



LES POINTS FORTS DE L'ANNÉE 2022



Rapport annuel de l'EDQM

LES POINTS FORTS DE L'ANNÉE 2022

RAPPORT ANNUEL DE L'EDQM

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

Édition anglaise

*2022 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 en erreur, et pour autant que leur source soit dûment citée.

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

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

Photos © Conseil de l'Europe,
Shutterstock.com

Mise en page et couverture :
Service de 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 2023
Imprimé dans les ateliers
du Conseil de l'Europe

Table des matières

MESSAGE DE LA DIRECTRICE	5
2022 EN BREF	6
COOPÉRATION AVEC LES PARTENAIRES INTERNATIONAUX	11
INITIATIVES DE L'EDQM CONTRE LE COVID-19	16
QUALITÉ ET UTILISATION DES MÉDICAMENTS	17
Pharmacopée Européenne	17
Étalons de référence	23
Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur.	24
Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments	26
Réponse à la contamination par les nitrosamines	31
Activités antifalsification	33
Produits et suivi pharmaceutiques	35
Formulaire pédiatrique européen	37
QUALITÉ ET INNOCUITÉ DES SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE	39
Transfusion sanguine	39
Organes, tissus et cellules	41
SANTÉ DES CONSOMMATEURS ET CONSOMMATRICES	45
Cosmétiques	45
Matériaux et objets pour contact alimentaire	46
ANNEXE	47
Table des abréviations	47

Message de la Directrice



En 2022, la faculté de la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) à évoluer, à tirer parti de la transition et à s'adapter à une nouvelle conjoncture a été déterminante pour la réussite de ses activités. L'EDQM est devenue une grande entité administrative du Conseil de l'Europe, rattachée directement à la Secrétaire générale. Des changements de personnel ont été opérés à des postes d'encadrement clés. La parution de la 11^e Édition de la Pharmacopée Européenne a été célébrée, en septembre, par une conférence organisée au format hybride, qui a marqué un tournant. En conséquence de la guerre en Ukraine, la Fédération de Russie a été exclue du Conseil de l'Europe et les droits de représentation de la Fédération de Russie et du Bélarus à titre d'observateurs auprès de la Commission européenne de Pharmacopée ont été suspendus. Tous ces événements se sont produits après la pandémie, période inévitablement teintée d'incertitude et pendant laquelle de nouveaux défis se sont posés à l'échelle mondiale, dans toutes les sphères du quotidien, ou presque.

D'anciennes vérités ont laissé place à de nouvelles inquiétudes, à de nouveaux risques et dangers. Il suffit de citer les vastes problèmes d'approvisionnement en médicaments, qui soulèvent de sérieuses questions concernant la résilience, la durabilité et l'indépendance de nos sociétés. Nous agissons déjà pour parer à cette difficulté – ce qui s'inscrit dans notre mission première de protection de la santé

publique – en nourrissant des échanges avec une communauté mondiale d'expert-es et de parties intéressées. Résorber et prévenir les pénuries de médicaments avec le concours de partenaires européens et internationaux demeurera l'un de nos principaux axes de travail à moyen terme, d'autant que ce sujet est au cœur même de la mission de l'EDQM.

L'EDQM est ainsi résolument tournée vers l'avenir. Forts de nos succès passés et pleinement conscients de la nécessité de faire preuve d'anticipation en ces périodes d'incertitude, nous avons entrepris l'élaboration d'une feuille de route stratégique – le programme « EDQM 2030 » – afin d'assurer la pérennité de nos opérations et activités.

Pour éclairer le processus de planification de notre prochaine stratégie à moyen terme, nous avons mené des enquêtes et des consultations ciblées, mais aussi analysé les fruits de nos précédentes stratégies. Notre objectif est de concevoir un nouveau cadre stratégique englobant la vision, la mission et les principes de l'EDQM, et reposant sur les valeurs fondamentales du Conseil de l'Europe, notre organisation mère.

Nous ne sommes qu'au début de cette démarche, mais il apparaît déjà clairement que l'implication des parties intéressées doit être placée au premier plan, maintenant et à l'avenir. La cohésion interne à l'EDQM et la collaboration externe, avec les parties intéressées, sont cruciales si nous voulons atteindre nos objectifs. C'est ainsi que nous pourrions faire face à un avenir imprévisible.

En conclusion, notre faculté à travailler ensemble, que ce soit en interne ou en externe, sera déterminante pour la réussite de nos activités. Notre personnel, nos équipes et notre culture organisationnelle sont les garants de la réalisation de nos objectifs communs. Nous avons toujours à cœur d'étendre notre rayonnement et de renforcer notre impact dans le monde entier, en promouvant l'implication des parties intéressées, en modernisant nos méthodes de travail et en améliorant la qualité et l'efficacité de notre contribution en matière de santé publique. À mesure de nos avancées, nous continuerons de porter nos valeurs fondamentales – intégrité, respect et professionnalisme –, à la poursuite d'un monde où, pour donner l'impulsion à une meilleure santé pour chacun-e, il suffit d'assurer une meilleure protection de la santé publique.

Merci de votre soutien et de votre collaboration sans faille dans cette démarche décisive.

Petra Doerr, PhD
Directrice, EDQM, Conseil de l'Europe

2022 en bref

Rayonnement



26
manifestations
organisées

Plus de
10 000
participant·es
de plus de
100
pays

Plus de
7 200
vues pour
les sessions
enregistrées

11
nouvelles
publications

États membres et observateurs de la Commission européenne de Pharmacopée (2022)



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

Qualité et utilisation des médicaments

Activités de la Pharmacopée Européenne

nouvelles monographies
23

nouveaux chapitres généraux
2

textes révisés
186

Textes de la Pharmacopée Européenne adoptés en 2022 – aperçu

Un nouveau chapitre général : 5.26. *Implémentation des procédures de pharmacopée*

Un chapitre général harmonisé : 2.2.46. *Techniques de séparation chromatographique*

Deux monographies générales révisées : *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et *Préparations pharmaceutiques (2619)*

Deux monographies harmonisées révisées : *Vaseline blanche (1799)* et *Vaseline jaune (1554)*

Programme de standardisation biologique – état des lieux



Nombre total de projets **20**



Projets arrivés à terme **1**



Projets toujours en cours **19**

Base « Standard Terms » – quelques chiffres clés



Nombre total d'inscriptions **40 000**



Termes normalisés **1 048**



Entrées **31 000**



Langues **35**

Formulaire pédiatrique européen

Plateforme PaedForm en ligne

Nouvelles inscriptions

442

Nombre total d'inscriptions

1 368



Étalons de référence (ER)



780 000

flacons produits

Disponibilité du catalogue d'ER assurée à plus de

99%

Plus de

400

lots produits

Lots d'étalons de référence de la Ph. Eur. adoptés en 2022

Nouveaux ER

48

Lots de remplacement d'ER adoptés

288

Pays dans lesquels l'EDQM a distribué directement des ER

131

ER disponibles

3 151

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

Nombre total de CEP délivrés et en cours de validité en 2022



Nouveaux certificats

459



Certificats révisés

1 532



Certificats en cours de validité

5 997

Laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

Activités générales du réseau OMCL

Audits mutuels conjoints (AMC) menés

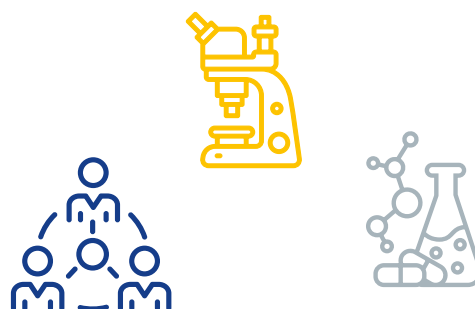
16

Essais d'aptitude (PTS) effectués

10

Études de surveillance du marché (MSS) entreprises

2



Substances d'origine humaine

Organes, tissus et cellules

Réseau des points de contact nationaux sur le voyage pour transplantation (NETTA)



35

points de contact nationaux (PCN) ont été désignés



Le Registre des voyages internationaux aux fins d'activités transplantatoires (RITTA) contient des informations sur près de



