'ER de la Ph. Eur. adoptés en 2021

Nouveaux ER	Lots de remplacement d'ER adoptés	Pays dans lesquels l'EDQM a distribué directement des ER	Nombre d'ER disponibles
60	329	132	3114

Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP)

Nombre total de CEP délivrés et en cours de validité en 2021



Nouveaux certificats

269



Certificats révisés

1471



Certificats en cours de validité

> 5600

Laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

Activités du réseau général des OMCL

Audits mutuels conjoints (AMC) menés

14

Essais d'aptitude (PTS) effectués

10

Études de surveillance du marché (MSS) amorcées

2



Formulaire pédiatrique européen

Plateforme PaedForm en ligne



Nouveaux-elles
utilisateurs-trices

187

Utilisateurs-trices
inscrit-es

1 155

Substances d'origine humaine

Organes, tissus et cellules

Registre des voyages
internationaux aux fins d'activités
transplantatoires (RITTA)



34

points de contact
nationaux (PCN)
désignés



Des informations
sur près de

600

patient-es



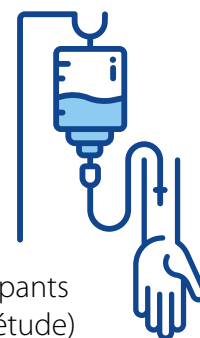
Transfusion sanguine

6

études B-PTS
réalisées

53

laboratoires participants
(en moyenne, par étude)



Technique d'amplification
des acides nucléiques (TAN)

B-PTS056 VHB/VHC/VIH TAN

Sérologie

B-PTS057 anti-VHC

B-PTS058 anti-VIH/p24

B-PTS059 anti-Tréponème

B-PTS060 HBsAg/Anti-HBc

Immunohématologie

B-PTS061 ABO, rhésus, Kell, phénotypage
étendu et anticorps irréguliers

Système de management de la qualité (SMQ)

En 2021, le SMQ est demeuré l'une des priorités d'investissement de l'EDQM, qui a mis l'accent sur les étalons de référence de la Pharmacopée Européenne. Alors que l'Organisation travaillait également à renforcer sa conformité à la norme ISO 9001, l'audit que devait mener l'organisme de certification en vue du renouvellement de son certificat ISO 9001 a été reporté au début de l'année 2022. L'organisme responsable a confirmé, après les audits qu'il a menés, l'accréditation de l'EDQM selon la norme ISO 17025:2017. Elle est donc désormais accréditée pour 21 essais, dont la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire quantitative (qRMN). Les client-es et parties intéressées de l'EDQM sont ainsi assurés de la qualité constante de ses produits et services et de son engagement à maintenir et à améliorer continuellement ses normes qualité pour l'ensemble de ses activités.

Coopération avec les partenaires internationaux

L'EDQM accorde une grande importance à la coopération avec ses nombreux partenaires internationaux. Aucune de ses activités, en effet, n'existerait sans le concours des Autorités nationales de pharmacopée (ANP), des Autorités nationales compétentes (ANC), des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL), des autorités d'inspection, de plus de 2 000 expert-es en sciences et en pratiques pharmaceutiques et de spécialistes des soins de santé, notamment des questions liées à la transfusion sanguine, à la transplantation d'organes et à la qualité des cosmétiques et des matériaux pour contact alimentaire, originaires du monde entier. Membre à part entière du réseau réglementaire européen, l'EDQM rencontre aussi régulièrement les autorités réglementaires nationales, ainsi que la Commission européenne et ses agences techniques – dont l'Agence européenne des médicaments (EMA) – avec lesquelles elle collabore.

Coopération avec les Autorités nationales

Des représentant-es des ANC sont membres de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses 59 groupes d'experts et groupes de travail. Les ANC participent également aux travaux de la Ph. Eur. en présentant des demandes de révision et en examinant les projets de textes publiés sur *Pharmeuropa en ligne*.

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

La réunion annuelle 2021 des ANP, initialement prévue à Helsinki (en Finlande), a été remplacée par une réunion en ligne (voir « Pharmacopée Européenne », ci-dessous).

L'assemblée générale annuelle du réseau européen des OMCL (GEON), initialement prévue à Oslo (en Norvège), s'est déroulée sous la forme d'une conférence en ligne, du 6 au 10 septembre 2021. Ce format a permis à un plus grand nombre de participant-es (environ 500 au total) d'assister aux différentes sessions pendant la semaine de conférence (voir également « Réseau européen des laboratoires de contrôle des médicaments », ci-dessous).

Les ANC représentent leurs États membres dans les huit comités intergouvernementaux dont l'EDQM assure le secrétariat et ont contribué à ce titre, en 2021, à l'élaboration des livrables de ces comités (recommandations ou résolutions adoptées par le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe ou documents d'orientation).

L'EDQM a le statut d'observateur auprès des Responsables d'agences du médicament (HMA) – le réseau des responsables des ANC dont les organisations

sont chargées de réglementer les médicaments pour usage humain et vétérinaire dans l'Espace économique européen. En 2021, l'EDQM a plus particulièrement poursuivi sa collaboration avec le Working Group of Enforcement Officers des HMA (HMA-WGEO) sur la question des médicaments falsifiés et a contribué à des discussions approfondies avec le groupe de travail sur les médicaments non soumis à prescription, afin de réfléchir à une convergence sur la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance. L'EDQM est aussi membre du Working Group of Quality Managers (WGQM).

Participation à l'harmonisation internationale

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

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

L'EDQM représente la Ph. Eur. dans le cadre de ces différentes initiatives. Tous les groupes d'experts et groupes de travail de la Ph. Eur. concernés y participent

(voir également « Pharmacopée Européenne », ci-dessous).

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

L'EDQM participe également à un autre effort d'harmonisation internationale portant sur la recherche d'alternatives à l'utilisation d'animaux pour tester les produits biologiques. Mené, au nom de l'OMS, par le National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research (NC3Rs, Royaume-Uni), cet effort vise à intégrer le principe des 3R dans les orientations de l'OMS. L'EDQM contribue au groupe de travail et aux groupes de discussion du NC3Rs afin de promouvoir le recours à ce que l'EDQM a mis en place et à ses activités en cours en matière de 3R, de sorte qu'elles puissent servir de base aux futures révisions des orientations de l'OMS.

En outre, l'EDQM poursuit ses efforts en matière d'harmonisation internationale et d'activités collaboratives et a le statut d'observateur auprès de l'Assemblée de l'ICH. Les scientifiques de l'EDQM participent activement à l'élaboration et à la révision des *guidelines* ICH, essentiels pour assurer la qualité des médicaments (*guidelines* ICH Q3C, Q3D, Q3E, Q2/Q14, Q5A, Q9 et Q13, notamment), et jouent un rôle important dans les forums de discussion de l'ICH, tels que le Quality Discussion Group (QDG, groupe de discussion sur la qualité) et le Generics Discussion Group (GDG, groupe de discussion sur les génériques). La participation au QDG revêt une importance stratégique particulière pour l'EDQM, car il s'agit d'un groupe de réflexion sur des questions relatives à la qualité des médicaments et sur les orientations harmonisées pour le Comité directeur et l'Assemblée de l'ICH.

Par ailleurs – et c'est tout aussi stratégique –, l'EDQM a le statut d'observateur auprès du Comité directeur du Programme international des régulateurs pharmaceutiques (IPRP) et copréside le Groupe de Travail sur la Qualité.

L'EDQM participe également à l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

Pharmaceuticals for Veterinary Use (VICH), l'homologue vétérinaire de l'ICH, et au Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique (S/CIP) (voir également « Certification de conformité aux monographies de la Ph.Eur. » et « Transfusion sanguine », ci-dessous).

Toutes les activités des huit comités intergouvernementaux visent à encourager les États membres à mettre en œuvre des approches harmonisées. Les efforts d'harmonisation déployés en 2021 ont compris des travaux dans le domaine du suivi pharmaceutique, par le biais de discussions avec le Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est (SEEHN) et avec l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), sur l'application de la Résolution CM/Res(2020)3 sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé.

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

L'EDQM travaille avec des expert-es de renommée internationale pour réviser et mettre à jour régulièrement des normes techniques communes dans le domaine des substances d'origine humaine, notamment le *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins* (communément appelé « Guide Sang », disponible en anglais uniquement) et les Lignes directrices de bonnes pratiques pour les établissements du sang (ES), le *Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des cellules et tissus destinés à des applications humaines* et le *Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des organes pour transplantation* (ces deux ouvrages sont disponibles en anglais uniquement). En outre, les Lignes de bonnes pratiques pour les ES sont désormais référencées dans la Directive 2016/1214 de la Commission européenne, ce qui assure la prise en compte, par les ES de tous les États membres de l'UE/EEE, des normes et spécifications définies dans les Lignes de bonnes pratiques, dans le cadre de la mise en œuvre de leurs systèmes de qualité.

Ces travaux se sont imposés, à l'international, comme des normes de référence dans le domaine.

En outre, pour assurer la cohérence des approches, l'EDQM joue un rôle actif dans les travaux de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) en ce qui concerne la lutte contre le trafic d'organes.

Coopération avec l'UE

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

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

L'EDQM travaille en étroite collaboration avec l'EMA et les Autorités nationales pour assurer la cohérence des approches suivies par les autorités d'enregistrement, par exemple en ce qui concerne la Ph. Eur. et les activités de Certification. Elle a le statut d'observateur auprès de différentes instances de l'EMA, notamment le Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT), le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC), le Groupe de Travail mixte CHMP/CVMP sur la Qualité (QWP), le Groupe de Travail des inspecteurs BPF/BPD (GMDP IWG), le Groupe de Travail Biologie (BWP) et le Groupe de Travail Immunologie (IWP). Des membres des groupes de travail de l'EMA (dont l'EMA assure le secrétariat) ainsi que du Secrétariat de l'EMA lui-même sont observateurs auprès de certains groupes d'experts et groupes de travail de la Commission européenne de Pharmacopée, par exemple les Groupes 6B (sang humain et produits du sang), 15 et 15V (vaccins et sérums pour usage humain et pour usage vétérinaire) et le comité directeur du BSP.

L'EDQM et l'EMA continuent aussi à collaborer au sujet de la procédure de Certification : l'EMA est membre du comité directeur de la procédure de Certification, et des canaux ont été mis en place pour une communication régulière sur le programme d'inspection et ses résultats.

Les deux organisations poursuivent, par ailleurs, leur collaboration pour la mise en œuvre du programme d'échantillonnage et d'analyse des produits autorisés par voie centralisée (CAP), établi de longue date, concernant les produits pour usage humain ou vétérinaire (voir également « Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments », ci-dessous).

L'EDQM poursuit également son étroite collaboration technique avec la Commission européenne, dans le cadre de la coordination d'un certain nombre d'activités liées aux substances d'origine humaine : les programmes de management de la qualité du sang (B-QM) et d'essais d'aptitude pour le sang (B-PTS), le projet de Plan de contingence et d'urgence dans le domaine de l'approvisionnement en sang (B-SCEP), les formations sur le management de la qualité et sur les réactions et incidents indésirables graves dans le domaine des tissus et des cellules, ainsi que le projet d'harmonisation des exercices de collecte de données d'activité dans le domaine des tissus et des cellules en Europe. L'EDQM collabore aussi avec la Commission européenne à travers l'analyse et la notification des réactions et incidents indésirables graves au sein de

l'UE pour ce qui concerne les composants sanguins et les tissus et cellules.

En 2021, l'EDQM a participé et contribué activement à l'analyse d'impact, à la consultation des parties concernées et aux ateliers organisés par la Commission européenne sur la révision de la législation de l'UE sur le sang. Il est prévu que l'EDQM soit désignée comme organisme expert, dans le cadre de ce processus de révision.

L'EDQM continue d'assister, en tant qu'observateur, aux réunions des ANC de l'UE dans le domaine du sang, des tissus et cellules et des organes. Les Autorités nationales prennent également part aux travaux du Comité directeur européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS) et du Comité directeur européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO), en tant que membres nommés auprès du comité directeur ou via leur participation à la consultation sur les guides relatifs au sang, aux tissus et cellules et aux organes. En outre, pour veiller à la cohérence des approches, l'EDQM contribue activement au groupe de travail de l'EMA sur les produits sanguins.

Coopération en matière d'inspections

En 2021, le Service de la Certification des substances de l'EDQM a poursuivi sa participation au programme international d'inspection des sites de production de substances actives (coordonné par l'EMA) et au S/CIP.

L'EDQM a, par ailleurs, participé au cercle d'experts du S/CIP sur le sang, les tissus et les cellules d'origine humaine, dans le cadre de la révision du guide du S/CIP sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les établissements du sang, et a veillé à ce que le document révisé publié par le S/CIP soit harmonisé avec les Lignes directrices de bonnes pratiques pour les ES.

Comme ce fut le cas pour les activités de nombreuses autorités de contrôle du monde entier, le programme d'inspection des BPF mené par l'EDQM chez les fabricants de substances actives a encore été affecté par la pandémie de COVID-19, car les inspections sur site n'ont pas pu être menées à bien. En réaction à cette situation et en collaboration avec les autorités d'inspection nationales, l'EDQM a étendu son programme d'inspections à distance en temps réel (RTEMIS).

Coopération avec l'OMS

L'EDQM coopère largement avec l'OMS, à l'occasion de différentes réunions conjointes et consultations. L'OMS a le statut d'observateur auprès de la Commission européenne de Pharmacopée, alors que l'EDQM :

- ▶ a le statut d'observateur auprès du programme de l'OMS sur les dénominations communes

internationales (DCI, utilisées dans les monographies de la Ph. Eur.);

- ▶ participe au Comité d'experts de la standardisation biologique de l'OMS, qui participe en tant qu'observateur aux réunions du comité directeur du BSP de l'EDQM, ce qui garantit le bon déroulement des échanges d'informations;
- ▶ participe au Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (ECSPP) de l'OMS (voir également «Étalons de référence», ci-dessous);
- ▶ joue un rôle au sein d'un groupe de rédaction de l'OMS (vaccin antipoliomyélitique oral) et de plusieurs groupes de travail de l'OMS (vaccins à acide ribonucléique messenger, etc.), afin d'apporter son expertise sur les sujets concernés;
- ▶ partage des données et mène des inspections conjointes dans le cadre de la procédure de Certification pour les substances actives.

L'IMWP a élaboré et publié deux monographies : une monographie sur le *Favipiravir (substance active)* et une autre sur les *Comprimés de favipiravir*, qui sont le fruit du système d'alerte des pharmacopées, mis en place en 2019 lors de la 9^e IMWP à Da Nang (Vietnam), afin d'assurer la collaboration des pharmacopées en cas de crise de santé publique couverte par ce système. Les monographies de l'IMWP ont pour objectif principal de veiller à ce que des spécifications d'essais soient disponibles gratuitement pour celles et ceux qui en ont besoin en cas d'urgence, telle que la pandémie actuelle. Ces textes peuvent également être utilisés pour contrôler la qualité des substances et médicaments qu'ils couvrent et contribuer à prévenir la circulation de produits de mauvaise qualité ou falsifiés. Les monographies de l'IMWP n'ont pas vocation à devenir des normes officielles (même si elles pourraient servir de base à l'élaboration de futures normes) ou juridiquement contraignantes. Les monographies de l'IMWP *Favipiravir (substance active)* et *Comprimés de favipiravir* ont été rendues publiques et peuvent être utilisées librement.

L'EDQM est responsable de l'établissement, du monitoring et de la distribution des étalons internationaux d'antibiotiques (ISA) et des substances chimiques de référence internationales (SCRI) de l'OMS (voir également «Étalons de référence», ci-dessous).

L'EDQM contribue également aux activités du groupe consultatif réglementaire COVAX (accès mondial aux vaccins contre le COVID-19)¹, en apportant notamment son expertise sur le contrôle des vaccins contre le COVID-19, en lien avec ses activités dans le domaine

de la libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR) et de l'assurance qualité en matière de fabrication et de contrôle des vaccins. La Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI), Gavi et l'OMS codirigent l'initiative COVAX, aux côtés du Fonds des Nations Unies pour l'enfance (Unicef) qui agit comme partenaire clé pour sa mise en œuvre, en vue d'assurer un accès équitable aux vaccins contre le COVID-19.

L'EDQM collabore, par ailleurs, avec l'OMS dans le domaine des produits pharmaceutiques, du suivi pharmaceutique, de la transfusion sanguine et de la transplantation d'organes. Des échanges ont notamment eu lieu avec l'OMS sur le modèle de points de contact uniques décrit dans la convention MEDICRIME sur les produits médicaux falsifiés et sur le réseau OMS de référents nationaux chargés des incidents liés aux médicaments falsifiés.

Coopération avec les autres parties intéressées

Les parties intéressées sont consultées lors de l'élaboration de normes par les comités intergouvernementaux placés sous la responsabilité de l'EDQM. Le processus de consultation se déroule soit au sein de groupes de rédaction, auxquels participent des expert-es représentant l'ensemble des parties intéressées d'un domaine donné, soit par le biais d'enquêtes menées auprès de parties intéressées ciblées, notamment des associations de patient-es et de donneurs-ses.

L'EDQM continue d'organiser des rencontres bilatérales annuelles avec des associations industrielles, pour favoriser les échanges sur tous les aspects relatifs à ses travaux et obtenir des retours sur ses activités. Depuis le début de la crise sanitaire, l'EDQM a également organisé des réunions régulières avec toutes les organisations industrielles européennes. Ces réunions avaient pour but de les tenir informées de son plan de continuité des activités et de son cadre opérationnel et de réfléchir à la manière dont l'EDQM peut aider l'industrie pharmaceutique à assurer un approvisionnement continu en médicaments de qualité et soutenir les développeurs de vaccins et de médicaments contre le COVID-19.

L'EDQM a organisé deux webinaires sur les impuretés *N*-nitrosamines afin d'informer les parties intéressées des dernières évolutions et de présenter les approches adoptées pour les CEP et la stratégie de la Ph. Eur. en matière de contrôle des nitrosamines.

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

Initiatives contre le COVID-19

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19 qui sévit actuellement, la disponibilité de médicaments sûrs et de qualité et l'accès des patient-es à ces médicaments revêtent plus que jamais une importance majeure. C'est pourquoi l'EDQM a donné la priorité à la continuité de son offre de produits et de services pour contribuer à la protection de la santé publique.

En outre, l'EDQM a partagé ses connaissances, dans un esprit d'ouverture, prouvant ainsi son engagement à soutenir les Autorités compétentes, les professionnel·les de santé, les fabricants et développeurs de médicaments et de vaccins, ainsi que les universités et les centres de recherche, et à contribuer à l'effort mondial plus vaste de lutte contre le virus.

Orientations sur les vaccins et traitements, normes qualité, programme européen de contrôle qualité des vaccins contre le COVID-19 et formations

L'EDQM s'est efforcé, dès le début des efforts de développement de vaccins contre le COVID-19 apporté, d'apporter son soutien sous forme de documents d'orientation, de normes qualité et de supports de formation, entre autres.

Libération officielle des lots par les autorités de contrôle

Afin de se préparer au contrôle indépendant par les laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) des lots de vaccins contre le COVID-19 autorisés avant leur libération, l'EDQM a mobilisé les membres du réseau OCABR (UE) et a facilité des échanges prompts avec les fabricants. Un document de recommandation, à destination des fabricants, à propos du transfert anticipé des méthodes et une liste des compétences et ressources des OMCL, dressée sur la base des techniques de contrôle des différentes catégories de candidats-vaccins contre le COVID-19, ont été publiés pour la première fois en juillet 2020

et communiqués aux fabricants, sur demande, tout au long de l'année 2021. La liste des compétences et ressources a été mise à jour à deux reprises en 2021, afin d'aider les fabricants à identifier les OMCL disposant de l'expertise requise.

Trois nouveaux *guidelines* OCABR énumérant les essais que les OMCL du réseau OCABR (UE) sont tenus de réaliser et fournissant des modèles de protocoles aux fabricants ont également été publiés. Parus très tôt dans un souci de transparence, ces *guidelines* ont permis d'anticiper le lancement de chaque vaccin. Ils ont, par conséquent, permis aux OMCL et aux fabricants de prendre les mesures nécessaires pour se préparer à la procédure OCABR, évitant ainsi les retards sans sacrifier ni la qualité ni l'innocuité des vaccins. Grâce à l'efficacité des interactions avec les fabricants et à l'utilisation des examens parallèles, la certification OCABR n'a entraîné aucun retard de mise à disposition des vaccins. Au cours de l'année 2021, les OMCL ont libéré, au total, plus de 1 600 lots – soit des milliards de doses – des quatre vaccins contre le COVID-19 ayant reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle dans l'UE. Les certificats OCABR (UE) délivrés pour les lots conformes ont servi d'assurance qualité aux patient-es situé-es dans l'UE/EEE et au-delà.

Pharmacopée Européenne

En 2021, la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) a continué d'honorer sa mission, à savoir faire en sorte que les autorités réglementaires, les fabricants et les autres parties intéressées d'Europe et d'au-delà aient accès, en temps utile, à des normes européennes pertinentes, à jour, harmonisées et juridiquement contraignantes. Les fondations posées en 2020 – avant la pandémie – ont favorisé le déploiement, en 2021, de méthodes de travail numériques, plus agiles et plus flexibles, ce qui a permis de maintenir les activités courantes lorsque le télétravail a, par nécessité, été adopté massivement. Ces évolutions ont également été rendues possibles par une réorganisation interne, qui a permis une transition fluide vers les nouveaux processus, avec une plus grande traçabilité et une efficacité accrue.

La Ph. Eur. et ses groupes d'experts et groupes de travail ont révisé des monographies existantes afin d'y incorporer des procédures analytiques et techniques développées récemment et de refléter les produits approuvés sur le marché européen. De nouveaux textes ont été élaborés pour les produits présentant un grand intérêt sur le marché et pour les domaines émergents. Les trois sessions de la Commission européenne de Pharmacopée (mars, juin et novembre) se sont tenues en ligne: 18 nouvelles monographies, quatre nouveaux chapitres généraux et 204 textes révisés ont été adoptés au cours de l'année. Les réunions de groupe ont également eu lieu comme prévu, mais en ligne, et la contribution des 59 groupes d'experts et groupes de travail – auxquels environ 830 expert-es bénévoles apportent leurs compétences, leur expérience et leurs connaissances dans le cadre de l'élaboration des normes qualité factuelles et scientifiquement fondées de la Ph. Eur. – s'est avérée remarquable, comme toujours. Bien qu'aucun groupe n'ait été fondé par la Commission européenne de Pharmacopée en 2021, le Groupe de Travail BACT (Bactériophages), créé récemment, s'est réuni pour la première fois afin d'évaluer la faisabilité, l'applicabilité et les conséquences de l'élaboration d'un chapitre général définissant des normes qualité dans le domaine émergent des substances actives bactériophages.

La Ph. Eur. continue également de nourrir sa relation étroite avec les ANP par le biais de réunions mensuelles, qui attestent de l'importance de la coopération et du dialogue dans un environnement réglementaire mondial de plus en plus complexe, particulièrement pendant une crise sanitaire internationale.

L'année 2021 a marqué la fin du cycle de publication de la 10^e Édition de la Ph. Eur. Malgré les difficultés de ces deux dernières années, avec l'ajout des textes adoptés lors de la 171^e session de la Commission européenne de Pharmacopée qui paraîtront dans la 11^e Édition, la Ph. Eur. comprend 2 469 monographies, 386 chapitres généraux et plus de 2 800 descriptions de réactifs.

Rayonnement international

Malgré les nombreuses contraintes liées à la pandémie – parmi lesquelles l'embargo sur les déplacements internationaux n'était pas des moindres – et ses répercussions généralisées sur les activités mondiales, l'EDQM et la Ph. Eur. ont continué à communiquer avec leurs utilisateurs-trices en organisant une série de webinaires qui ont attiré un nombre de participant-es sans précédent, situé-es pour certain-es bien au-delà des frontières de l'Europe (et dont la plupart participaient à une manifestation de la Ph. Eur. pour la première fois). Ces évènements, incontestablement internationaux, ont permis à la Ph. Eur. de maintenir, de réaffirmer et d'actualiser le rôle joué par ses normes qualité en matière de protection de la santé publique. Outre ces manifestations thématiques, trois formations générales sur la Ph. Eur. ont également eu lieu sous forme de webinaires simulives, qui associent présentation préenregistrée et interactions en direct le jour de la diffusion. Le format, l'accessibilité et la grande valeur pédagogique de tous les webinaires de 2021 ont été loués par tous-tes.

Un webinaire sur la méthode du facteur C recombinant (rFC) pour l'essai des endotoxines bactériennes dans la Ph. Eur. (concernant ce qui a déjà été fait et ce qui reste à faire) a été organisé en avril et a remporté un franc succès. Il visait à soutenir les utilisateurs-trices dans la mise en application du nouveau chapitre général sur le rFC: *Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant (2.6.32)*. Cet essai peut être sélectionné pour remplacer l'essai des endotoxines bactériennes (EEB) en vigueur qui décrit l'utilisation d'un lysat dont la seule source connue est la famille des limules, et plus particulièrement les espèces *Limulus polyphemus* et *Tachypleus tridentatus*, toutes deux en voie de disparition. Parmi les autres manifestations largement saluées, un webinaire sur le contrôle des impuretés dans la Ph. Eur., organisé en mai, a également attiré plus de 1 000 personnes. À la demande générale, cette session a été réorganisée en juin et a réuni 1 100 utilisateurs-trices et autres parties

intéressées supplémentaires. L'année s'est conclue avec, en décembre, le webinaire sur la contamination particulière des préparations parentérales (nouveau dans la Ph. Eur.), qui avait également pour objectif d'aider les utilisateurs-trices à mettre en application les nouvelles exigences et, en réaction aux commentaires reçus, de clarifier la signification de la mention « pratiquement exempt(es) de particules ».

Dans les conditions extrêmement difficiles de 2021, ces webinaires ont permis à la Ph. Eur. de se forger une réputation de partenaire pragmatique et de confiance auprès de l'ensemble des parties intéressées impliquées dans la chaîne de distribution des médicaments et de maintenir, voire d'accroître, sa visibilité et son influence dans le monde entier.

Programme de travail

Principe des 3R

La Commission européenne de Pharmacopée a poursuivi ses efforts de promotion du principe des 3R, visant à remplacer, raffiner et réduire l'utilisation des animaux dans les procédures scientifiques en acceptant, lors de sa 170^e session (juin 2021), de s'engager sur une voie qui devrait aboutir progressivement à la suppression totale de l'essai des pyrogènes sur lapin de la Ph. Eur., en cinq ans environ.

L'essai des pyrogènes sur lapin (chapitre général 2.6.8), introduit dans la Ph. Eur. en 1986, consiste à mesurer l'élévation de température provoquée chez le lapin par l'injection intraveineuse d'une solution stérile de la substance à examiner.

Les pyrogènes sont en majorité des endotoxines bactériennes, détectables à l'aide de l'EEB, décrit dans les chapitres généraux 2.6.14. *Endotoxines bactériennes* et 2.6.32. *Essai des endotoxines bactériennes par la méthode du facteur C recombinant* de la Ph. Eur. Il arrive toutefois que des pyrogènes non endotoxiques soient également présents, dans certains cas. Or, l'EEB ne permet pas de les détecter. Un essai couvrant tous les types de pyrogènes est donc nécessaire pour confirmer l'absence de pyrogènes non endotoxiques.

Le chapitre général 2.6.30. *Essai d'activation des monocytes (MAT)*, introduit dans la Ph. Eur. en 2009, offre une alternative *in vitro* à l'essai des pyrogènes sur lapin permettant de détecter à la fois les endotoxines et les pyrogènes non endotoxiques. La publication de ce chapitre s'est avérée un grand pas en avant en matière de bien-être animal, dans le respect de la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques du Conseil de l'Europe.

Toutefois, malgré les nombreux efforts déployés depuis lors pour encourager les développeurs à privilégier le MAT plutôt que l'essai des pyrogènes sur lapin, ces

animaux restent encore très utilisés pour détecter les substances pyrogènes.