800

patient-es

Produits et suivi pharmaceutiques

37

recommandations sur la classification des médicaments selon leurs conditions de délivrance (sur ou sans prescription), établies par le CD-P-PH/PHO et enregistrées dans la base de données Melclass

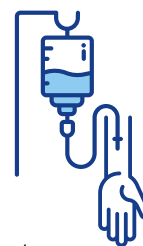
Transfusion sanguine

7

études B-PTS réalisées

55

laboratoires participants (en moyenne, par étude)



Technique d'amplification des acides nucléiques

B-PTS062 HBV/HCV/HIV NAT

B-PTS044 HEV NAT

Sérologie

B-PTS063 anti-VHC

B-PTS064 HBsAg/Anti-HBc

B-PTS065 anti-Tréponème

B-PTS066 anti-HIV/p24

Immunohématologie

B-PTS067 ABO, rhésus, phénotypage étendu et anticorps irréguliers

Cosmétiques

PTS dans le domaine des cosmétiques

2

terminés

1

en cours

MSS dans le domaine des cosmétiques

1

en cours

1

amorcée



Système de management de la qualité

En 2022, le système de management de la qualité (SMQ) est demeuré l'une des priorités d'investissement de l'EDQM, qui a principalement centré ses efforts sur les étalons de référence de la Pharmacopée Européenne. L'Organisation a également travaillé à renforcer sa conformité à la norme ISO 9001. Après le report de l'audit (de décembre 2021 à février 2022) par l'organisme de certification, la certification ISO 9001:2015 de l'EDQM a finalement été renouvelée. Les organismes responsables ont, par ailleurs, confirmé l'accréditation de l'EDQM selon la norme ISO 17025:2017, sur la base de leurs audits. L'EDQM est ainsi accréditée pour 21 essais, dont la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire quantitative (qRMN). La clientèle et autres parties intéressées de l'EDQM sont donc assurées de la qualité constante des biens et services fournis et de l'engagement de l'EDQM non seulement à maintenir, mais également à améliorer continuellement ses standards 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. En effet, aucune de ses activités 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 et de plus de 2 000 expert-es en sciences et en pratiques pharmaceutiques et de spécialistes des soins de santé (notamment dans les domaines de la transfusion sanguine, de la transplantation d'organes, du suivi pharmaceutique, ainsi que de la qualité et de la sécurité 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) et le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) – avec lesquelles elle collabore.

Coopération avec les Autorités nationales

Des représentants des ANC sont également membres de la Commission européenne de Pharmacopée et de ses groupes d'experts et groupes de travail (qui s'élèvent à un peu plus de 60, actuellement). Les ANC participent également aux travaux de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) en présentant des demandes de révision et en examinant les projets de textes publiés dans *Pharmeuropa* en ligne.

La réunion annuelle 2022 des ANP, initialement prévue à Helsinki, a été remplacée par une réunion hybride. En outre, des réunions virtuelles mensuelles ont été organisées (voir « Pharmacopée Européenne », ci-après).

L'assemblée générale annuelle du réseau général européen des OMCL (GEON) s'est déroulée dans les locaux du Conseil de l'Europe, à Strasbourg, du 13 au 17 juin 2022. Elle a réuni plus de 230 personnes, provenant de 36 pays et de 60 OMCL, dont des représentantes de l'autorité maltaise des médicaments, qui participaient pour la première fois à cet événement (voir « Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments », ci-après).

Les évaluateur-trices et les inspecteur-trices des ANC contribuent à l'évaluation des dossiers de demande de certificats de conformité aux monographies de la Ph. Eur. (CEP) et au programme d'inspection connexe des sites de fabrication des substances actives.

Les ANC représentent aussi leurs États membres dans les huit comités intergouvernementaux dont l'EDQM assure le secrétariat et ont contribué à ce titre, en 2022, 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 du réseau HMA – le réseau des responsables des ANC chargées de réglementer les médicaments pour usage humain ou vétérinaire dans l'Espace économique européen (EEE). En 2022, l'EDQM a plus particulièrement poursuivi sa collaboration avec le groupe de travail pour la mise en œuvre de la législation (WGEO) du réseau HMA sur la question des médicaments falsifiés. Elle a ainsi assisté, au titre des OMCL et du Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la contrefaçon des médicaments et à la criminalité connexe (CD-P-PH/CMED), aux deux réunions du WGEO, lors desquelles des informations ont été échangées entre les Autorités de santé et les autorités de lutte contre la criminalité au sujet d'affaires de consommation de médicaments falsifiés. Par ailleurs, l'EDQM est membre du groupe de travail des gestionnaires de la qualité (WGQM) du réseau HMA et entretient des relations avec le groupe de travail sur les médicaments non soumis à prescription du Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh), afin de réfléchir à une convergence sur la classification des médicaments relativement à leurs conditions de délivrance.

Dans le domaine des cosmétiques, l'EDQM participe en tant qu'observateur aux sessions ouvertes du PEMSAC, plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques.

L'EDQM tient également un rôle d'observateur auprès du groupe de travail sur les matériaux pour contact alimentaire de la Commission européenne et auprès du groupe de travail sur les conditions d'essai pour les ustensiles de cuisine du Centre commun de recherche.

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), avec sa Pharmacopée internationale, a le statut d'observateur. L'année 2022 a été marquée par la mise en œuvre d'un projet pilote d'un an d'ouverture du GDP à de nouveaux membres : la Commission indienne de Pharmacopée a ainsi été invitée à participer aux activités du GDP à partir du mois d'octobre. Il est à espérer que cette initiative favorisera une convergence mondiale des normes de pharmacopée.

L'EDQM continue, par ailleurs, à jouer un rôle essentiel au sein de l'Assemblée mondiale des pharmacopées (IMWP) de l'OMS.

L'EDQM a poursuivi sa participation 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 était 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 du projet VAC2VAC, qui a pris fin en 2022, pourront être évaluées plus en détail après leur publication, en étant incluses dans le Programme de standardisation biologique (BSP) et, ultérieurement, inscrites au programme de travail de la Ph. Eur. en fonction des résultats des études du BSP.

L'EDQM participe également à un autre élan d'harmonisation internationale portant sur la recherche d'alternatives à l'utilisation d'animaux pour tester les produits biologiques. Menée au nom de l'OMS, par l'organisme britannique NC3Rs, cette initiative vise à intégrer le principe des 3R dans les orientations publiées par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique (ECBS). 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, en tant qu'observatrice auprès de l'Assemblée de l'ICH, l'EDQM continue de prendre part activement aux efforts d'harmonisation internationale et de collaboration. Les scientifiques de l'EDQM œuvrent à l'élaboration et à la révision des *guidelines* ICH, essentiels pour assurer la qualité des médicaments (Q3C, Q3D, Q3E, Q2/Q14, Q5A, Q9 et Q13, notamment), et apportent une contribution majeure aux forums de discussion de l'ICH, tels que les groupes de discussion sur la qualité (QDG) et sur les génériques (GDG).

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 de l'ICH.

Par ailleurs – et c'est tout aussi stratégique –, l'EDQM contribue au Programme international des régulateurs pharmaceutiques (IPRP) : elle a le statut de membre auprès du Comité directeur, copréside le groupe de travail sur la qualité et participe au groupe de discussion sur la confiance réglementaire.

L'EDQM est également impliquée dans le VICH, l'homologue vétérinaire de l'ICH, et dans le Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique (PIC/S) (voir aussi « Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. » et « Transfusion sanguine », ci-après).

L'ensemble des activités des huit comités intergouvernementaux portent sur les problématiques de santé publique, et visent plus précisément à favoriser l'accès à des produits de santé de haute qualité et sans danger, ainsi que leur utilisation rationnelle. Les moyens utilisés pour ce faire sont l'élaboration de normes et d'orientations, mais aussi le partage des bonnes pratiques. Plusieurs actions ont été entreprises en 2022 en vue d'améliorer l'harmonisation des pratiques dans le domaine du suivi pharmaceutique, notamment une enquête auprès de sept pays du Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est (SEEHN) et le recueil de données sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique et des services connexes fournis en milieu hospitalier et extrahospitalier, tel que décrit dans la résolution CM/Res(2020)3¹.

Du fait de leur impact positif sur la disponibilité et 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

1. Résolution CM/Res(2020)3 sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé, <https://go.edqm.eu/CMRes20203>.

domaine des substances d'origine humaine (SoHO), notamment le guide relatif à la qualité et à l'innocuité des organes pour transplantation (8^e édition, 2022), le guide relatif à la qualité et à l'innocuité des cellules et tissus destinés à des applications humaines (5^e édition, 2022) et le guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins (communément appelé « Guide Sang » ; 20^e édition, 2020), dans lequel sont incluses les Lignes directrices pour les établissements du sang (ES). Ces dernières sont désormais mentionnées dans la Directive 2016/1214 de la Commission européenne, ce qui permet d'assurer la prise en compte des normes et spécifications qui y sont définies, par les ES de tous les États membres de l'UE/EEE lors de la mise en place de leurs systèmes 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 et l'EMA

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

Elle est aussi membre de l'EUNDB, organe créé fin 2014 et coprésidé par l'EMA et une ANC. Elle fait également partie du groupe qui travaille sur l'application dans l'UE des normes ISO relatives à l'identification des médicaments – dites « IDMP » – (EU ISO IDMP, créé en 2015) et des groupes subordonnés correspondants.

L'EDQM travaille de près avec l'EMA et les Autorités nationales pour assurer une cohérence continue entre ses activités et les 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 thérapies innovantes (CAT), le comité des médicaments à base de plantes (HMPC), le groupe de travail mixte CHMP/CVMP 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 dont l'EMA assure le secrétariat et du Secrétariat de l'EMA lui-même sont observateurs auprès de certains groupes d'experts et groupes de travail de la Commission 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 échangent périodiquement 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 l'élaboration des documents techniques ainsi que sur le programme d'inspection et ses résultats.

Par ailleurs, les deux organisations continuent ensemble à mettre en œuvre le programme d'échantillonnage et de contrôle des produits autorisés selon la procédure centralisée (CAP), établi de longue date, concernant les produits pour usage humain ou vétérinaire (voir aussi « Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments », ci-après).

En 2022, l'EDQM a poursuivi son étroite collaboration technique avec la Commission européenne, en coordonnant 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 dans le domaine de la transfusion sanguine (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 et du management de la qualité du sang, 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 en ce qui concerne les composants sanguins et les tissus et cellules.

En juillet 2022, la Commission européenne a publié un projet de règlement européen concernant la sécurité du sang, des tissus et des cellules. Dans ce projet, il est proposé de désigner l'EDQM comme organisme d'experts avec, en particulier, une référence croisée aux Guides Sang et Tissus et cellules de l'EDQM dans la cascade législative.

En 2022, l'EDQM a participé et contribué activement à l'analyse d'impact et à la consultation des parties intéressées organisées par la Commission européenne sur la révision à venir de la législation pharmaceutique de l'UE.

L'EDQM continue d'assister, en tant qu'observatrice, 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 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.

Concernant les questions relatives à la santé des consommateurs et consommatrices, l'EDQM continue d'assister, en tant qu'observatrice, aux réunions du groupe de travail sur les matériaux pour contact alimentaire de l'UE, du groupe de travail sur les ustensiles de cuisine du Centre commun de recherche et du PEMSAC. L'année 2022 a vu la naissance d'un dialogue avec la direction générale du marché intérieur, de l'industrie, de l'entrepreneuriat et des PME (DG GROW) de la Commission européenne sur la surveillance du marché des produits cosmétiques et sur la contribution du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des cosmétiques (réseau OCCL, dont l'EDQM assure le secrétariat).

Coopération en matière d'inspections

En 2022, le Service de la Certification des substances de l'EDQM a poursuivi sa participation active au programme international d'inspection des sites de production de substances actives et au PIC/S, notamment au sein du Cercle d'experts sur les substances actives.

L'Organisation a également participé au Cercle d'experts du PIC/S sur le sang, les tissus et les cellules d'origine humaine, dans le cadre de la révision du guide du PIC/S sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les ES, et a veillé à ce que le document révisé publié par le PIC/S 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, en 2022, 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 pu être effectuées qu'à partir de la fin de l'année. En réaction à cette situation et en collaboration avec les autorités d'inspection nationales, l'EDQM a réalisé plusieurs inspections à distance en temps réel (RTEMIS).

Coopération avec l'OMS

L'EDQM coopère largement avec l'OMS et participe à 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) ;

- ▶ participe au Comité OMS d'experts de la standardisation biologique (ECBS), tandis que l'OMS a un statut d'observateur lors des réunions du comité directeur du BSP de l'EDQM, ce qui garantit le bon déroulement des échanges d'informations ;
- ▶ participe au Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (ECSPP) (voir aussi « Étalons de référence », ci-après) ;
- ▶ 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 ARNm, 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'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 aussi « Étalons de référence », ci-après).

L'EDQM a également contribué aux activités du groupe consultatif réglementaire COVAX (accès mondial aux vaccins contre le COVID-19)², 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.

Enfin, l'EDQM collabore avec l'OMS dans le domaine des produits pharmaceutiques, du suivi pharmaceutique, de la lutte contre la falsification, de la transfusion sanguine et de la transplantation d'organes.

Coopération avec les fabricants, les associations industrielles et les autres parties intéressées

Les parties intéressées sont invitées régulièrement à participer à des échanges avec les comités intergouvernementaux et sont consultées lors de l'élaboration de normes. Le processus de consultation se déroule soit au sein de groupes de rédaction, auxquels participent des expert-es représentant les parties intéressées dans un domaine donné, soit par le biais d'enquêtes menées auprès de parties intéressées

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

ciblées, notamment des associations de patient·es, de professionnel·les de santé et de donneur·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 pandémie de COVID-19, 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.

Initiatives de l'EDQM contre le COVID-19

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, la disponibilité de médicaments sûrs et de bonne qualité et l'accès des patient-es à ces médicaments ont plus que jamais revêtu 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.

Tout au long de cette période, l'EDQM a partagé ses connaissances, dans un esprit d'ouverture, prouvant ainsi son engagement à soutenir non seulement les Autorités compétentes, les professionnel·les de santé, les fabricants et développeurs de médicaments et de vaccins, mais aussi les universités et les centres de recherche, et à contribuer à l'effort mondial plus vaste de lutte contre le virus.

Vaccins contre le COVID-19 : orientations, normes, contrôle qualité et formations connexes

Dès le début des efforts de développement de vaccins contre le COVID-19, l'EDQM a apporté son soutien en mettant à disposition des documents d'orientation, des normes qualité et des supports de formation, entre autres.

Libération officielle des lots par les autorités de contrôle (OCABR)

En 2022, l'EDQM et le réseau OCABR se sont appuyés sur les fondations posées l'année précédente, à savoir :

- ▶ un document de recommandation à destination des fabricants sur le transfert anticipé des méthodes,
- ▶ une liste des compétences et ressources des OMCL (compilée sur la base des techniques de contrôle des différentes catégories de candidats-vaccins contre le COVID-19 et permettant aux fabricants d'identifier les OMCL en vue de l'OCABR),
- ▶ de nouveaux *guidelines* OCABR relatifs aux vaccins pandémiques COVID-19.

Fin 2022, quatre *guidelines* complets (liste d'essais pour les OMCL et protocoles destinés aux fabricants) étaient disponibles. Cette année aura vu la finalisation des *guidelines* complets sur le vaccin pandémique COVID-19 à protéine S recombinante et sur le vaccin pandémique COVID-19 inactivé, ainsi que la révision des *guidelines* existants afin de couvrir les vaccins nouvellement autorisés et les modifications apportées aux vaccins existants. Ce sont ainsi plus de 1740 lots qui ont pu être libérés en 2022, représentant des milliards de doses.