Cinquante-neuf textes de la Ph. Eur. font référence à l'essai des pyrogènes sur lapin ; tous seront concernés par ce projet de grande ampleur puisque la Ph. Eur. s'est engagée à remplacer l'essai des pyrogènes actuel par une alternative *in vitro* appropriée. Ce projet devrait aboutir à l'élimination complète de cet essai de la Ph. Eur. Dans l'intervalle, les utilisateurs-trices sont vivement encouragés à chercher d'autres solutions que le chapitre général 2.6.8 – le MAT restant la meilleure option.

Oxygène

Après nombre de discussions et de débats en 2020, en raison de la pandémie de COVID-19 et de la hausse soudaine des besoins mondiaux en oxygène, un nouveau projet de monographie, *Oxygène à 98 pour cent (3098)*, a été publié pour enquête publique dans *Pharmeuropa* (33.4, septembre 2021), le forum en ligne de la Ph. Eur.

La Ph. Eur. comprend déjà deux monographies portant sur l'oxygène : *Oxygène (0417)* et *Oxygène à 93 pour cent (2455)*, publiées respectivement il y a plus de 50 et 11 ans. La nouvelle monographie décrit une qualité supplémentaire, produite au moyen de concentrateurs double étage, qui pourrait apporter une solution pragmatique aux potentielles pénuries d'oxygène. Ce projet de monographie est le fruit de l'examen approfondi des très nombreuses réponses reçues à la demande de contributions diffusée en avril 2020, qui ont été à l'origine de discussions animées et constructives avec des expert-es du domaine issu-es d'autorités réglementaires, ainsi que de plusieurs réunions d'experts de la Ph. Eur. Les contributions obtenues, qui représentaient les différentes perspectives de parties intéressées aux profils variés, notamment des autorités réglementaires, des pharmaciennes hospitalières, des représentant-es de l'industrie (producteurs de gaz et fabricants d'équipements de production d'oxygène) et des universitaires, ont permis aux participant-es d'aborder le sujet avec la plus grande expertise. Après intégration des commentaires reçus pendant la phase d'enquête publique close fin 2021, la nouvelle monographie – modifiée si nécessaire – sera soumise pour adoption en 2022.

Prescriptions générales

Les *Prescriptions générales* de la Ph. Eur. (chapitre 1), le chapitre *vade-mecum* qui contient des informations détaillées sur la manière d'interpréter et d'utiliser la Ph. Eur. dans son ensemble, ont été entièrement remaniés en 2020. Le texte révisé a finalement été adopté lors de la 169^e session de la Commission européenne de Pharmacopée (mars 2021).

L'objectif consistait à apporter davantage de clarté aux utilisateurs-trices, la structure et le contenu du chapitre ayant été passés au peigne fin et la terminologie ajustée en vertu des orientations reconnues à l'international. Le chapitre, dans sa nouvelle version, comprend des ajouts, notamment une section sur les monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies, qui reprend les paragraphes consacrés à la dissolution et à la désagrégation adoptés par la Commission européenne de Pharmacopée en novembre 2020. Cette nouvelle section contient également des informations sur les substances apparentées et sur les impuretés, issues du guide technique applicable (*Guide technique pour l'élaboration des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies*, 2020).

Les libellés et la terminologie utilisés dans le texte ont, par ailleurs, été harmonisés et clarifiés: les synonymes notamment ont été supprimés (le terme « médicament » s'est substitué aux termes « produit fini » et « préparation pharmaceutique », précédemment utilisés de manière interchangeable, par exemple).

Les autres modifications terminologiques incluent le remplacement de « période de validité » et « durée d'utilisation » par « durée de conservation » et « période de recontrôle », respectivement, conformément aux *guidelines* ICH. Une définition des termes « solution récemment préparée » et « immédiatement avant l'emploi » a également été ajoutée.

Le champ d'application de la première et de la seconde identification et des identifications alternatives décrites dans les monographies a été clarifié et plusieurs modifications, notamment une explication des règles d'arrondi et des informations sur les substances chirales, ont été apportées aux sections consacrées à l'essai et au dosage des *Prescriptions générales*.

Enfin, pour une plus grande lisibilité, tous les paragraphes concernant les monographies de drogues végétales, auparavant dispersés au fil du texte, ne forment désormais plus qu'une seule section.

Autres succès

Les méthodes générales et chapitres généraux constituent toujours la colonne vertébrale de la Ph. Eur., dont l'un des jalons historiques a été l'adoption, lors de la 171^e session de la Commission européenne de Pharmacopée (novembre 2021), d'une nouvelle version du chapitre général 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*. Les techniques de séparation chromatographique étant fondamentales pour le contrôle qualité des substances et préparations pharmaceutiques et comptant, par conséquent, parmi les méthodes les plus largement utilisées, ce chapitre est pertinent pour la plupart des monographies de la Ph. Eur. Il a été révisé afin de refléter le texte harmonisé,

signé le 28 septembre 2021 par le Groupe de discussion des pharmacopées, composé de la Pharmacopée Européenne, de la Pharmacopée japonaise et de la Pharmacopée des États-Unis, ainsi que de l'OMS comme observateur (voir « Coopération avec les partenaires internationaux », ci-dessus). Son adoption est une réussite significative, car ce chapitre figurait au programme de travail depuis 2009. Le consensus final sur le nouveau contenu technique et les nouveaux libellés était donc attendu de longue date.

Les exigences harmonisées figurant dans ce chapitre facilitent l'élaboration de monographies spécifiques, selon une démarche cohérente, et permettent aux utilisateurs-trices des trois régions de mieux comprendre les exigences de base.

Trois nouveaux chapitres généraux ont également été adoptés lors de cette session. Le chapitre *Implémentation des procédures de pharmacopée* (5.26) reprend et explique l'exigence déjà exprimée de manière succincte dans les *Prescriptions générales*, donnant instruction aux utilisateurs-trices d'évaluer si et dans quelle mesure il est nécessaire de démontrer l'applicabilité de la procédure de pharmacopée dans les conditions réelles d'utilisation, en se conformant aux monographies, chapitres généraux et systèmes qualité en vigueur. Le chapitre *Dosage de l'allergène Bet v 1* (2.7.36) contient des méthodes d'essais standardisées pour le dosage de la teneur en allergène du pollen de bouleau (utile dans le diagnostic et le traitement de l'allergie au pollen de bouleau, extrêmement répandue). Enfin, le chapitre *Contrôle microbiologique des tissus humains* (2.6.39) contient des recommandations sur la sélection des méthodes d'analyse dans le cadre de l'évaluation de la qualité microbiologique de tissus humains. Ces chapitres seront publiés dans la 11^e Édition de la Ph. Eur. (juillet 2022) et entreront en vigueur le 1^{er} janvier 2023.

Huiles essentielles

La Ph. Eur. continue également de reconnaître le rôle et la popularité des remèdes naturels dans l'arsenal des médicaments traditionnels, ce dont témoigne l'adoption de nombreuses nouvelles monographies spécifiques en 2021. Comme c'est le cas avec n'importe quel médicament, il est nécessaire de s'assurer que les utilisateurs-trices peuvent se fier, sans danger, à la qualité de ces produits et des matières de départ utilisées pour les fabriquer. À cette fin, la monographie générale *Huiles essentielles* (2098) a été révisée, et la plupart de ses sections, notamment les sections Définition, Production, Essai et Étiquetage, ont été étoffées dans un souci de clarté et dans le but de donner davantage de détails. Le texte comprend désormais plus d'informations sur les drogues végétales et sur la qualité de l'eau à utiliser pour préparer des huiles essentielles. Il contient également des exigences relatives aux métaux lourds (2.4.27), aux résidus de

pesticides (2.8.13), à l'aflatoxine B1 (2.8.18) et à la qualité microbiologique (5.1.4 ou 5.1.8). Dans la même veine, un nouveau chapitre, intitulé *Monographies d'huiles essentielles (chapitre informatif)* (5.30), a été élaboré pour énoncer les principes qui sous-tendent l'élaboration des monographies d'huiles essentielles et détailler les méthodes de production, les profils chromatographiques et les contaminants potentiels. Ces deux textes ont été adoptés lors de la session de mars de la Commission européenne de Pharmacopée.

Alcaloïdes pyrrolizidiniques

Après son adoption par la Commission européenne de Pharmacopée, en novembre 2020, le nouveau chapitre général *Alcaloïdes pyrrolizidiniques contaminants* (2.8.26) a été publié dans le Supplément 10.6 de la Ph. Eur., le 1^{er} juillet 2021 (date de mise en application : 1^{er} janvier 2022). Ce chapitre a été élaboré pour répondre aux demandes des autorités réglementaires européennes, après que certains États membres de la Ph. Eur. ont signalé la contamination de médicaments à base de plantes et de certains aliments par des alcaloïdes pyrrolizidiniques (PA). Le texte décrit 28 PA cibles et autorise l'utilisation de toute procédure chromatographique couplée à une spectrométrie de masse en tandem (SM/SM) ou à une spectrométrie de masse haute résolution qui réponde aux exigences de validation qui figurent dans le chapitre.

Programmes conjoints



Programme de standardisation biologique

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

En 2021, dans le cadre du programme, 16 projets ont été menés dans différents domaines, des vaccins pour usage humain ou vétérinaire aux produits dérivés du plasma, en passant par les produits biotechnologiques. Deux sont arrivés à leur terme, ce qui a permis l'établissement d'étalons de référence de remplacement (voir «Étalons de référence», ci-dessous).

L'EDQM a mené sept autres projets portant sur l'établissement de lots de remplacement d'étalons de référence existants et deux portant sur l'établissement d'un nouvel étalon de référence pour des produits biologiques.

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

Au cours de l'atelier à distance intitulé « Novel *in vitro* model as alternative to *in vivo* toxoid vaccines testing: Clostridium septicum vaccine as a proof of concept » ont été présentés les résultats positifs d'un projet du BSP consacré à ces questions, devant une vaste audience constituée de représentant-es de l'industrie et des autorités réglementaires.

Base de données « Standard Terms »

Initialement élaborée à la demande de la Commission européenne, pour les dossiers d'autorisation de mise sur le marché, la base de données « Standard Terms » contient des termes normalisés permettant aux utilisateurs-trices et aux prescripteurs-trices de disposer d'un vocabulaire harmonisé pour décrire les formes pharmaceutiques, les voies d'administration, les unités de présentation, ainsi que les récipients, les fermetures et les dispositifs d'administration des médicaments. Elle comprend également une section « Mapped terms », qui permet l'introduction de termes issus de bases de données externes du monde entier et leur mise en correspondance avec les termes normalisés, et des services web (également appelés « interfaces de programmation » ou « API ») qui permettent aux utilisateurs-trices inscrit-es d'extraire des données directement à partir de la base pour les intégrer dans leurs propres systèmes.

Initiatives de coopération et d'harmonisation internationales

Groupe de discussion des pharmacopées

Depuis sa création en 1989, le GDP a harmonisé et actualisé avec succès 29 chapitres généraux, notamment d'importantes procédures analytiques, dont l'essai de dissolution, l'essai de stérilité, l'examen microbiologique et, récemment, la chromatographie. Le GDP a, en outre, harmonisé 48 monographies d'excipients. Douze nouveaux textes figurent actuellement à son programme de travail.

La décision d'amorcer un projet pilote visant à intégrer d'autres pharmacopées du monde dans le groupe s'est avérée le fait le plus marquant de l'année 2021 pour le GDP. Il s'agit d'une étape primordiale dans son engagement vers une plus vaste reconnaissance des

normes de pharmacopée harmonisées, dans le but de parvenir à une convergence mondiale.

La structure du projet a été définie et approuvée par le GDP lors d'une série de réunions préparatoires, en 2021, et un plan d'élargissement détaillé, accompagné des critères que les pharmacopées candidates doivent satisfaire pour en devenir membres, a été préparé. Ce plan permettra de préserver tout ce qui a été accompli ces 32 dernières années et de faire en sorte que le modèle actuel d'harmonisation des pharmacopées reste efficace après l'intégration de nouveaux membres. Après avoir mis en application la procédure d'ouverture de ses rangs, le GDP reverra une nouvelle fois ses méthodes de travail, en s'appuyant sur les enseignements tirés de son élargissement.

Ouvrant un nouveau chapitre de la vie du GDP, ce projet s'avère un jalon majeur de son histoire. L'objectif est de capitaliser sur sa belle réussite en acceptant comme membres d'autres juridictions/régions, afin de créer une plateforme mondiale inclusive pour l'élaboration de normes de pharmacopée harmonisées et scientifiquement fondées.

Le chapitre général harmonisé *Chromatographie* a été signé le 28 septembre 2021. Il s'agit d'un autre succès significatif et attendu de longue date, puisque l'inscription du chapitre au programme de travail du GDP remonte à 2009, après qu'il est devenu évident que son harmonisation était nécessaire lors d'une réunion conjointe entre le GDP et l'industrie. Bien que le contenu et le format des chapitres en question diffèrent, l'élaboration d'un chapitre décrivant les *exigences de base* applicables à la CCM, à la CLHP et à la CPG a été jugée réalisable. Il a, par ailleurs, été décidé de ne pas inclure de descriptions plus générales (didactiques), car chaque pharmacopée du GDP suit une approche qui lui est propre, déterminée au niveau régional.

Le chapitre harmonisé sera publié, sous le titre 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*, dans la 11^e Édition de la Ph. Eur. à paraître en juillet 2022 (date de mise en application : 1^{er} janvier 2023).

Étalons de référence

L'EDQM assure la mise à disposition de ses étalons de référence (ER) et contribue ainsi à maintenir la disponibilité de médicaments de qualité en Europe et au-delà. Les ER officiels font partie intégrante de la Ph. Eur. Ils sont, en effet, utilisés en complément de ses normes, dans le cadre des procédures analytiques décrites dans les monographies. L'EDQM distribue ses ER dans le monde entier et son catalogue évolue constamment : de nouveaux étalons sont régulièrement établis, en complément des nouveaux textes et des textes révisés de la Ph. Eur. ou en remplacement des lots existants lorsque les stocks s'épuisent.