Parus très tôt dans un souci de transparence, les *guidelines* OCABR ont aidé à anticiper le lancement de chaque vaccin. Les OMCL et les fabricants ont, par conséquent, pu 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 libérés. Les certificats OCABR de l'UE délivrés pour les lots conformes ont permis aux patient-es situés dans l'UE/EEE et au-delà d'être assurés de la qualité des vaccins qui leur ont été administrés.

Dans le cadre de son programme de sensibilisation au niveau local, l'EDQM a organisé une conférence sur la manière dont elle garantit, avec les autorités réglementaires européennes, la qualité des vaccins. Cet événement a eu lieu en avril 2022 au Lieu d'Europe, à Strasbourg, près du siège de l'EDQM.

Pharmacopée Européenne

Une année de renouveau et d'innovation

Plus de deux ans après le début de la pandémie de COVID-19, nous avons pu apprécier en 2022 le retour tant attendu des réunions en présentiel à grande échelle et nous recentrer sur un avenir post-pandémie. En effet, une nouvelle normalité a émergé de la pandémie : le travail à distance, les réunions hybrides (parmi lesquelles les réunions des groupes d'experts) et la rapide mutation numérique des méthodes de travail ont eu une incidence durable sur notre façon de travailler et sur notre lieu de travail. Cette nouvelle normalité, qui se manifeste à l'échelle mondiale, a été adoptée par la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) pour s'assurer que ses parties intéressées (autorités réglementaires, fabricants et universités, par exemple, en Europe et au-delà) puissent toujours avoir accès en temps voulu à des normes juridiquement contraignantes et harmonisées.

Au cours de l'année 2022, 193 textes (nouveaux et révisés) ont été publiés pour enquête publique dans les numéros 34.1 à 34.4 de *Pharmeuropa* (plateforme de commentaires en ligne de la Ph. Eur.), et 23 nouvelles monographies, deux nouveaux chapitres généraux et 142 textes révisés ont au total été adoptés lors des trois sessions de la Commission européenne de Pharmacopée (EPC), organisées en mars, juin et novembre. En offrant bénévolement son temps et ses compétences techniques, la communauté mondiale d'expert-es de la Ph. Eur. produit des contenus d'une grande richesse. Ces textes – révisés ou nouveaux – intègrent des procédures analytiques récemment développées et fournissent des normes qualité, fondées sur la science et sur des données, qui sont applicables à des produits très importants sur le marché et dans des domaines émergents. Ils contribuent ainsi à la protection de la santé publique dans les 39 États membres de la Ph. Eur. et dans les 130 pays du monde où ils sont appliqués. Par ailleurs, 16 textes portant sur d'autres sujets d'intérêt ont été ajoutés au programme de travail et l'EPC, toujours soucieuse de préparer l'avenir, a créé cinq nouveaux groupes de travail (GT).

EPC : un nouveau président et deux nouvelles vice-présidentes

Lors de ses sessions de mars et de juin, l'EPC a respectivement élu son nouveau président, le Prof. Salvador

Cañigual, qui succède au Prof. Torbjörn Arvidsson, et ses vice-présidentes, le Dr Eugenia Cogliandro (première vice-présidente, qui succède au Prof. Cañigual) et le Dr Marija Malešević (deuxième vice-présidente, qui succède au Dr G. Benkovic). Le Prof. Cañigual, de la Faculté de pharmacie et des sciences de l'alimentation de l'Université de Barcelone, était premier vice-président depuis juin 2019 ; ses spécialités sont la pharmacologie, la pharmacognosie et la thérapeutique. Évaluatrice qualité depuis 20 ans (auprès de l'Agence italienne des médicaments [AIFA] et du ministère italien de la Santé), le Dr Cogliandro est membre de l'EPC depuis 2009. Quant au Dr Malešević, elle a rejoint l'EPC en 2011 et ses spécialités sont la surveillance du marché, le contrôle qualité et les questions de pharmacopée (Agence serbe des médicaments et des dispositifs médicaux [ALIMS]).

Nos expert-es : une communauté scientifique internationale et dynamique

Les travaux de la Ph. Eur. sont menés par une communauté internationale dynamique d'expert-es. Ce réseau comprend des professionnel·les issues d'autorités nationales (autorités de pharmacopée, laboratoires officiels de contrôle des médicaments, autorités d'enregistrement et corps d'inspection, par exemple), du secteur privé (industries pharmaceutique et chimique), du monde universitaire, d'organismes de recherche et d'autres secteurs d'activité. Ces personnes hautement qualifiées partagent leur expertise et leur expérience au sein des 61 groupes d'experts et groupes de travail auxquels elles sont nommées par l'EPC. Les nominations sont prononcées pour trois ans, et les mandats coïncident donc avec le cycle de publication de chaque nouvelle édition de la Ph. Eur. L'appel à expert-es pour 2022 a abouti à la nomination officielle de 886 expert-es (chiffre en hausse par rapport aux années précédentes) de tous horizons et du monde entier, certain-es rejoignant la Ph. Eur. pour la première fois et d'autres entamant leur deuxième mandat, voire plus. Quatre-vingt-quatre candidatures ont été reçues de pays non membres de la Ph. Eur., attestant de la portée de la Ph. Eur. et de son rayonnement à l'échelle internationale. L'ensemble de ces expertes et experts forment l'épine dorsale de la Ph. Eur. et assurent le lien essentiel entre expérimentation pratique et normes documentaires.

La 11^e Édition

Tous les trois ans, la publication d'une nouvelle édition constitue un pic d'activité pour la Ph. Eur. La 11^e Édition de la Pharmacopée Européenne est parue en juin 2022 : elle comprend 2 474 monographies, 387 textes généraux et environ 2 870 descriptions de réactifs. Elle a été suivie, en novembre, du Supplément 11.1 comprenant les 78 textes supplémentaires adoptés lors de la session de mars 2022 de l'EPC. L'EDQM s'efforce constamment de s'adapter aux besoins de ses parties intéressées et, à cette fin, une nouvelle fonctionnalité est apparue dans la version en ligne, qui permet d'activer ou de désactiver les marques de changement dans le texte afin d'en faciliter la lecture. Une conférence internationale a été organisée pour célébrer la publication de la 11^e Édition et jeter les bases de la 12^e Édition, qui paraîtra dans trois ans.

Conférence sur la 11^e Édition, sous le signe de la collaboration, de l'innovation et de l'excellence scientifique

Organisé à Strasbourg (à la fois en présentiel et à distance) du 19 au 21 septembre 2022, cet événement³ résolument international a rassemblé près de 300 participant-es du monde entier, dont des représentant-es des institutions européennes, de l'Organisation mondiale de la Santé, des Autorités nationales compétentes, des Autorités nationales de pharmacopée, de l'industrie et des universités. Plusieurs pharmacopées sœurs y étaient également présentes, notamment la Pharmacopée japonaise et la Pharmacopée des États-Unis (qui sont les deux autres membres fondateurs du Groupe de discussion des pharmacopées), ainsi que la Commission indienne de Pharmacopée, qui participe depuis octobre 2022 à la phase pilote d'ouverture du GDP à de nouveaux membres. La Pharmacopée chinoise a aussi pris part à la conférence et y a fait des présentations.

Organisée après deux ans sans manifestations de cette envergure en raison de la pandémie de COVID-19, la conférence s'est avérée une occasion unique pour des expert-es de renom dans le domaine de la qualité des médicaments de se rencontrer, de confronter leurs points de vue et de partager leurs expériences, ainsi que d'élargir leur réseau. Ces échanges, formels et informels, auront sans nul doute contribué à dessiner l'avenir de la Ph. Eur.

Le riche contenu de la conférence a mis en évidence les accomplissements de la Ph. Eur. depuis la publication de la 10^e Édition, dont beaucoup figurent dans la récente 11^e Édition, mais il a également abordé les perspectives d'avenir et la 12^e Édition. Parmi les sujets couverts figuraient notamment la nécessaire poursuite de l'harmonisation des normes de pharmacopée

(normes qualité) à l'échelle mondiale, le fort potentiel des nanomédicaments (dont les vaccins à ARNm contre le COVID-19, développés en un temps record), les prochaines étapes vers une réduction encore plus importante des essais sur animaux dans le secteur de la santé et les mégadonnées (big data).

Les tables rondes sur 20 sujets différents – une première pour la Ph. Eur., qui inaugurerait ce format très interactif – et les quatre débats ouverts, ainsi que les différentes sessions thématiques, ont permis à l'EDQM d'avoir des échanges directs avec bon nombre de ses principales parties intéressées (Autorités nationales, organisations internationales, industrie et universités) sur des questions de terrain, ce qui a généré des retours immédiats et essentiels qui contribueront à façonner la 12^e Édition au cours des trois années à venir. Les conclusions de la conférence ont déjà servi de base à l'EPC pour rédiger son document sur les priorités, qui recense un certain nombre de questions et d'activités jugées dignes d'une attention particulière sur la période 2023-2025. Les retours des participant-es ont été extrêmement positifs, en particulier en ce qui concerne le format interactif.

Préparer l'avenir : cinq nouveaux groupes de travail

Il est également important de prévoir les besoins relatifs à l'application de nouvelles technologies d'analyse pour commencer, dès que possible, les réflexions et les discussions sur les possibilités et les difficultés potentielles. À cette fin, cinq nouveaux GT ont été créés.

GT sur les vaccins à ARNm

Le Groupe de Travail sur les vaccins à ARNm (GT mRNA-VAC) aura pour première tâche l'élaboration d'une stratégie consolidée concernant les futures normes applicables à ces vaccins et à leurs composants. Les idées et propositions formulées à ce sujet lors du symposium de l'EDQM sur les nanomédicaments seront prises en compte, tout comme l'expérience acquise en la matière pendant la pandémie de COVID-19 (voir « Se projeter dans l'avenir : les nanomédicaments et le rôle de la Pharmacopée Européenne », ci-après).

GT sur le séquençage haut débit

Le Groupe de Travail sur le séquençage haut débit (GT HTS) travaillera à l'élaboration d'un chapitre général sur le séquençage haut débit pour la détection des agents étrangers viraux. Ce nouveau chapitre entend faciliter l'utilisation de cette technologie avancée – également connue sous le nom de « séquençage de nouvelle génération » (NGS) et dotée d'un large spectre de détection des virus – comme nouvel outil analytique permettant d'assurer la sécurité virale des médicaments biologiques.

3. 11^e Édition de la Ph. Eur. : collaboration, innovation et excellence scientifique : <https://go.edqm.eu/PhEurConf2022fr>.

GT sur l'aluminium

Le Groupe de Travail sur l'aluminium dans les solutions de nutrition parentérale (GT ALU) a été créé pour étudier la possibilité de définir des limites relatives à l'aluminium dans ces solutions, ce métal pouvant s'accumuler dans différents organes vitaux et atteindre des taux toxiques en cas d'administration prolongée.

GT sur la stratégie relative aux excipients

Le Groupe de Travail sur la stratégie relative aux excipients (GT EXS) a pour mission d'affiner l'approche de la Ph. Eur. en matière de qualité et de contrôle des excipients, dont le rôle est essentiel dans la fabrication des médicaments.

GT sur la qualité par la conception en matière analytique

Le Groupe de Travail sur la qualité par la conception en matière analytique (GT aQbD) sera chargé d'évaluer la faisabilité et l'impact de l'intégration de procédures analytiques élaborées selon les concepts aQbD dans les textes de la Ph. Eur. et de conseiller l'EPC et ses groupes d'experts sur les stratégies nécessaires pour atteindre cet objectif.

Autres activités menées en 2022

Les 3R

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 a été ouverte à la signature en 1986. Depuis lors, l'EPC et ses expert-es mettent à exécution un programme de travail visant à remplacer, réduire et raffiner l'utilisation des animaux à des fins expérimentales (principe des 3R). À l'échelle de l'UE, la Directive 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques déconseille fortement l'utilisation d'animaux pour tester des médicaments.

L'essai des pyrogènes sur lapin (EPL) a été décrit pour la première fois dans la Ph. Eur. en 1986. Il consiste à mesurer l'élévation de température provoquée chez le lapin par l'injection intraveineuse d'une solution stérile du produit à examiner. Lors de sa 170^e session (juin 2021), l'EPC a décidé de prendre des mesures devant aboutir, dans un délai de cinq ans, au remplacement total de l'EPL dans la Ph. Eur. Cette stratégie a été précisée en 2022, donnant lieu à une proposition de nouveau chapitre général 5.1.13. *Pyrogénicité*, qui guidera les utilisatrices dans le choix et l'implémentation d'un essai approprié pour contrôler la pyrogénicité de leurs produits (essai des endotoxines bactériennes ou essai d'activation des monocytes), et à la révision des textes faisant mention de l'EPL. Les 59 textes concernés – qui

couvrent des sujets aussi divers que les vaccins pour usage humain, les produits sanguins, les antibiotiques, les produits radiopharmaceutiques ou les récipients – ont été publiés dans *Pharmeuropa* 35.1 en janvier 2023 pour enquête publique.

Par ailleurs, l'EDQM et le Partenariat européen pour la promotion des méthodes de substitution à l'expérimentation animale (EPAA) ont conjointement organisé (en format hybride) un événement de trois jours axé sur l'avenir du contrôle de la pyrogénicité et sur la promotion d'une stratégie globale d'essais ne nécessitant pas le recours aux animaux. Cet événement s'est déroulé à Bruxelles, en février 2023, dans les locaux de la Commission européenne.

Se projeter dans l'avenir : les nanomédicaments et le rôle de la Pharmacopée Européenne

La pandémie de COVID-19 et l'émergence des vaccins à ARNm ont mis en évidence l'importance des formulations de nanoparticules (lipidiques, notamment) que l'on retrouve dans les substances actives à base d'acide nucléique.

S'inscrivant dans une tendance plus large et marquant le début d'une nouvelle ère dans l'innovation pharmaceutique, les formulations modernes basées sur des systèmes de nanoparticules (liposomes, par exemple) sont depuis longtemps un sujet de prédilection de la recherche pharmaceutique, et certains programmes commencent aujourd'hui à porter leurs fruits et à permettre la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. Les questions de santé publique liées à la création et à la mise en œuvre de normes relatives aux nanomédicaments ont également fait l'objet d'une attention croissante, incitant l'EDQM à organiser, pour la première fois en deux ans, un symposium en présentiel (7-8 juin 2022) intitulé « Exigences de qualité pour les nanomédicaments : quel rôle pour la Pharmacopée Européenne ? »⁴. Organisé en un temps record, et avec la participation de parties intéressées du monde entier, cet événement important a permis d'identifier les lacunes et les possibilités en matière de normes applicables aux formulations modernes à base de nanoparticules. Autant de questions dont pourrait se saisir la Ph. Eur. en établissant, notamment, des normes qualité communes qui contribueraient à assurer la sécurité de ces médicaments du futur en Europe et au-delà.

Quelques réalisations

Adoption en mars de la première norme « horizontale » couvrant les anticorps monoclonaux

Lors de sa 172^e session (mars 2022), l'EPC a adopté un nouveau chapitre général *Titrage d'activité des*

4. Exigences de qualité pour les nanomédicaments : quel rôle pour la Ph. Eur. ? : <https://go.edqm.eu/Nanomedicaments>.

antagonistes du TNF-alpha sur cellules (2.7.26), la première d'un triptyque de normes horizontales couvrant les anticorps monoclonaux (AcM) à venir.

L'adoption de ce nouveau chapitre marque une étape importante dans les efforts déployés par l'EPC pour élaborer – en réponse à une demande des parties intéressées – une série de recommandations largement applicables aux stratégies de contrôle analytique qui couvrent les besoins des différentes classes et sous-classes d'AcM. Les « normes horizontales » ou « normes basées sur la performance » qui en résultent comprennent des procédures et outils analytiques bien définis permettant de contrôler la performance et de faciliter l'évaluation analytique des attributs qualité essentiels des AcM.