Activités

Après une analyse de risques approfondie, l'EDQM a démarré la construction d'un site secondaire à Ars-Laquenexy (près de Metz, France). Ces locaux ont été inaugurés fin 2019 et mis en service en 2020. Ils ont pour objectif principal de sécuriser le stockage et l'expédition des étalons de référence en cas de problème dans le bâtiment principal de Strasbourg.

Le site secondaire est désormais opérationnel et accueille près d'un million de flacons d'étalons de référence, en provenance du bâtiment principal. Le transfert se poursuivra en 2022, avec les ER dont la température est régulée et ceux dont le transport par la route est réglementé.

Le catalogue des étalons de référence de la Ph. Eur. en contient actuellement 3 114. En 2021, la Commission européenne de Pharmacopée a adopté 384 étalons de référence, sur la base des rapports d'établissement soumis par le Laboratoire de l'EDQM.

L'EDQM a distribué les ER de la Ph. Eur., en direct, dans 132 pays en 2021 (123 en 2020).

Programmes conjoints

Les études collaboratives internationales (cofinancées par l'Union européenne) réalisées dans le cadre du BSP ont abouti, en 2021, à l'adoption de deux lots de remplacement (BSP155 et BSP160).

Coopération internationale

Collaboration avec l'OMS

L'EDQM est responsable de l'établissement, de la fabrication, du monitoring et de la distribution des SCRI de l'OMS. Le catalogue des SCRI contient actuellement 217 étalons de référence. Les SCRI sont nécessaires à l'application des textes de la Pharmacopée internationale, publiée et tenue à jour par l'ECSP de l'OMS.

En 2021, l'ECSP a adopté deux nouvelles SCRI et deux SCRI de remplacement, sur la base des rapports d'établissement soumis par le Laboratoire de l'EDQM.

L'EDQM est également responsable de l'établissement, de la fabrication, du stockage et de la distribution des ISA de l'OMS, qui jouent un rôle essentiel dans la standardisation et le contrôle qualité des antibiotiques (substances actives et médicaments). Le catalogue des ISA contient actuellement 23 étalons de référence.

Collaboration avec l'ISO

L'EDQM a participé, comme organisme de liaison, aux activités ISO du TC 334, le Comité sur les matériaux de référence de l'ISO.

Collaboration avec les laboratoires nationaux

Le Laboratoire de l'EDQM peut compter sur le soutien de plusieurs laboratoires officiels lorsque des études collaboratives sont nécessaires pour établir des étalons de référence de la Ph. Eur. En 2021, 32 OMCL, représentant 25 pays, ont pris part à ces études d'établissement d'ER.

Publications, bases de données et site web

Tout au long de l'année 2021, l'EDQM a continué de proposer à la consultation et d'actualiser sa base de données en ligne répertoriant l'ensemble des étalons de référence officiellement en cours de validité pour les usages prescrits dans les monographies de la Ph. Eur. (<https://crs.edqm.eu>). Elle permet aux utilisateurs-trices de rechercher des ER par code, par nom, par numéro de monographie ou par numéro CAS et d'accéder aux déclarations de validité de lot (BVS) pour prouver la validité des lots d'ER au moment de leur utilisation. Des fiches de données de sécurité (FDS), déclarations de données de sécurité biologique et notices sont également disponibles au téléchargement dans cette base de données.

Pendant l'année, l'EDQM a publié 570 notices donnant aux utilisateurs-trices des ER de la Ph. Eur. des informations complémentaires (chromatogrammes, teneurs assignées, etc.) sur des substances spécifiques.

Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur.

La procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (CEP) a été établie pour évaluer et valider la capacité des normes de la Ph. Eur. à contrôler la qualité des substances utilisées dans la fabrication des médicaments. Dans une économie mondiale en constante évolution, la production de substances pharmaceutiques hors d'Europe est de plus en plus répandue et source de nouveaux défis en termes de surveillance et de contrôle qualité des substances entrant dans la composition des médicaments.

Activités

Nouveaux certificats de conformité et CEP révisés délivrés

En 2021, l'EDQM a reçu 412 nouvelles demandes de CEP (+ 14% par rapport à 2020) et plus de 1 880 demandes de révision de CEP (+ 19%). Quelque 269 nouveaux CEP (+ 20%) et 1 471 CEP révisés (+ 3%) ont été délivrés. Au 31 décembre 2021, le nombre de CEP en cours de validité, qu'ils couvrent la pureté chimique, le risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) ou les préparations à base de drogues végétales, s'élevait à plus de 5 600.

Associée à l'indisponibilité, due à la pandémie de COVID-19, des expert-es qualité des Autorités compétentes qui ne pouvaient pas aider le Service de la Certification des substances de l'EDQM à évaluer les dossiers, la hausse des demandes a eu des répercussions sur les délais de traitement des dossiers (nouvelles demandes et révisions). L'EDQM traitait, par conséquent, toujours les demandes de CEP avec du retard fin 2021.

En octobre 2021, le Service de la Certification des substances de l'EDQM a déployé un nouvel outil informatique pour gérer ses activités – changement qui s'est accompagné de certaines évolutions dans le traitement des demandes de CEP et dans la manière de communiquer avec les demandeurs-ses et titulaires de CEP.

CEP suspendus et/ou retirés

En 2021, 24 CEP ont été suspendus et/ou retirés, principalement en raison de l'incapacité des titulaires de CEP concerné-es à satisfaire aux exigences de la procédure de tenue à jour de leurs dossiers ou à agir sur la présence d'impuretés. Parallèlement, neuf CEP ont été restaurés après l'évaluation réussie des mesures prises par les entreprises en réaction à la suspension de leur CEP.

Communication avec les groupes d'experts de la Ph. Eur. : demandes de révision

En 2021, 17 demandes de révision de monographies de la Ph. Eur. ont été soumises pour examen aux groupes d'experts de la Ph. Eur. concernés, principalement pour proposer l'ajout d'impuretés spécifiées à la liste de transparence des monographies concernées, ainsi qu'une méthode d'essai appropriée.

Inspections menées et inspections à distance en temps réel (RTEMIS)

Comme les activités de nombreuses autorités de contrôle du monde entier, le programme d'inspection BPF des fabricants de substances actives de l'EDQM a continué de subir les effets de la pandémie de COVID-19 en 2021, car il était impossible d'effectuer des inspections sur site. L'EDQM a étendu son programme pilote d'inspections à distance en temps réel (RTEMIS); 11 inspections de ce type ont été menées (en Inde et en Chine). Les résultats obtenus se sont avérés satisfaisants, du point de vue technique comme de celui des résultats escomptés. La phase pilote s'est avérée une réussite et la procédure RTEMIS sera incluse dans les outils utilisés en routine pour le contrôle de la conformité aux BPF des sites de fabrication pour lesquels des demandes de CEP sont déposées. L'EDQM a, en outre, effectué des évaluations documentaires pour 39 sites de fabrication, en échangeant des données avec les autorités d'inspection de partenaires internationaux. Pour en savoir plus, consultez le site web de l'EDQM ([Médicaments > Certification de conformité > Le Programme d'inspection](#)).

Impuretés azoturées potentiellement mutagènes dans des substances actives de la classe des sartans

En 2021, l'EDQM et les Autorités de santé ont été informées de la possible présence d'impuretés

azoturées potentiellement mutagènes dans certaines substances actives de la classe des sartans. Les titulaires de CEP concerné-es ont été contacté-es afin qu'ils ou elles se saisissent du problème.

Des mesures ont été prises pour éviter la libération sur le marché de toute substance active contaminée par ces impuretés à une teneur supérieure à la teneur acceptable. Il a, par ailleurs, été demandé à tous-tes les titulaires de CEP concerné-es de prendre les actions correctives nécessaires pour faire en sorte que ces impuretés ne soient, à l'avenir, pas présentes au-delà des limites acceptables. L'examen de ces actions correctives par l'EDQM est terminé pour la plupart des fabricants.

L'EDQM collabore encore étroitement avec le réseau réglementaire de l'UE et ses partenaires internationaux pour régler ce problème.

Coopération internationale

Tout au long de l'année 2021, le Service de la Certification des substances de l'EDQM a continué

de travailler en étroite collaboration avec l'EMA et les ANC d'Europe et d'ailleurs. Cette coopération permanente est primordiale pour assurer la cohérence des approches adoptées dans le cadre de l'évaluation des informations qualité relatives aux substances actives, ainsi que pour la mise en application des BPF.

Communication avec les demandeurs-ses, partenaires et parties intéressées

Le projet « CEP du futur »

L'EDQM continue de travailler sur le projet « CEP du futur », afin de mieux répondre aux besoins émergents des parties intéressées. Une enquête en ligne a été lancée fin 2020, les résultats en ont été analysés et une feuille de route a été établie en 2021. Cinq axes de travail autour de la conception du CEP du futur ont ainsi été identifiés. Le rapport a été publié sur le site web de l'EDQM ([Conclusions de l'enquête publique sur le « CEP du futur » \(PA/PH/CEP \(21\) 60\)](#), en anglais uniquement).

Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments

Le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (réseau OMCL) rassemble les laboratoires officiels de 36 États membres européens et de sept partenaires non européens. Leurs objectifs communs consistent à assurer la qualité des médicaments présents sur le marché et à éviter que des médicaments de mauvaise qualité ou falsifiés parviennent aux patient·es et aux animaux, mettent leur santé en danger et compromettent l'efficacité de leurs traitements.

Malgré les difficultés liées à la pandémie de COVID-19, qui a nécessité de réorganiser et de redéployer les ressources en 2021, l'EDQM a continué de coordonner les activités et d'exécuter le programme de travail du GEON, en partie financé par l'UE.

Management de la qualité



Programme de travail

- *Audits mutuels conjoints/visites mutuelles conjointes (AMC/VMC) et visites de formation (VF)*

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

En réaction à la pandémie, le programme d'audit s'est poursuivi à distance, sous forme de visioconférences. Initialement axé sur l'évaluation des SMQ, ce programme porte également sur la partie technique de la norme ISO/CEI 17025:2017, dans sa version révisée.

Quatorze AMC ont été effectués en 2021. Depuis le lancement du programme de MQ pour les OMCL en 1997, 207 AMC, 53 VMC et 28 VF/tutoriels ont été menés au total.

- *Formations/ateliers*

L'EDQM a organisé un atelier destiné aux auditeurs·trices formé·es afin qu'ils et elles partagent leur expérience concernant les audits à distance et l'application de la norme ISO révisée. Une formation destinée aux nouveaux auditeurs et nouvelles auditrices des SMQ a

été organisée afin d'étoffer l'équipe d'auditeurs·trices compétent·es en matière d'AMC déjà constituée.

- *Programme d'essais d'aptitude*

Le programme d'essais d'aptitude (PTS) de l'EDQM offre aux laboratoires un moyen objectif d'évaluer et de démontrer la fiabilité de leurs données. En 2021, cinq études ont été organisées dans le domaine physicochimique et cinq autres dans le domaine biologique.

Un programme de PTS spécifique a également été coordonné par l'EDQM, en collaboration avec l'OMS. Trois études EQAAS (système d'évaluation de l'assurance qualité) ont été finalisées en 2021, dans ce cadre.

Coopération internationale

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

Publications, bases de données et site web

Les *guidelines* de MQ communs sont élaborés par les expert·es du réseau, qui les mettent à jour régulièrement. Sous la coordination du Secrétariat de l'EDQM, sept *guidelines* de MQ visant à aider les laboratoires à se conformer aux exigences de la norme ISO 17025 ont été rédigés ou révisés, puis adoptés par le réseau OMCL.

Documents de management de la qualité élaborés en 2021 (en anglais uniquement)

Titre	Statut	Guideline/Document de recommandation
Annex V to Qualification of Equipment – Qualification of Automatic Titrators	Adopté	Guideline
Management of Volumetric Glassware	En cours de révision	Guideline
Evaluation and Reporting of Results	En cours de révision	Guideline
Expiry dates for reagents	Adopté	Document de recommandation
General requirements for infrequently performed techniques	En cours de révision	Guideline
Management of Documents and Records	Adopté	Guideline
Qualification and re-qualification of personnel involved in laboratory activities	Adopté	Guideline

Activités du GEON

Programme de travail

► Assemblée générale annuelle du GEON

L'assemblée générale annuelle du GEON s'est tenue en ligne, en septembre 2021, et a rassemblé davantage de participant-es qu'à l'ordinaire (au total, environ 500 personnes ont assisté aux différentes sessions).

La nécessité croissante pour le réseau de prendre en charge des activités de contrôle spécialisées, en raison de la complexité toujours plus grande des techniques d'analyse chimique et biologique, a constitué le fil rouge de cette semaine d'assemblée, au cours de laquelle différents exemples ont été présentés et étudiés.

Les répercussions de la pandémie sur les travaux des OMCL et sur les programmes du réseau, en 2021, ont été mises en évidence dans plusieurs présentations effectuées lors de l'assemblée et portant sur différents sujets, dont les AMC à distance et la procédure OCABR pour les vaccins contre le COVID-19. Les quatre objectifs stratégiques du réseau ont été exposés pendant l'assemblée et illustrés par des exemples spécifiques.

► Études générales de surveillance du marché

Deux études de surveillance du marché (MSS), «Tadalafil (substance active et comprimés)» (MSS059)

et «Casse des ampoules de verre» (MSS061), ont été amorcées en 2021.

► Groupe de Travail sur les substances actives

Une visioconférence s'est tenue en 2021, pour parler des objectifs stratégiques et du statut des études en cours et pour prévoir une nouvelle étude (MSSFP005 Tadalafil). Les résultats de deux études *fingerprint* sur l'oméprazole et le sildénafil ont été publiés dans des revues scientifiques². Le groupe a également travaillé sur un plan commun de contrôle des substances actives.

► Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés

Ce groupe de travail s'est réuni une fois en 2021 et a décidé, à cette occasion, de commencer une nouvelle MSS sur les modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARM) et sur les substances apparentées.

Un plan de travail en équipe entre le CD-P-PH/CMED et les OMCL a été établi et étudié lors de la réunion du CMED de mai 2021 et de celle du Groupe de Travail OMCL de septembre 2021. Plusieurs thèmes d'intérêt commun ont été identifiés, notamment l'échange d'informations sur les nouvelles tendances dans le domaine des médicaments falsifiés (pour en savoir plus sur le CMED, voir «Activités antifalsification», ci-dessous).