Pendant leur élaboration, les procédures décrites dans le nouveau chapitre général ont fait l'objet de contrôles analytiques approfondis et méthodiques effectués par des expert-es de la Ph. Eur. travaillant dans des laboratoires nationaux de contrôle et par l'EDQM. Les données scientifiques recueillies dans le cadre de ce processus collaboratif ont ensuite été utilisées pour établir des méthodologies bien définies et harmonisées à l'échelle internationale, qui répondent aux attentes communes et largement répandues au sujet du titrage d'activité des antagonistes du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha). Le texte contient des instructions détaillées sur la manière d'appliquer quatre procédures de titrage sur cellules fréquemment utilisées et des paramètres/critères universellement applicables pour permettre le contrôle de la conformité du système et des échantillons. Il comporte également une section spécialement consacrée à des recommandations d'ordre général et à l'ajustement des conditions de titrage, qui traite des aspects critiques contribuant à la variabilité de la performance du titrage. Le chapitre n'exclut pas le recours à d'autres procédures jugées acceptables par les Autorités compétentes.

Les titrages d'activité sur cellules sont des procédures complexes qui, pour être établies et actualisées comme il se doit, nécessitent des ressources considérables. Ce nouveau chapitre général met à disposition des utilisateur-trices des outils analytiques et des orientations concrètes pour leur permettre de continuer à mettre ces analyses en place et pour en faciliter l'application. Il contribuera également à l'établissement d'un langage analytique accepté et commun qui permettra de normaliser le titrage de l'activité des antagonistes du TNF-alpha, qu'ils soient déjà disponibles ou encore en développement.

Les deux monographies spécifiques d'antagonistes du TNF-alpha existantes – *Étanercept (2895)* et *Solution concentrée d'infliximab (2928)* – ont été révisées pour

faire le lien entre la section Titrage/Activité de chacune de ces monographies et le chapitre général 2.7.26. Le choix des titrages biologiques adaptés au titrage d'activité est ainsi diversifié, tout en renforçant et en maintenant à la fois la flexibilité déjà intégrée aux monographies et l'utilisation des étalons de référence de la Ph. Eur. Ces trois textes forment ainsi le package relatif au titrage biologique du TNF-alpha de la Ph. Eur.

Ces évolutions illustrent bien, une fois de plus, les avantages d'une étroite collaboration entre les membres de la communauté scientifique, à savoir les expert-es de la Ph. Eur., les autorités réglementaires et les fabricants, et les bénéfices retirés de l'engagement sans cesse renouvelé et du soutien important des parties intéressées. La Ph. Eur. continue à progresser dans l'élaboration de normes publiques relatives aux AcM thérapeutiques, en explorant des concepts flexibles de standardisation et en poursuivant son approche « ascendante » par extrapolation à des sujets transversaux, plus généraux, de l'expérience tirée de cas spécifiques à un produit.

Le package relatif au titrage biologique du TNF-alpha a été publié dans le Supplément 11.1 de la Ph. Eur., pour une entrée en vigueur le 1^{er} avril 2023.

Conseils essentiels aux utilisateur-trices des monographies

L'un des nouveaux textes figurant dans la 11^e Édition de la Ph. Eur. est le chapitre *Implémentation des procédures de pharmacopée (5.26)*, adopté par l'EPC en novembre 2021.

Publié à titre d'information, le nouveau chapitre général décrit une approche possible de l'implémentation des procédures analytiques, tout en reconnaissant que d'autres approches peuvent également être appropriées. Il s'agit d'un ajout majeur à la Ph. Eur., car le chapitre contient des informations détaillées sur l'un des processus fondamentaux du bon usage des monographies de la Ph. Eur.

Le GT Méthodes générales, chargé de l'élaboration du nouveau chapitre, a également publié un document illustratif complémentaire proposant des exemples d'application du processus d'implémentation pour diverses procédures analytiques. Accessible via la base de données Knowledge, à l'entrée correspondant au chapitre lui-même, ce document illustratif peut être utilisé plus largement et faciliter la compréhension des concepts énoncés dans le nouveau texte général.

Le chapitre général et le document qui l'accompagne sont tout aussi utiles à quiconque doit élaborer une démarche d'implémentation des procédures de pharmacopée que lors des évaluations.

Drogues végétales

Le cannabis figure au programme de travail de l'EPC depuis plusieurs années. Son inscription était motivée par l'intérêt croissant pour les applications médicales de la plante, par l'augmentation du nombre de personnes utilisant ses produits en automédication et par la nécessité perceptible d'établir des normes scientifiques régissant la qualité de ce type de produits. Confiée au Groupe d'Experts 13B, la monographie *Fleur de cannabis* (3028) a été publiée dans *Pharmeuropa* 34.4 pour enquête publique, avec une date limite fixée à décembre 2022 pour l'envoi de commentaires.

La monographie couvre la drogue végétale définie comme suit : « sommets de pousses séchés, entiers ou fragmentés, entièrement développés, de cultivars femelles de *Cannabis sativa* L. ». Elle est à lire conjointement à la monographie générale *Drogues végétales* (1433), qui contient des exigences complémentaires s'appliquant, sauf indication contraire, à la monographie *Fleur de cannabis*.

La monographie tient compte des informations reçues de différentes Autorités nationales au sujet de l'utilisation de la drogue végétale dans leur juridiction : la fleur de cannabis peut être employée comme matière première pour la production d'extraits ou être prescrite telle quelle à des patients, en vue d'une administration par inhalation ou par voie orale. Une exigence supplémentaire a été introduite dans l'essai des éléments étrangers, pour les cas où la drogue végétale est destinée à être prescrite à des patients.

Le cadre réglementaire de l'approbation du cannabis médicinal et de sa distribution aux patients n'est pas harmonisé en Europe, où coexistent des réglementations nationales très variables. Alors que la Ph. Eur. et l'EMA fixent toutes deux des exigences générales applicables aux médicaments à base de plantes, cette monographie juridiquement contraignante sur le cannabis décrit des attributs de qualité et des protocoles d'essais normalisés qui permettront aux fabricants de vérifier la qualité de leurs produits – en particulier leur teneur en substances actives – et faciliteront la libre circulation de ces produits entre les États membres.

Guides mis à jour

Guide technique

En juin 2022, l'EPC a approuvé la publication d'une nouvelle édition du *Guide technique pour l'élaboration des monographies*⁵. Ce guide constitue une aide indispensable tant pour rédiger les monographies que pour transposer les techniques analytiques dans une procédure de pharmacopée. Il permet d'assurer une harmonisation poussée de l'ensemble des textes

de la Ph. Eur. – tous élaborés par les expert-es des différents groupes – et, avec le *Guide de rédaction de la Pharmacopée Européenne* (lui aussi mis à jour en 2022), de mieux appréhender les exigences, le format et la structure d'une monographie.

La précédente version du guide datant de 2015, une refonte substantielle du texte était manifestement nécessaire pour intégrer les progrès techniques et les nouvelles politiques adoptées depuis.

La 8^e édition du Guide technique reflète donc ces changements et les parties existantes, entièrement mises à jour, sont enrichies de nouvelles sections.

Ce guide technique révisé s'applique également aux monographies de médicaments, le cas échéant, et un renvoi au document complémentaire *Guide technique pour l'élaboration des monographies de médicaments contenant des substances actives chimiquement définies* (également mis à jour en 2022) figure désormais en note de bas de page.

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 2022, dans le cadre du programme, 20 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. Un projet a été achevé au cours de l'année, permettant d'établir un étalon de référence de remplacement pour l'*ARN du virus de l'hépatite C pour essai d'amplification des acides nucléiques PBR*.

L'EDQM a mené 11 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.

5. Tous les guides techniques de la Pharmacopée Européenne sont consultables gratuitement à l'adresse : <https://go.edqm.eu/GuidesTechniques>.

Six 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.

Initiatives de coopération et d'harmonisation internationales

Groupe de discussion des pharmacopées

En septembre 2022, le GDP, qui, dans sa configuration initiale, rassemble la Ph. Eur, la Pharmacopée japonaise (JP) et la Pharmacopée des États-Unis (USP), ainsi que l'OMS à titre d'observateur, a accueilli la Commission indienne de Pharmacopée dans le cadre d'un projet pilote d'une durée d'un an visant à ouvrir la participation au GDP à des membres d'autres régions. 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. Les membres fondateurs ont été ravis d'accueillir ce nouveau participant (une première pour le groupe en 33 ans d'histoire) lors de la réunion annuelle qui s'est tenue par visioconférence du 18 au 21 octobre 2022 et qui a marqué le lancement du projet pilote pour une durée d'un an. Les enseignements tirés de ce projet pilote serviront à ajuster et à affiner les méthodes de travail du groupe et à identifier les changements nécessaires pour veiller à ce que le GDP continue à fonctionner efficacement avec davantage de membres lorsque le projet pilote arrivera à son terme.

L'un des principaux résultats de cette réunion historique a été le consensus obtenu concernant l'étude de validation de principe pour la mise à jour des annexes ICH Q4B. Pour faire suite aux échanges avec les autres pharmacopées lors des visioconférences intercalaires du GDP les 15 et 28 mars 2022, les projets révisés de trois annexes Q4B sélectionnées (annexe 6 sur l'uniformité des préparations unidoses, annexe 7 sur la dissolution et annexe 8 sur la stérilité) ont été préparés. En s'appuyant sur ces projets, le GDP a finalisé le rapport et soumis les conclusions de l'étude, des recommandations concernant les prochaines étapes et certaines questions clés à l'Assemblée de l'ICH en novembre 2022.

Outre l'ouverture à de nouveaux membres, le GDP se penche actuellement sur le renforcement de la portée et de l'impact à l'échelle mondiale de l'harmonisation internationale des normes de qualité, et il participe à des discussions stratégiques sur ce sujet considéré comme essentiel pour l'avenir du GDP. Deux aspects revêtent un intérêt particulier : l'implication des parties intéressées et l'engagement auprès des autorités réglementaires. En 2022, les discussions sur le premier aspect ont abouti à la proposition d'un modèle d'implication précoce des parties intéressées

utilisant comme pilote l'excipient Polysorbate 20. Ce modèle a été soumis parallèlement à une proposition de révision de la monographie *Polysorbate 80* du GDP, dont le contenu technique est similaire. En ce qui concerne le deuxième aspect, le GDP étudie actuellement comment améliorer l'interaction avec les autorités réglementaires en anticipant mieux les points jugés critiques par ces dernières et en faisant preuve d'une plus grande réactivité dès lors que des problèmes potentiels sont identifiés.

Le programme de travail s'est encore étoffé, avec l'ajout des deux points « Eau purifiée » et « Eau pour préparations injectables », en réponse aux demandes de parties intéressées. L'ajout de ces deux excipients majeurs, essentiels pour toute préparation liquide aqueuse, montre une fois de plus la détermination du GDP à préparer des textes harmonisés ayant un véritable impact. Deux monographies révisées, et désormais harmonisées, ont par ailleurs été publiées dans la 11^e Édition de la Ph. Eur. : *Vaseline blanche (1799)* et *Vaseline jaune (1554)*. Elles y côtoient le chapitre harmonisé sur la chromatographie (G-20). La signature et la publication de ces textes sont l'aboutissement de plusieurs années de discussions entre les membres du GDP.

Les pharmacopées du GDP ont, à ce jour, réussi à harmoniser 30 des 31 chapitres généraux et 48 des 63 monographies d'excipients figurant à leur programme de travail.

Publications, bases de données et site web

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 utilisateur-trices et aux prescripteur-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 ») qui permettent aux utilisateur-trices inscrit-es d'extraire des données directement à partir de la base pour les intégrer dans leurs propres systèmes.

Étalons de référence

L'EDQM assure la mise à disposition des étalons de référence (ER) de la Ph. Eur. 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.

Activités

Le catalogue des étalons de référence de la Ph. Eur. en contient actuellement 3 151. En 2022, la Commission européenne de Pharmacopée a adopté 335 étalons de référence, sur la base des rapports d'établissement soumis par le Laboratoire de l'EDQM.

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

L'EDQM a distribué les ER de la Ph. Eur., en direct, dans 131 pays en 2022 (132 en 2021).

Programmes conjoints

Les études collaboratives internationales réalisées dans le cadre du PSB en 2022 ont abouti à l'adoption d'une préparation biologique de référence (PBR) de remplacement (BSP158 – PBR de la Ph. Eur. : ARN du virus de l'hépatite C pour essai d'amplification des acides nucléiques PBR, lot 2).

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 215 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 2022, l'ECSP a adopté trois nouvelles SCRI et trois 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 24 étalons de référence.

Collaboration avec l'ISO

L'EDQM a poursuivi sa participation, comme organisme de liaison, aux activités du Comité technique ISO/TC 334 Matériaux de référence.

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 2022, 35 OMCL, représentant 26 pays, ont pris part à ces études d'établissement d'ER.

Publications, bases de données et site web

Tout au long de l'année 2022, 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 de rechercher des ER par code, par nom, par numéro de monographie ou par numéro CAS. De plus, les déclarations de validité de lot sont à la disposition des utilisateurs pour prouver la validité des lots d'ER au moment de leur utilisation. Des fiches de données de sécurité (FDS), déclarations de données de sécurité biologique et notices sont également disponibles au téléchargement dans cette base de données.

Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur.

La procédure de Certification de conformité aux monographies de la Ph. Eur. 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. Elle comprend un programme d'inspection des sites de fabrication de substances actives, et les certificats de conformité (CEP) accordés aux fabricants garantissent à l'industrie et aux autorités nationales que les produits concernés sont adéquatement contrôlés par les normes de qualité de la Ph. Eur. Les CEP sont reconnus par tous les États de l'UE, mais aussi par le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, le Maroc, l'Afrique du Sud et par l'Organisation mondiale de la Santé, entre autres.

Étapes importantes concernant la certification

Nouveaux certificats de conformité et CEP révisés délivrés

En 2022, l'EDQM a reçu 424 nouvelles demandes de CEP (+3 % par rapport à 2021) et environ 2 190 demandes de révision de CEP (-2,5 %). Quelque 459 nouveaux CEP (+71 %) et 1 532 CEP révisés (+4 %) ont été délivrés. Au 31 décembre 2022, le nombre de CEP en cours de validité, qu'ils couvrent la pureté chimique, le risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes ou les drogues végétales, s'élevait à près de 6 000.

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 nouveaux dossiers. L'EDQM traitait, par conséquent, toujours les demandes de nouveaux CEP avec du retard fin 2022.

Les délais fixés pour les révisions ont été respectés dans 67,8 % des cas en 2022 contre 46,4 % en 2021 et, grâce aux mesures prises, plus aucun retard n'a été observé en fin d'année.

CEP suspendus et/ou retirés

En 2022, 13 CEP ont été suspendus et/ou retirés, principalement en raison de l'incapacité des titulaires de CEP concernés à satisfaire aux exigences de la procédure de tenue à jour de leurs dossiers, à agir sur la présence d'impuretés ou à se conformer aux BPF. Parallèlement, 11 CEP ont été restaurés à la suite de mesures appropriées 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 2022, 16 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 en question, ainsi qu'une méthode d'essai appropriée.

Inspections menées, dont les inspections à distance en temps réel

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 2022. Les inspections sur site n'ont pu

Certification de conformité

Amélioration du respect des délais fixés pour les révisions (67,8 % en 2022 contre 46,4 % en 2021)



reprendre qu'en septembre, et uniquement en Inde. Par ailleurs, l'EDQM a conclu la phase pilote du programme RTEMIS. Ce nouvel outil peut donc désormais être utilisé en routine pour contrôler la conformité aux BPF des sites de fabrication pour lesquels des demandes de CEP ont été déposées. Neuf 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. L'EDQM a, en outre, effectué des évaluations documentaires pour 10 sites de fabrication, en échangeant des données avec les autorités d'inspection de partenaires internationaux.