2. «European fingerprint study on omeprazole drug substances using a multi analytical approach and chemometrics as a tool for the discrimination of manufacturing sources», DOI: [10.1016/j.jpba.2021.114444](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114444). «GEONs API fingerprint project: Selection of analytical techniques for clustering of sildenafil citrate API samples», DOI: [10.1016/j.talanta.2021.123123](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.123123).

► *Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique*

Le Groupe de Travail OMCL sur les produits de thérapie génique (OMCL GTWG) est actuellement composé de dix OMCL. Pandémie de COVID-19 oblige, les ressources ont été réallouées aux activités les plus urgentes, ce qui a entraîné la réduction des activités du groupe de travail. Les résultats d'une enquête du réseau sur les futurs besoins de ressources et de financement dans le domaine de la thérapie génique, menée en 2020, ont néanmoins été présentés au Comité consultatif du GEON, ce qui a abouti à l'organisation d'une session entièrement consacrée aux techniques de thérapie génique lors de l'assemblée annuelle des OMCL. Un groupe de rédaction a également commencé à travailler sur un livre blanc qui contiendra des recommandations. L'assemblée annuelle a eu lieu en ligne, en décembre.

Coopération internationale

Le Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés a poursuivi sa collaboration avec le Réseau européen des laboratoires des douanes (CLEN).

Publications, bases de données et site web

Après avoir réalisé plusieurs études *fingerprint*, le Groupe de Travail sur les substances actives a décidé de publier, dans des revues scientifiques, les résultats de deux études (oméprazole et sildénafil, voir note de bas de page 2, ci-dessous). Ces publications sont axées sur l'interprétation des résultats analytiques, sur les avantages de la méthodologie chimométrique et sur la collaboration entre laboratoires.

Les résultats d'une MSS sur les produits illégaux suspectés (MSSIP) contenant des molécules non-ATC-DCI ont été publiés dans une revue scientifique³. Un résumé de l'étude est également paru sur le site web de l'EDQM, en juin 2021.

CombiStats™ s'est imposé comme un outil de référence reconnu pour l'analyse statistique des résultats de titrages biologiques, qui contribue à la reconnaissance mutuelle des données et des résultats par l'ensemble des parties intéressées. En 2021, 921 licences ont été distribuées et CombiStats™ a été utilisé dans 28 pays d'Europe et 30 pays du reste du monde. Des webinaires de formation, à destination des utilisateurs-trices débutant-es et avancé-es, ont été organisés en octobre et ont réuni plus de 150 participant-es de 50 pays.

3. «The occurrence of non-anatomical therapeutic chemical-international nonproprietary name molecules in suspected illegal or illegally traded health products in Europe: A retrospective and prospective study», DOI: [10.1002/dta.3001](https://doi.org/10.1002/dta.3001).

Activités concernant spécifiquement les pays de l'UE/EEE

Programme de travail

► *Surveillance du marché des produits autorisés par voie centralisée*

Le programme régulier couvrant les produits autorisés par voie centralisée (CAP) porte sur une liste annuelle de produits préparée par le Secrétariat de l'EMA, en collaboration avec les comités scientifiques de l'EMA et avec la contribution finale du Comité consultatif OMCL CAP. En 2021, 33 médicaments pour usage humain et six médicaments pour usage vétérinaire, ainsi qu'une substance active, ont été désignés pour les contrôles.

Le programme de surveillance des génériques CAP 2021 a couvert des produits contenant de l'aripiprazole, de l'olanzapine et de la rivastigmine.

Le programme de surveillance des biosimilaires CAP comprend trois projets, qui porteront sur des produits contenant du filgrastim, de l'étanercept et du rituximab, sur une période de cinq ans (2019-2023).

Un autre programme de surveillance du marché des CAP est consacré aux contrôles d'authenticité des produits faisant l'objet d'une distribution parallèle. La liste des produits d'intérêt est fournie, tous les ans, par l'EMA. Cinq produits ont été contrôlés en 2021. La présence de nitrosamines a également été recherchée dans quelques CAP.

Les résultats montrent que la grande majorité des produits contrôlés étaient de la qualité attendue et conformes aux spécifications autorisées. Au 31 décembre 2021, deux résultats hors spécifications avaient été décelés et, avec quelques problèmes d'ordre réglementaire ou technique, signalés et suivis par l'EMA.

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

Le 17^e programme régulier a été mené à bien en 2021. Quelque 1 400 contrôles de produits ont été couverts par ce programme. En 2021, des rapports de contrôle ont été produits par 25 OMCL, et 17 % des produits contrôlés étaient pour usage vétérinaire. Des problèmes d'ordre réglementaire ont été constatés dans environ 4 % des contrôles. Dans 1,8 % des cas, un ou plusieurs résultats hors spécification ont été signalés.

Les OMCL impliqués dans cette activité se sont réunis une fois en 2021 pour évaluer le programme et réfléchir aux moyens d'optimiser leur collaboration.

Un nouveau Groupe HMA/réseau OMCL réunissant des inspecteurs-trices BPF, des évaluateurs-trices qualité et des représentant-es des unités assurance qualité, des OMCL et l'EDQM a été créé pour travailler sur l'extension aux facteurs de risque post-commercialisation d'un outil existant d'évaluation des risques pour les produits autorisés par reconnaissance mutuelle ou par voie décentralisée (PRM/PDC).

► *Procédure OCABR pour les produits biologiques à usage humain*

Les activités du réseau créent les conditions nécessaires à la reconnaissance mutuelle obligatoire de la libération des lots de vaccins pour usage humain et de médicaments dérivés du sang et du plasma humains. Les OMCL examinent la qualité de chaque lot en effectuant des contrôles expérimentaux et des évaluations de protocole.

L'assemblée annuelle du réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain a principalement porté sur les produits du sang, les vaccins et les problèmes communs et a favorisé les partages d'expertise et l'optimisation des ressources pour résoudre les problèmes récurrents.

Les activités prioritaires en 2021 ont notamment compris le maintien de la libération régulière des lots, afin d'assurer un approvisionnement constant du grand public en médicaments essentiels – tels que les vaccins infantiles et les facteurs de coagulation humains –, de faire face à la forte demande de libération des lots de vaccins contre le COVID-19 approuvés et d'assurer la préparation de la libération des lots de vaccins contre le COVID-19 en développement. Grâce à la coordination du réseau et à une planification d'urgence minutieuse par les OMCL, la libération des lots « régulière » n'a pas été affectée par la situation en 2021. Les OMCL ont évalué plus de 12 600 lots finaux et contrôlé l'innocuité d'environ 10 000 mélanges de plasma. Ces travaux ont inclus la libération de plus de 1 600 lots de vaccins contre le COVID-19, confirmant ainsi de façon indépendante la qualité des produits avant qu'ils ne parviennent aux patient-es. D'autres activités liées aux vaccins contre le COVID-19 sont décrites sous « Initiatives contre le COVID-19 », ci-dessus.

En 2021, le Comité consultatif OCABR a modifié son calendrier habituel et s'est réuni trois fois au lieu de deux, afin de s'adapter au report de la date de l'assemblée annuelle des OMCL de juin à septembre. De nombreuses téléconférences ad hoc ont également été organisées tout au long de l'année. Le Groupe de rédaction OCABR pour les vaccins a tenu de nombreuses réunions ad hoc, outre ses deux réunions habituelles. D'autres réunions ont été organisées avec parties intéressées issues de l'industrie et d'autres organisations, notamment la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies

(CEPI) et Vaccines Europe (VE), dans le but de favoriser le partage d'informations et de définir des stratégies en préparation de la procédure OCABR pour les candidats-vaccins contre le COVID-19 et, plus globalement, pour la procédure OCABR.

Un atelier visant à favoriser l'harmonisation des essais d'innocuité des vaccins poliomyélitiques a été organisé pour les OMCL et les fabricants.

L'EDQM a apporté son soutien au réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain et aux parties intéressées pour la transition post-Brexit, en publiant des communications sur les pages consacrées à ce sujet sur son site web.

► *Libération des lots de médicaments immunologiques vétérinaires*

Le Comité consultatif du Veterinary Batch Release Network (VBRN) s'est également réuni, exceptionnellement, à trois reprises en 2021, afin de progresser sur des questions importantes et de préparer l'assemblée annuelle, organisée en septembre, plus tardivement qu'à l'accoutumée. Les activités habituelles d'évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots (OBPR) et OCABR pour les médicaments immunologiques vétérinaires (MIV) ont, en grande partie, été épargnées par les conditions dues à la pandémie de COVID-19, grâce à une planification minutieuse de la part des OMCL. Pendant l'assemblée annuelle 2021, trois membres ont été élu-es pour rejoindre le Comité consultatif.

La phase pilote visant à mieux coordonner les activités de surveillance après mise sur le marché des produits s'est poursuivie; quatre OMCL ont communiqué des données en 2021.

Le Comité consultatif s'est activement préparé à la mise en application de la nouvelle législation vétérinaire de l'UE, en janvier 2022, en mettant à jour les documents pertinents et en présentant, au réseau, des documents prioritaires pour adoption, notamment les Procédures administratives (EU) pour l'OCABR et l'OBPR, les *guidelines* OCABR spécifiques aux produits et des modèles de protocole.

Coopération internationale

Dans un effort d'extension de la coopération internationale, des représentant-es de la Therapeutic Goods Administration (TGA, Australie) ont participé pour la première fois, à titre d'observateurs, aux sessions réservées au réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain, aux sessions sur les vaccins et aux sessions communes, en vertu du protocole d'entente signé avec le réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain en 2020.

En janvier 2021, après la période de transition post-Brexit, le réseau OCABR pour les produits biologiques

à usage humain a signé, avec le National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC, Royaume-Uni), un protocole d'entente sur les échanges d'informations confidentielles relatives aux activités de libération des lots de vaccins et de médicaments dérivés du sang. En vertu de ce protocole d'entente, des représentant-es du NIBSC ont pu assister, en qualité d'observateurs, à l'assemblée annuelle 2021.

Le VBRN a accepté une demande de protocole d'entente similaire déposée par le Veterinary Medicines Directorate (Royaume-Uni), lors de l'assemblée annuelle 2021. L'accord a été signé en décembre.

Publications, bases de données et site web

Au 31 décembre 2021, la base de données regroupant les études PRM/PDC (créée en 2007 dans le but de renforcer la coopération relative aux activités de planification, d'échantillonnage et de communication des résultats concernant les produits PRM/PDC menées au sein du réseau OMCL) comptait plus de 14 500 enregistrements, auxquels avaient contribué 36 OMCL. L'accès à cette base de données est réservé aux OMCL

et aux Autorités de santé. Un webinar de formation spécialement destiné au personnel des OMCL utilisant la base de données a eu lieu en 2021.

Des modèles d'évaluation des risques relatifs aux produits PRM/PDC ont été régulièrement transférés dans cette base de données, depuis mars 2020. Les modèles, qui comprennent également des recommandations d'essais, seront utilisés pour planifier les activités de surveillance du marché dans les États membres. En 2021, 142 modèles ont été transférés dans la base de données.

Cinq nouveaux *guidelines* et 16 *guidelines* révisés relatifs aux vaccins pour usage humain sont entrés en vigueur.

Un nouveau *guideline* VBRN et un *guideline* VBRN révisé sont également entrés en vigueur. Des actualisations des références juridiques contenues dans les procédures administratives pour l'OCABR et l'OBPR, 15 *guidelines*-produits spécifiques et quatre modèles de protocole ont été adoptés et diffusés. Ils sont entrés en vigueur en janvier 2022, dans le respect de la date de mise en application indiquée dans la législation.

Réponse à la contamination par les nitrosamines

En 2018, la présence de certains types de nitrosamines (*N*-nitrosodiéthylamine [NDEA] et *N*-nitrosodiméthylamine [NDMA]) a été détectée dans plusieurs substances actives utilisées pour le traitement de l'hypertension et dans des médicaments apparentés. Les nitrosamines sont classées comme carcinogènes probables pour l'être humain et, conformément aux dispositions réglementaires en vigueur, ne sont tolérées qu'à très faible teneur.

L'EDQM, qui a pour mission de promouvoir et de protéger la santé publique en Europe en permettant l'accès de tous à des médicaments et soins de santé de qualité, a agi à plusieurs niveaux pour répondre à ce problème, en coopérant continuellement avec les autorités réglementaires, tant à l'échelle de l'UE qu'à l'échelle internationale. Les initiatives de l'EDQM concernant la contamination par les nitrosamines sont détaillées ci-dessous. Pour plus d'informations, consultez la page web de l'EDQM consacrée à ce sujet.

Stratégie de la Ph. Eur.

Mise en application rapide des monographies révisées de sartans

En février 2021, par le biais de sa procédure de révision rapide, la Commission européenne de Pharmacopée a publié la version révisée de cinq monographies de sartans à cycle tétrazole, à savoir *Valsartan* (2423), *Losartan potassique* (2232), *Irbésartan* (2465), *Candésartan cilexétil* (2573) et *Olmésartan médoxomil* (2600), pour mise en application au 1^{er} avril 2021. Afin de maintenir les exigences de la Ph. Eur. en phase avec les dernières décisions réglementaires de l'EMA, la section Production des monographies révisées a été reformulée et celle consacrée à l'essai des *N*-nitrosamines a été supprimée. Pour aider les fabricants, la section Production contient désormais un renvoi au chapitre général 2.5.42. *N-Nitrosamines dans les substances actives*. La version PDF des textes a été publiée sur le site web de l'EDQM, conjointement au chapitre général 2.5.42, qui présente plusieurs procédures analytiques pour le contrôle des impuretés *N*-nitrosamines pertinentes.

Monographies générales en cours de révision

Faisant suite à l'avis du CHMP de l'EMA, en application de l'article 5(3) du Règlement (CE) n° 726/2004, concernant la détection, la gestion et la prévention de la présence de *N*-nitrosamines dans les médicaments pour usage humain⁴, et à la décision du même CHMP d'appliquer ces recommandations aux « médicaments sartans »⁵, la Commission européenne

de Pharmacopée a entrepris de réviser la section Production des monographies générales *Substances pour usage pharmaceutique* (2034) et *Préparations pharmaceutiques* (2619). L'objectif était d'ajouter une recommandation d'évaluation du risque associé au procédé de fabrication et de mettre en œuvre une stratégie de détection et de contrôle des impuretés *N*-nitrosamines. Les projets de monographies ont été publiés pour enquête publique dans *Pharmeuropa* 33.3 (avril 2021). La Commission européenne de Pharmacopée a soigneusement examiné tous les commentaires reçus; le dialogue avec les Autorités compétentes est en cours afin de veiller à ce que les exigences décrites dans ces monographies demeurent totalement conformes aux décisions des autorités réglementaires.

En parallèle, la Commission européenne de Pharmacopée a également lancé une réflexion sur les répercussions que l'ajout de ces exigences dans les deux monographies générales en question pourrait avoir sur les monographies spécifiques.

Actions concernant les CEP

Le Service de la Certification des substances de l'EDQM a continué d'examiner les évaluations des risques et les demandes de mise à jour reçues des titulaires de CEP. Ce travail d'évaluation est presque terminé pour les dossiers jugés très à moyennement prioritaires (en fonction du risque de présence d'impuretés *N*-nitrosamines), et un petit nombre de CEP a été révisé lorsque des essais spécifiques sur les substances actives ont été jugés nécessaires ou mis en place par les fabricants concernés. L'évaluation de la présence

4. Voir l'avis du CHMP de l'EMA EMA/369136/2020, en application de l'article 5(3) du Règlement (CE) n° 726/2004, concernant la détection, la gestion et la prévention de la présence de *N*-nitrosamines dans les médicaments pour usage humain, 25 juin 2020: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf (en anglais uniquement).
5. Voir le communiqué de l'EMA, 13 novembre 2020: www.ema.europa.eu/en/news/nitrosamines-ema-aligns-recommendations-sartans-those-other-medicines (en anglais uniquement).

potentielle de nitrosamines est réalisée en routine pour toutes les nouvelles demandes de CEP, au moment du renouvellement des CEP et pour les révisions susceptibles d'influer sur le degré de risque, sur la base des données que les demandeurs-ses sont tenus de soumettre.

Collaboration et communication

Collaboration avec les partenaires européens et internationaux

L'EDQM a poursuivi son étroite collaboration avec le réseau réglementaire de l'UE et ses partenaires internationaux sur le contrôle des nitrosamines, afin de partager des informations et de faire en sorte que les approches adoptées sur la question soient coordonnées et harmonisées. Le Service de la certification des substances participe régulièrement aux réunions du Nitrosamines International Strategic Group (NISG), du Nitrosamine Implementation Oversight Group (NIOG) de l'UE et du Groupe d'Experts sur les nitrosamines du QWP.

Communication avec les parties intéressées

L'année 2021 a commencé par deux manifestations en ligne qui ont remporté un franc succès, coorganisées par les services de l'EDQM dont les activités ont été affectées par les problèmes de contamination par les *N*-nitrosamines. Au total, plus de 3 000 participant-es se sont inscrit-es à ces webinaires, au cours desquels ils et elles ont obtenu des informations et des orientations concrètes au sujet de l'approche adoptée par la Ph. Eur. pour le contrôle des impuretés *N*-nitrosamines dans les médicaments de la classe des sartans et de ses répercussions sur les certificats de conformité délivrés pour les substances concernées.

- ▶ Impuretés *N*-nitrosamines : le point sur l'approche adoptée par la Ph. Eur. (janvier 2021)

- ▶ Approches relatives aux CEP et stratégie adoptée par la Ph. Eur. en matière de contrôle des nitrosamines : orientations actuelles et mise en application pratique (avril 2021)

Les présentations et l'enregistrement sont disponibles sur le site web de l'EDQM ([Évènements > Catalogue des ressources – évènements et formations](#)).

Stratégies d'échantillonnage et de méthodes d'analyse avec les OMCL

Depuis la mi-2018, les membres du GEON participent à différentes activités relatives à la détection des nitrosamines dans les substances actives et les médicaments. Un nouveau Groupe de Travail OMCL spécialement établi à ces fins s'est réuni 14 fois depuis lors et a étendu son champ d'activité au-delà du groupe des nitrosamines afin de couvrir également le dosage des impuretés mutagènes présentes à l'état de traces (p. ex. impuretés azoturées dans les sartans à cycle tétrazole).

Le Groupe OMCL chargé du contrôle des contaminants mutagènes s'est réuni à deux reprises en 2021, pour aborder les futures stratégies de contrôle et échanger des informations sur les initiatives internationales en cours dans ce domaine. Les membres du groupe participent actuellement à une campagne de contrôle de la rifampicine, lancée conjointement avec l'EMA/le CMDh, en février 2021. Le réseau a également mis à jour la liste de méthodes internes publiées sur le site web de l'EDQM. Sur la base d'affaires récentes, le groupe a élargi son champ d'action et met au point des méthodes de dosage d'autres substances mutagènes dans les sartans, dont l'AZBT (azidométhyl-biphényl-tétrazole) ou l'AZBC (azidométhyl-biphényl-carbonitrile). Enfin, à la suite du bilan des enseignements tirés par l'EMA en réaction à l'incident des sartans, l'EDQM a, avec l'aide du réseau OMCL, commencé à mettre en application les recommandations relatives à l'échantillonnage et au contrôle.

Activités antifalsification

Les activités de lutte contre la falsification des produits médicaux (médicaments et dispositifs médicaux) de l'EDQM sont principalement menées via les trois canaux. Le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) et le Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions (CD-P-PH/CMED; comité subordonné) développent et promeuvent des programmes et projets visant à faire connaître les bonnes pratiques de lutte contre la falsification des produits médicaux. Le Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés (voir «Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments», ci-dessus) renforce la collaboration entre les OMCL dans le domaine du contrôle des médicaments et des produits similaires falsifiés. Enfin, l'EDQM apporte son soutien à la Convention sur la contrefaçon des produits médicaux et les infractions similaires menaçant la santé publique (Convention MEDICRIME, STCE n° 211) et à son Comité des Parties.

Programme de travail

Dans le domaine de la traçabilité au sein de la chaîne de distribution des médicaments, le soutien apporté par l'EDQM aux États membres de l'UE au sujet de l'évaluation de conformité des répertoires pour les dispositifs de sécurité a permis d'atteindre les objectifs et a progressivement été retiré fin 2021.

Un réseau d'expert-es en produits frontière a été établi dans le cadre du CD-P-PH; son mandat a été rédigé. Ce réseau est principalement appelé à travailler sur les questions liées aux produits frontière et relatives à la mise en application ou à la supervision de la législation sur les médicaments. Il est actuellement composé d'expert-es originaires de 30 pays. Une réunion en ligne du réseau a réuni 45 participants de 23 pays.

L'EDQM a participé aux réunions plénières du Comité des Parties MEDICRIME et a travaillé activement avec son secrétariat à l'harmonisation des activités, par exemple en apportant son soutien à l'établissement d'un réseau disponible 24 h/24 et 7 j/7, ainsi que dans d'autres domaines dans lesquels le CD-P-PH/CMED est actif.

En ce qui concerne l'impact de COVID-19 dans ce domaine, des échanges d'informations entre experts ont été organisés tout au long de l'année 2021.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

Afin de renforcer la coopération, des représentant-es de l'EDQM ont pris part, tout au long de l'année 2021, aux réunions du Working Group of Enforcement Officers des HMA de l'UE (HMA-WGEO).

Des discussions à ce sujet avec des organisations partenaires, comme l'OMS (et l'OMS/EURO), ont permis de mieux réfléchir à la coopération entre autorités concernées, notamment le réseau de points de contact uniques (PCU). Dans ce domaine, l'EDQM a participé à un atelier destiné aux points de contact nationaux

de l'OMS/EURO, au cours duquel elle a partagé son expérience en la matière.

Une réunion en ligne avec des partenaires privés actifs dans le domaine des produits médicaux falsifiés et du suivi pharmaceutique a été co-organisée avec le Comité d'Experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives aux pratiques et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC).

Publications, bases de données et site web

En 2021, le CD-P-PH/CMED a publié (en anglais uniquement) un guide intitulé «*Social media best practices for health authorities*», fondé sur les retours d'expérience des Autorités de santé concernant la meilleure manière d'utiliser les médias sociaux pour faire passer leurs messages et progresser vers l'atteinte de leurs objectifs.

La base de données Know-X de l'EDQM permet de stocker des informations complètes sur des affaires spécifiques de produits médicaux falsifiés. Elle permet aux Autorités de santé et aux autorités répressives de toute l'Europe de partager des informations et de traiter plus rapidement les affaires de produits médicaux suspects (par exemple grâce à sa fonction d'alerte rapide, qui permet aux utilisateurs-trices de signaler de nouvelles affaires, en temps réel). Le CD-P-PH/CMED et le Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés travaillent ensemble à l'actualisation de la base de données et continuent à y apporter des améliorations. Ils coopèrent également pour promouvoir la base de données et dispensent des formations à ses utilisateurs-trices. Par exemple, un webinaire sur l'utilisation de Know-X, destiné aux fonctionnaires des services répressifs au sein des Autorités de santé, a été organisé en 2021.

Pour plus d'informations, consultez le site web de l'EDQM ([Médicaments > Activités antifalsification > Publications sur la falsification de médicaments & les infractions similaires](#)).

Produits et suivi pharmaceutiques

Le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) contribue à l'utilisation optimale des médicaments, à l'amélioration de la qualité de vie des patient-es et au renforcement de la santé publique et de l'accès à des médicaments et à des soins de santé de qualité. Il bénéficie du soutien de trois organes subordonnés: le Comité d'Experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques (CD-P-PH/PC), le Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance (CD-P-PH/PHO) et le Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions similaires (CD-P-PH/CMED).

Activités

Malgré d'évidentes difficultés liées à la pandémie, de nombreux projets ont été lancés ou conclus en 2021.

Un nouveau projet a été amorcé pour promouvoir l'utilisation correcte et sans danger, par les patient-es, des compléments alimentaires à base de plantes, par le biais de conseils appropriés et d'un accès à des informations fiables et sûres concernant l'utilisation et les risques associés à ces produits.

Un groupe de travail a été créé pour travailler à l'élaboration d'un document sur les bonnes pratiques en matière de traçabilité des médicaments en milieu hospitalier, afin de limiter les erreurs d'administration des médicaments et de garantir la sécurité des patient-es.

Un webinaire a été organisé au sujet de la Résolution CM/Res(2016)2 sur les bonnes pratiques en matière de reconstitution, dans les établissements de santé, des médicaments destinés à un usage parentéral. Il visait à détailler la mise en œuvre de cette résolution dans la législation nationale et en milieu hospitalier.

Le CD-P-PH/PHO a tenu trois réunions virtuelles, qui ont donné lieu à 31 recommandations bisannuelles sur la classification des médicaments et leurs conditions de délivrance.

Une enquête a été menée parmi les membres du CD-P-PH/PHO, du Groupe de coordination de l'UE pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMDh) et du Groupe de travail sur les médicaments non soumis à prescription du CMDh, dans l'objectif de mieux appréhender la manière dont la base de données Melclass (qui contient des données nationales sur le statut juridique des médicaments en Europe, recueillies par le CD-P-PH/PHO) est utilisée par les ANC et d'évaluer les pistes d'amélioration éventuelles.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

Plusieurs échanges ont eu lieu avec des organisations internationales et des organismes professionnels actifs dans le domaine de la santé publique et de la pharmacie, notamment l'OCDE et l'Association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP), afin d'harmoniser les efforts de promotion du suivi centré sur le ou la patient-e et d'une utilisation efficace et sans danger des médicaments en Europe.

Un projet pilote a été lancé pour suivre la mise en application, par les sept États membres du Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est (SEEHN), de la Résolution CM/Res(2020)3 sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé. L'enquête conçue à cette fin sera réalisée en 2022.

Publications, bases de données et site web

Révisions de la classification des médicaments

Des révisions de la classification des médicaments ont été effectuées pour les alcaloïdes de l'opium et dérivés (classe ATC [classification anatomico-thérapeuto-chimique]: R05DA), les autres antitussifs (classe ATC: R05DB) et la doxylamine (classe ATC: R06AA09). Elles seront publiées sur le site web de l'EDQM, en 2022.

Melclass

La base de données Melclass (melclass.edqm.eu) a été régulièrement mise à jour avec les recommandations établies par le CD-P-PH/PHO à destination des Autorités nationales de santé concernant la classification des médicaments et leurs conditions de délivrance. Elle a également été actualisée à l'aide des informations nationales disponibles à ce sujet.

Formulaire pédiatrique européen

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

Participation accrue

Une représentante d'Irlande a rejoint le groupe de travail en 2021. En outre, l'EAHP a transmis les noms de spécialistes originaires d'Islande, du Luxembourg, du Monténégro, de République tchèque et de Turquie, qui souhaitent communiquer des informations sur les formulations utilisées et disponibles localement dans des pays qui ne pas actuellement représentés au sein du groupe de travail. D'autres personnes ont également été contactées personnellement au sein d'unités de fabrication hospitalières individuelles – un excellent moyen de faire connaître l'objectif du formulaire pédiatrique européen auprès des pharmaciens hospitaliers et d'obtenir des données sur les formulations qui pourraient être partagées largement.

Programme de travail

Le formulaire pédiatrique européen a poursuivi sa croissance en 2021, grâce au dévouement des membres du groupe de travail concerné, et compte désormais une monographie couvrant la *Solution buvable de phosphate à 60 mg/mL (F0011)*, utilisée dans le traitement de l'hypophosphatémie.

Deux nouvelles formulations, *Chlorhydrate de clonidine liquide pour usage oral* et *Midazolam pour pulvérisation nasale*, ont été inscrites au programme de travail, ce qui porte à 13 le nombre de monographies en cours d'élaboration. Dans le respect du principe fondateur du formulaire, ces produits sont des médicaments destinés à répondre aux besoins non satisfaits de la population pédiatrique, identifiés par des experts après un examen des données scientifiques publiées par l'EMA,

par exemple. D'autres formulations candidates sont en cours d'évaluation.

Deux monographies ont été publiées pour enquête publique fin 2021 : la version révisée de la monographie *Solution buvable de phosphate à 60 mg/mL (F0011)* et celle de la monographie *Sirop simple (sans conservateur) (F0008)*, qui indique une formulation standardisée et une concentration cible pour un véhicule couramment utilisé. Ce sirop simple peut être utilisé pour mettre en suspension des comprimés broyés ou d'autres produits autorisés, mais aussi – et c'est plus important encore – pour préparer les formulations déjà publiées dans le formulaire. Par ailleurs, les *Principes généraux (F9002)* ont fait l'objet d'une révision mineure, visant à clarifier le fait que les spécifications décrites dans une monographie s'appliquent pendant toute la durée de conservation du produit, et ont été republiés dans le formulaire.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

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

L'EDQM se réjouit de poursuivre ses partenariats avec les formulaires nationaux, les pharmacies hospitalières et les universités, et d'établir de nouvelles relations avec d'autres partenaires.

Activités relatives au formulaire pédiatrique européen

Ajout d'une annexe aux monographies comprenant une liste des options enregistrées connues que les prescripteurs-trices ou pharmaciens-nes peuvent envisager pour traiter leurs patient-es.

Évaluation expérimentale de deux monographies et publication pour enquête publique.

Inscription au programme de travail de deux monographies.

Programme de travail du formulaire pédiatrique européen (2021)

- ▶ Baclofène liquide pour usage oral
- ▶ Solution buvable d'hydrate de chloral
- ▶ Solution rectale d'hydrate de chloral
- ▶ Clonidine liquide pour usage oral
- ▶ Suspension buvable d'éthambutol
- ▶ Flécaïnide liquide pour usage oral
- ▶ Solution buvable de furosémide
- ▶ Solution buvable d'isoniazide
- ▶ Solution buvable de lorazépam
- ▶ Midazolam pour pulvérisation nasale
- ▶ Suspension buvable d'oméprazole
- ▶ Pyrazinamide liquide pour usage oral
- ▶ Véhicule pour solution ou suspension buvable (Sirop simple sans conservateur)

Candidats pour ajout au programme de travail

- ▶ Bosentan
- ▶ Étoposide
- ▶ Phénytoïne

Qualité et innocuité des substances d'origine humaine

Transfusion sanguine

L'EDQM est responsable des activités du Conseil de l'Europe dans le domaine de la transfusion sanguine, organisées autour des grands principes directeurs que constituent la promotion du don volontaire non rémunéré⁶, l'assistance mutuelle, l'utilisation optimale du sang et des composants sanguins et la protection des donneurs-ses et des receveurs-ses. Elle travaille sur les aspects éthiques, juridiques et organisationnels de la transfusion sanguine pour assurer l'innocuité, la qualité et l'utilisation optimale du sang et des composants sanguins, en améliorer la disponibilité et en éviter le gaspillage.

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

Principales activités

Guide Sang

L'EDQM revoit et met à jour régulièrement les normes techniques communes relatives au sang et aux composants sanguins dans son *Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins* (le « Guide Sang », en anglais uniquement) et ses Lignes directrices de bonnes pratiques pour les établissements du sang (ES).

En 2021, le groupe chargé d'actualiser le Guide Sang et d'y refléter les avancées scientifiques et les évolutions réglementaires, a activement travaillé à l'élaboration de sa 21^e édition, à paraître en 2023.

Programmes B-PTS et B-QM

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

L'évaluation externe des capacités de contrôle des ES européens s'est également poursuivie en 2021. Six études B-PTS ont été organisées, avec la participation moyenne de 53 laboratoires par étude.

Pour assurer la continuité du programme B-QM en dépit des restrictions de déplacement en place en 2021, l'EDQM a mis en œuvre des sessions de formation et des systèmes d'audit à distance.

Le tout premier audit virtuel pour le sang (B-VA) pilote s'est tenu en octobre 2021. Au cours de cet audit, un ES

européen a bénéficié de l'expérience de ses pairs afin de renforcer son SMQ. Ce programme pilote servira de base pour mettre au point un véritable programme d'audit à distance pour les ES européens, à compter de 2022.

Un webinar intitulé « La Protection des données dans le secteur de la transfusion sanguine : impact et défis pour les établissements du sang » a eu lieu le 17 février 2021. Il a porté sur la protection des données et la manière dont elle s'applique à la transfusion sanguine, ainsi que sur les responsabilités des ES, les défis auxquels ils sont confrontés et les stratégies qu'ils utilisent pour gérer les différents types de données qu'ils traitent.

En novembre 2021, un programme de formation virtuel sur le management des risques qualité a été organisé sur cinq semaines et a rassemblé en moyenne 80 ES. Des ressources complémentaires et des exercices ont été distribués chaque semaine aux participant-es. Le programme s'est terminé par une session en direct, de deux jours, pendant laquelle des exemples concrets et des études de cas ont été examinés de manière interactive.

Plan de contingence et d'urgence dans le domaine de l'approvisionnement en sang

Afin de renforcer les plans nationaux et européens visant à assurer la continuité de l'approvisionnement en sang dans les situations d'urgence, l'EDQM a lancé le projet de Plan de contingence et d'urgence dans le domaine de l'approvisionnement en sang (B-SCEP) en 2019. En 2021, une enquête a permis de recueillir des informations sur les cadres nationaux existants et sur les mesures de contingence/d'urgence en

6. Voir Recommandation Rec (95) 14 sur la protection de la santé des donneurs et des receveurs dans le cadre de la transfusion sanguine, disponible à <https://rm.coe.int/native/09000016804d2970>.

place en matière d'approvisionnement en sang dans les pays européens. Des recommandations et un modèle de plan de prévention ont été rédigés, afin d'apporter un soutien aux pays européens en matière d'établissement, de mise en œuvre et d'actualisation d'un B-SCEP, afin de se préparer aux urgences. Ils seront publiés en 2022.

Projet de réorganisation du système roumain du sang

En 2020, la DG-REFORM de la Commission européenne a confié à l'EDQM la coordination de la réorganisation du système roumain du sang, qui comprend à la fois le service roumain de transfusion sanguine et le contrôle réglementaire de celui-ci.

En 2021, l'équipe projet de l'EDQM a mené une phase de recherche approfondie, afin de mieux comprendre le fonctionnement actuel du système roumain du sang et ses spécificités. Elle a ainsi entrepris des recherches théoriques, envoyé des questionnaires à tous-tes les partenaires du système roumain du sang et organise plusieurs ateliers avec des expert-es roumain-es, dans le but de consolider les résultats et de connaître leur point de vue sur leurs difficultés. En 2022, les conclusions de ces activités seront utilisées pour mettre au point un modèle bien conçu, adapté aux besoins et applicable, en vue de parvenir à un système national du sang restructuré et satisfaisant aux exigences de la législation de l'UE sur le sang et aux normes du Conseil de l'Europe et de l'EDQM en la matière.

Orientations et politiques générales

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

Comme exigé par la Résolution CM/Res(2013)3 relative aux comportements sexuels chez les donneurs de sang ayant un impact sur la sécurité transfusionnelle, un

groupe de travail a été spécialement créé afin d'assurer le recueil continu de données sur l'incidence et la prévalence des infections sexuellement transmissibles qui pourraient avoir un impact sur la sécurité des transfusions. Il a compilé et publié un recueil des politiques d'ajournement appliquées par les États membres aux donneurs-ses dont le comportement présente des risques pour la sécurité transfusionnelle.

Publications, bases de données et site web

Rapport sur la collecte, le contrôle et l'utilisation du sang et des composants sanguins en Europe

L'EDQM recueille des données d'activité sur les donneurs-ses, la collecte, le contrôle, l'utilisation et les aspects qualité du sang et des composants sanguins. Les États membres et observateurs du Conseil de l'Europe communiquent ces données en répondant à un questionnaire annuel. Le rapport 2016 a été publié en 2021. Des données ont été recueillies pour la période 2017-2019 et feront l'objet d'un rapport, à paraître en 2022.

Rapport d'enquête sur le B-SCEP

Un rapport sur les conclusions de l'enquête sur le B-SCEP mentionnée plus haut a été publié; il est disponible sur le site web de l'EDQM ([Substances d'origine humaine](#) > [Transfusion Sanguine](#) > [Plan B-SCEP](#)).

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

Cette banque de données a continué à aider les ES dans leurs recherches de sang de phénotype rare pour les patient-es devant être transfusé-es. À ce jour, six ES ont déjà volontairement mis à disposition leurs listes d'unités de sang congelé de groupes rares.

Organes, tissus et cellules

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 principal objectif est de promouvoir les normes de qualité et de sécurité et son mandat comprend la rédaction d'orientations visant à améliorer l'accès à la transplantation, à établir des normes strictes d'innocuité, de qualité et d'éthique, à recueillir des données à l'échelle internationale, à surveiller les pratiques en Europe et à contribuer à la lutte contre le trafic d'organes.

Programme de travail

Voyage pour transplantation

Dans des circonstances exceptionnelles, certain-es patient-es peuvent être adressé-es pour une transplantation à l'étranger par les voies officielles, pour des raisons médicales, d'organisation ou sociales ; d'autres patients-es, n'ayant pas ou peu accès à la transplantation dans leur pays de résidence, peuvent, en désespoir de cause, également recourir à une greffe à l'étranger. Le voyage pour transplantation devient « tourisme de transplantation » et, par conséquent, contraire à l'éthique, s'il implique un trafic ou si les ressources (dont les organes) utilisées pour la transplantation de patient-es non résident-es sapent la capacité d'un pays à répondre aux besoins de transplantation de sa propre population. Le voyage pour transplantation reste, cependant, un sujet largement méconnu.

À ce jour, 34 États membres ont désigné des points de contact nationaux (PCN) auprès du réseau international des points de contact nationaux (PCN) sur le voyage pour transplantation. Ce réseau est chargé de recueillir régulièrement des données sur les patient-es qui se sont rendu-es à l'étranger pour une greffe, en vertu des Résolutions CM/Res(2013)55 et CM/Res(2017)2 du Conseil de l'Europe⁷, pour enregistrement dans le Registre des voyages internationaux aux fins d'activités transplantatoires (RITTA) – la première base de données de ce genre. Les informations échangées par le biais de ce registre, remanié en 2021, permettront de mieux comprendre ce phénomène, d'identifier les points névralgiques potentiels du tourisme de transplantation, de mieux cerner le profil des donneurs-ses et des receveurs-ses impliqués, ainsi que d'en savoir plus sur la qualité de la transmission des soins donnés aux receveurs-ses et sur son incidence sur l'issue des transplantations. Fin 2021, la base de données RITTA contenait des informations sur près

de 600 patient-es. Le réseau des PCN s'est réuni en novembre 2021 et a examiné les données agrégées enregistrées dans la base de données RITTA. Il est apparu que certains États membres semblent constituer des destinations privilégiées pour certaines interventions de transplantation potentiellement contraires à l'éthique, ce qui nécessite une enquête minutieuse.

En novembre 2021, le Costa Rica a ratifié la Convention du Conseil de l'Europe contre le trafic d'organes humains⁸.

Le don après la détermination circulaire du décès

Le CD-P-TO a adopté un instrument juridique fondateur recommandant aux États membres de mettre au point et d'optimiser des programmes de dons d'organes après la détermination circulaire du décès, qui sont susceptibles d'augmenter considérablement le nombre de donneurs-ses et donc le nombre d'organes disponibles. Ce texte a été présenté au Comité des Ministres, pour adoption en 2022.

Journée européenne du don d'organes et de la greffe

La Journée européenne du don d'organes et de la greffe (EODD) a été célébrée en ligne, le 9 octobre 2021. Cette manifestation a rappelé la très grande importance du don d'organes, de tissus et de cellules, particulièrement au vu des graves conséquences de la pandémie de COVID-19 sur les programmes de transplantation du monde entier et sur le nombre de patient-es en attente d'un organe.

Recueil des données

Dans le cadre d'une convention de subvention de coopération conclue avec la Commission européenne, l'EDQM a coordonné un projet intitulé « Harmonisation

7. Résolution CM/Res(2013)55 sur l'établissement de procédures pour la collecte et la diffusion de données sur les activités de transplantation en dehors d'un système national de transplantation, disponible à l'adresse : https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=09000016805c6cce ; Résolution CM/Res(2017)2 sur l'établissement de procédures pour la prise en charge des patients ayant reçu une greffe d'organe à l'étranger et rentrés dans leur pays d'origine pour y recevoir des soins de suite, disponible à l'adresse : https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=0900001680726fb7.
8. Voir www.coe.int/fr/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=216.

des exercices de collecte de données d'activité dans le domaine des tissus et cellules en Europe»⁹. Il est primordial d'effectuer une évaluation réaliste de l'offre et de la demande en tissus et cellules d'origine humaine pour parvenir à une distribution rationnelle, juste et efficace et, surtout, pour éviter une dépendance excessive vis-à-vis de quelques pays. Par ailleurs, des données d'activité exactes sont nécessaires pour comprendre les chiffres sur les réactions et incidents indésirables graves associés à leur utilisation. Ce projet a donc compris l'identification d'un jeu de données minimal pour recueillir des données d'activité dans le domaine, ainsi que la formulation de recommandations relatives aux personnes qui devraient être responsables du recueil et de la validation de ces données et de leur diffusion auprès de toutes les parties intéressées. Cet exercice revêt une importance particulière dans le contexte de la prochaine révision de la législation de l'UE sur les tissus et cellules.

Formation à la biovigilance

Dans le cadre de cette même convention de subvention, l'EDQM a organisé la première formation européenne sur la biovigilance dans le domaine des tissus et cellules¹⁰, destinée aux correspondant-es de biovigilance et aux Autorités de santé. Elle a aussi mis en place la première formation européenne sur le management de la qualité pour les établissements de tissus¹¹, sur une période de cinq à six semaines, dans le but de fournir aux établissements de tissus européens les outils nécessaires à la mise en œuvre réussie d'un SMQ, de l'identification d'un-e donneur-se potentiel-le à la préparation finale pour application chez le-la patient-e, en passant par la transformation et le stockage des tissus ou des cellules.

L'EDQM était également responsable de l'analyse annuelle des réactions et incidents indésirables graves associés à l'utilisation de tissus et de cellules pour le traitement des patient-es dans l'UE.

Publications

Le CD-P-TO a publié, en collaboration avec la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), un nouveau livret sur la préservation de la fertilité, intitulé «Fertility preservation: a guide for people facing an illness or life events that may affect their fertility» (en anglais uniquement)¹². Il vise à fournir des informations claires, précises et objectives sur la préservation de la fertilité, sur les situations dans lesquelles elle peut être envisagée, sur les techniques de cryopréservation disponibles et sur les utilisations possibles des cellules, tissus et embryons stockés.

Les travaux du CD-P-TO ont également abouti à différentes publications, notamment :

- ▶ le bulletin *Newsletter Transplant*¹³, coordonné par l'Organisation nationale espagnole de transplantation (Organización Nacional de Trasplantes). Cette publication demeure la seule source d'information officielle permettant de suivre et de comparer les pratiques en vigueur dans les États membres. Couvrant 71 pays du monde entier, elle fournit des informations complètes et des données relatives aux activités de don et de transplantation, à la gestion des listes d'attente, aux refus de prélèvement d'organes et aux centres autorisés à pratiquer la transplantation ;
- ▶ l'article «Critical pathway for deceased tissue donation: a novel adaptative European systematic approach», paru dans *Transplant International*¹⁴ ;
- ▶ l'article «Access of non-residents to transplantation of deceased donor organs: practices and strategies in the European setting», paru dans *Transplant International*¹⁵ ;
- ▶ l'article «International Travel for Transplantation: Time for Transparency», paru dans *Transplantation*¹⁶.

9. Voir www.edqm.eu: *Substances d'origine humaine > Organes, tissus et cellules > Transplantation: axes de travail*.

10. Voir www.edqm.eu: *Évènements > Catalogue des ressources - évènements et formations > Formation à la biovigilance dans le domaine des tissus et cellules*.

11. Voir www.edqm.eu: *Évènements > Catalogue des ressources - évènements et formations > Formation: le management de la qualité pour les établissements de tissus*.

12. Voir www.edqm.eu: *Substances d'origine humaine > Organes, tissus et cellules > Organes, tissus et cellules - Publications > Brochures - Organes, tissus et cellules*.

13. Voir <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-87/detail>.

14. Voir <https://doi.org/10.1111/tri.13841>.

15. Voir <https://doi.org/10.1111/tri.14113>.

16. Voir <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003971>.

Santé des consommateurs·trices

Cosmétiques

En matière de cosmétiques, le programme de travail vise à protéger la santé humaine en Europe grâce à des exigences communes en matière de qualité et d'innocuité, à l'élaboration de procédures d'analyse communes, à la coordination des contrôles officiels et à la vérification de l'aptitude des contrôles.

Activités

Le Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur (CD-P-COS) s'est réuni une fois, en visioconférence, avec tous·tes ses membres et observateurs. Il a, par ailleurs, participé à une réunion conjointe avec le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (réseau OCCL), afin de coordonner les efforts en matière de surveillance du marché des produits cosmétiques.

Innocuité des produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants

La première édition du document d'orientation « *Safe cosmetics for young children* » qui contient des recommandations sur l'évaluation des risques liés aux produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants a été publiée, en anglais uniquement, en 2012¹⁷. Une mise à jour complète a été faite en 2021, afin de traiter la question des perturbateurs endocriniens et des nanomatériaux. La nouvelle édition sera publiée en 2022.

Réseau OCCL

Contrôle qualité des cosmétiques : études de surveillance du marché

La troisième phase de la MSS sur les cosmétiques destinés aux enfants (commencée en 2011) a été finalisée en 2021. Les résultats confirment que la conformité globale des produits cosmétiques conçus pour attirer les enfants (et souvent perçus comme des jouets) aux réglementations européennes était faible par rapport aux produits de soin courants. Les autorités ont rejeté 25 % des produits examinés et

en ont rappelé ou interdit 5 %. Les interdictions de vente ont notamment été motivées par la présence de nitrosamines et de conservateurs sensibilisants.

Le réseau OCCL a commencé une nouvelle MSS afin de déterminer la teneur des produits cosmétiques en formaldéhyde, une substance présumée cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction (CMR).

Écrans solaires

Les OCCL ont partagé leurs stratégies de surveillance du marché des écrans solaires au sein du réseau. Plusieurs laboratoires ont travaillé au développement de méthodes alternatives pour déterminer le facteur de protection solaire.

Programme d'essais d'aptitude

En 2021, trois études PTS ont été finalisées, ce qui a permis aux participant·es d'évaluer leur capacité à doser les phtalates dans les vernis à ongles et les parfums, le 1,4-dioxane dans les produits pour le bain, ainsi que la méthylisothiazolinone/méthylchlorisothiazolinone et les colorants dans les produits cosmétiques. Une étude PTS sur les produits de blanchiment de la peau, à laquelle ont participé 21 laboratoires, a par ailleurs été lancée.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

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

17. Voir www.edqm.eu : Santé du consommateur > Cosmétiques et tatouages > Publications relatives aux produits cosmétiques et aux encres de tatouage.

Matériaux et objets pour contact alimentaire

L'objectif du programme de travail relatif aux matériaux et objets pour contact alimentaire consiste à protéger la santé humaine dans toute l'Europe, par le biais d'exigences de qualité et d'innocuité communes en la matière, ainsi que de la définition de protocoles d'essais et de procédures analytiques communes.

La Résolution CM/Res(2020)9 du Conseil de l'Europe sur l'innocuité et la qualité des matériaux et objets pour contact alimentaire¹⁸ comprend des principes directeurs relatifs à la mise en œuvre de politiques adaptées et sert de cadre à l'ensemble des guides techniques publiés par l'EDQM sur des matériaux pour contact alimentaires spécifiques.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

Les Autorités nationales de santé contribuent à l'élaboration d'orientations, apportent leur expertise et procèdent à des essais expérimentaux. L'EDQM collabore avec la Commission européenne et l'Autorité européenne de sécurité des aliments afin d'assurer la cohérence et la complémentarité entre les résolutions et guides techniques du Conseil de l'Europe et les réglementations et orientations applicables dans l'UE.

Publications

Un nouveau guide technique sur le papier et le carton utilisés dans la fabrication des matériaux et objets pour contact alimentaire est disponible au téléchargement sur FreePub¹⁹ (« *Paper and board used in food contact materials and articles* », en anglais uniquement). Pour protéger les consommateurs contre les contaminants présents dans les aliments et issus des matériaux d'emballage ou des récipients, des instructions spécifiquement destinées aux exploitant-es d'entreprise ont été incluses sur la manière d'assurer l'innocuité et la qualité des matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Un guide sur les substances migrant dans les denrées ou simulants alimentaires à partir des encres d'impression a également été publié (« *Food contact materials and articles – Substances migrating from printing inks to food or food simulants* », en anglais uniquement) et peut être téléchargé sur FreePub²⁰. Les procédures détaillées relatives à l'extraction des aliments et aux contrôles analytiques par chromatographie liquide ou par chromatographie liquide en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse en tandem dans les deux cas, ont été validées avec succès dans le cadre

d'une étude interlaboratoire, à laquelle ont participé 11 laboratoires de contrôle.

Un rapport d'enquête, intitulé « *Metal release from enamelware* » (en anglais uniquement), fondé sur un recueil de données effectué, en Europe, par les autorités officielles de contrôle, de 2015 à 2018, est disponible au téléchargement sur FreePub²¹. Pour le cadmium et le plomb, 10 laboratoires sur les 15 participants (situés dans différents pays) ont utilisé les limites de libération spécifique définies dans le guide technique du Conseil de l'Europe, qui donne des limites plus strictes que la directive européenne sur la céramique (2005, en cours de révision). Les ANC ont prévu d'autres MSS, et deux réunions d'experts ont été organisées en 2021 afin de passer en revue les différentes conditions d'essai et limites de libération qu'elles appliquent.

Les bonnes pratiques en matière de pièces justificatives de conformité des matériaux et objets pour contact alimentaire ont été examinées par les autorités réglementaires, les laboratoires de contrôle et les parties intéressées. Le CD-P-MCA a demandé à un groupe d'experts d'élaborer des orientations relatives à l'étendue des informations à faire figurer dans la documentation et de dresser une liste de contrôle connexe, destinée à être utilisée par les autorités et les fabricants.

Le CD-P-MCA a accepté les modifications proposées par les expert-es des Autorités compétentes, des laboratoires officiels de contrôle et de l'industrie en vue de la deuxième édition du guide pratique sur les métaux et alliages constitutifs des matériaux et objets pour contact alimentaire (2013), destiné aux fabricants et aux autorités réglementaires, qui sera rédigée en 2022²².

18. Voir https://search.coe.int/cm/pages/result_details.aspx?ObjectId=09000016809fe04b.

19. Voir <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-115/detail>.

20. Voir <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-161/detail>.

21. Voir <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-159/detail>.

22. Voir www.edqm.eu : Santé du consommateur > Matériaux et objets pour contact alimentaire > Liste des publications relatives aux matériaux et objets pour contact alimentaire.

Annexe

Table des abréviations

Principe des 3R	remplacement, réduction et raffinement (de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales)
AMC	audit mutuel conjoint
ANC	Autorité nationale compétente
ANP	Autorité nationale de pharmacopée
ATC	classification anatomico-thérapeutico-chimique
AZBC	azidométhyl-biphényle-carbonitrile
AZBT	azidométhyl-biphényle-tétrazole
BPD	Bonnes pratiques de distribution
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
B-PTS	programme d'essais d'aptitude pour le sang
B-QM	management de la qualité du sang
B-SCEP	Plan de contingence et d'urgence dans le domaine de l'approvisionnement en sang
BSP	Programme de standardisation biologique
B-VA	audit virtuel pour le sang
BVS	déclaration de validité de lot
CAP	produit autorisé par voie centralisée
numéro CAS	numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données Chemical Abstracts Service Registry
CD-P-COS	Comité directeur européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur
CD-P-MCA	Comité directeur européen sur les matériaux et objets pour contact alimentaire
CD-P-PH	Comité directeur européen sur les produits et les soins pharmaceutiques
CD-P-PH/CMED	Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions similaires
CD-P-PH/PC	Comité d'Experts sur les normes de qualité et de sécurité relatives à la pratique et au suivi pharmaceutiques
CD-P-PH/PHO	Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance
CD-P-TO	Comité directeur européen sur la transplantation d'organes
CD-P-TS	Comité directeur européen sur la transfusion sanguine
CEP	certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne

CEPI	Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (EMA)
CL	chromatographie liquide
CLEN	Réseau européen des laboratoires des douanes
CMDh	Groupe de coordination de l'UE pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées d'autorisation des produits à usage humain
CMDv	Groupe de coordination de l'UE pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées d'autorisation des produits à usage vétérinaire
CMR	cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction
COVAX	initiative mondiale pour un accès équitable aux vaccins contre le COVID-19
CPG	chromatographie en phase gazeuse
DH-BIO	Comité de Bioéthique du Conseil de l'Europe
EA	European Co-operation for Accreditation
EAHP	Association européenne des pharmaciens hospitaliers
EA/LC	Comité du laboratoire de l'European Co-operation for Accreditation
EATCB	Association européenne des banques de tissus et de cellules
ECSP	Comité d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS)
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
EEB	essai des endotoxines bactériennes
EEE	Espace économique européen
EMA	Agence européenne des médicaments
EMA PDCO	Comité pédiatrique (EMA)
EODD	Journée européenne du don d'organes et de la greffe
EQAAS	système d'évaluation externe de l'assurance qualité de l'OMS
ER	étalon de référence
ES	établissement du sang
ESHRE	Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie
EST	encéphalopathie spongiforme transmissible
EUNDB	European Union Network Data Board
FDS	fiche de données de sécurité
GEON	réseau européen général des OMCL
GTWG	Groupe de Travail sur les produits de thérapie génique
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IPRP	Programme international des régulateurs pharmaceutiques
ISA	étalon international d'antibiotique (OMS)
ISO/CEI	Organisation internationale de normalisation/Commission électrotechnique internationale
JP	Pharmacopée japonaise
MAT	essai d'activation des monocytes

MIV	médicament immunologique vétérinaire
MQ	management de la qualité
MSS	étude de surveillance du marché
MSSIP	étude de surveillance du marché sur des produits présumés illégaux
NC3Rs	National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research (Royaume-Uni)
NDEA	<i>N</i> -nitrosodiéthylamine
NISG	Groupe stratégique international sur les nitrosamines
OBPR	évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots
OCABR	libération officielle des lots par les autorités de contrôle
OCCL	laboratoire officiel de contrôle des cosmétiques
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMCL	laboratoire officiel de contrôle des médicaments
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONU DC	Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
PA	alcaloïde pyrrolizidinique
PCN	point de contact national
PCU	point de contact unique
PDC	procédure décentralisée
PRM	Procédure de reconnaissance mutuelle
PTS	programme d'essais d'aptitude
QWP	Groupe de Travail sur la Qualité (EMA)
RITTA	Registre des voyages internationaux aux fins d'activités transplantatoires
RMN	résonance magnétique nucléaire
RTEMIS	« Real-Time Remote Inspections », projet pilote concernant des inspections à distance en temps réel
SARM	modulateur sélectif des récepteurs aux androgènes
S/CIP	Schéma de coopération pour l'Inspection pharmaceutique
SCRI	substance chimique de référence internationale (OMS)
SEEHN	Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est
SMQ	système de management de la qualité
TFDA	Taiwan Food and Drug Administration
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australie)
UE	Union européenne
Unicef	Fonds des Nations-Unies pour l'enfance
USFDA	Food and Drug Administration des États Unis
USP	Pharmacopée des États-Unis
VBRN	Veterinary Batch Release Network, réseau de l'UE/EEE chargé de la libération des lots de médicaments vétérinaires
VMC	visite mutuelle conjointe

Cette publication passe en revue les travaux menés au cours de l'année 2021 par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé, et souligne les résultats obtenus.

Télécharger ce rapport



www.coe.int

Le Conseil de l'Europe est la principale organisation de défense des droits de l'homme du continent. Il comprend 46 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.