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

En 2022, l'EDQM a terminé de passer en revue les mesures correctives appliquées par les fabricants pour remédier à la formation potentielle d'impuretés azoturées mutagènes dans les substances actives de la classe des sartans et a introduit, le cas échéant, des limites sur les certificats correspondants.

Coopération internationale

Tout au long de l'année 2022, 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 demandeur-ses, partenaires et parties intéressées

Le projet « CEP du futur »

L'EDQM a continué de travailler sur le projet « CEP du futur » en 2022, afin de mieux répondre aux besoins

actuels des parties intéressées. À la suite d'une enquête menée en 2020, différents aspects du projet ont été présentés aux parties intéressées, à l'occasion de trois ateliers de consultation ciblés, organisés en septembre 2022. Ces ateliers ont été organisés dans le but de recueillir des réactions sur un certain nombre de propositions et de discuter de questions spécifiques restées en suspens.

Le comité directeur de la CEP a approuvé les modifications apportées à la présentation et au contenu des certificats, et ce nouveau format sera mis en œuvre par l'EDQM en 2023.

Mise à jour des formulaires de demande et des lignes directrices CEP

En 2022, les formulaires de demande de CEP ont été mis à jour pour en faciliter le traitement et simplifier le transfert des données collectées vers les outils informatiques mis en place à l'EDQM.

Des problèmes récents (nitrosamines, par exemple) ont mis en évidence un manque de connaissances chez certains titulaires de CEP concernant leurs obligations vis-à-vis des titulaires d'autorisations de mise sur le marché. Afin de les aider à s'acquitter de leurs responsabilités légales respectives, l'EDQM a donc publié un document d'orientation intitulé « CEP holders responsibilities towards their customers » (en anglais uniquement) qui clarifie la question. Le document d'orientation est consultable sur le site web de l'EDQM⁶.

L'EDQM a également mis à jour sa politique d'élaboration des documents relatifs à la procédure de certification. Une phase de consultation (publique ou ciblée) des parties intéressées a été introduite pour certains documents afin d'assurer la transparence de la procédure, d'informer les parties intéressées des changements proposés à venir et de leur donner l'occasion d'apporter leur contribution et de faire part de leurs commentaires. Cette politique sera mise en œuvre en 2023.

6. « L'EDQM rappelle aux titulaires de CEP leurs responsabilités à l'égard de leurs clients » : <https://go.edqm.eu/NewsCEP220203fr>.

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 34 États membres européens et de sept pays non européens. Ensemble, ils veillent à la qualité des médicaments présents sur le marché et évitent que des médicaments de qualité inférieure ou falsifiés parviennent aux utilisatrices ou utilisateurs finaux, et assurent ainsi la protection de la santé des patient-es en garantissant des traitements efficaces et sans danger.

En 2022, l'EDQM a continué de coordonner les activités et d'exécuter le programme de travail du réseau général européen des OMCL, cofinancé par l'UE. Les membres du réseau ont fait preuve de flexibilité et de résilience en réorganisant et redéployant les ressources afin de surmonter diverses difficultés logistiques, économiques et politiques.

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 a d'abord été maintenu à distance (sous forme de visioconférences) pendant le premier semestre 2022, puis fin juin, les évaluations sur site ont repris dans les laboratoires.

En 2022, 16 AMC ont été effectués (dont deux de suivi et deux de surveillance) et deux VF à distance ont été réalisées. Depuis le lancement du programme de management de la qualité (MQ) pour les OMCL en 1997, 223 AMC, 52 VMC et 27 VF/tutoriels ont été menés au total.

- Formations/ateliers

L'EDQM a organisé un atelier destiné aux auditeurs et auditrices récemment diplômé-es ou expérimenté-es, composé d'une session communication et d'une session technique, pour leur permettre de partager les difficultés et les défis rencontrés au cours de leur expérience concernant la mise en œuvre de la norme ISO/CEI 17025:2017.

Réseau OMCL

Le réseau OMCL rassemble actuellement les laboratoires officiels de 34 États membres européens et de sept pays non européens.



OMCL participants

68

États membres de l'UE

34

États hors UE

7

AMC, VMC et VF réalisées depuis 1997

Depuis le lancement du programme de MQ pour les OMCL en 1997, 223 AMC, 52 VMC et 27 VF/tutoriels ont été menés au total.



AMC

223



VMC

52



VF/tutoriels

27

► 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 2022, cinq études ont été organisées dans le domaine physico-chimique et cinq autres dans le domaine biologique.

Coopération internationale

L'EDQM est une « intervenante à part entière » (*recognised stakeholder*) de la Coopération européenne pour l'accréditation (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/CEI 17025 et de faire part de son expérience en matière d'audit. Elle était présente lors des deux réunions de 2022.

Publications, bases de données et site web

Des *guidelines* MQ communes visant à aider les laboratoires à se conformer aux exigences de la norme ISO/CEI 17025 sont rédigés par des expert-es du réseau, avec des mises à jour régulières, sous la coordination du Secrétariat de l'EDQM.

En 2022, quatre *guidelines* ou documents de recommandation ont été adoptés ; six autres documents étaient en cours de révision.

Documents de management de la qualité élaborés en 2022 (en anglais uniquement)

Titre	Statut	Guideline/Document de recommandation
<i>Management of Volumetric Glassware</i>	Adopté	<i>Guideline</i>
<i>Evaluation of Measurement Uncertainty</i> <ul style="list-style-type: none">► Annexe 2 : « Estimation of measurement uncertainty using top-down approach »► Annexe 2.5 : « Use of Data from Proficiency Testing Studies for the Estimation of Measurement Uncertainty »	Adopté	<i>Guideline</i>
<i>Evaluation and Reporting of Results and related annexes</i>	Adopté	<i>Guideline</i>
<i>General requirements for infrequently performed techniques</i>	Adopté	<i>Guideline</i>
« Preface » et « Notes for Use » des documents MQ	En cours de révision	Notes explicatives
<i>Interpretation of Screening Results for Peptides and Proteins by Mass Spectrometry based Methods</i>	En cours de révision	Document de recommandation
<i>Qualification of Equipment – Core Document</i>	En cours de révision	<i>Guideline</i>
Annexe I de <i>Qualification of Equipment – Qualification of HPLC Equipment</i>	En cours de révision	<i>Guideline</i>
Annexe VI de <i>Qualification of Equipment – Qualification of Piston Pipettes</i>	En cours de révision	<i>Guideline</i>
Annexe VIII de <i>Qualification of Equipment – Qualification of Balances</i>	En cours de révision	<i>Guideline</i>

Activités du GEON

Programme de travail

► Assemblée générale annuelle du GEON

L'assemblée générale annuelle du GEON s'est tenue en présentiel, du 13 au 17 juin 2022, à Strasbourg. Plus de 230 personnes ont participé aux différentes sessions. Les quatre objectifs stratégiques du réseau ont été exposés tout au long de la semaine et illustrés par des exemples spécifiques.

Une réflexion a été menée sur divers sujets, notamment sur l'utilisation de la spectrométrie de masse dans les OMCL à plusieurs fins analytiques. Un autre point marquant a été la présentation faite par des représentant-es de l'autorité maltaise des médicaments sur le projet actuel de Malte de mettre en place un OMCL sur son territoire. Une partie de la session a été consacrée à l'expérience des membres du réseau en matière de déménagement et de rénovation de laboratoires.

► Études générales de surveillance du marché

Pendant l'année 2022, les laboratoires participants ont analysé des échantillons pour les deux études de surveillance du marché (MSS) amorcées en 2021, à savoir « Tadalafil (substance active et comprimés) » (MSS059) et « Casse des ampoules de verre » (MSS061). Une MSS sur l'olazapine (substance active et comprimés) (MSS060) a également été lancée.

► Groupe de Travail sur les substances actives

L'étude MSSFP005 sur le tadalafil a été clôturée en octobre 2022.

► Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés

L'année 2022 a vu le lancement de la sixième étude de surveillance du marché sur des produits présumés illégaux (MSSIP), qui porte sur les modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARM), les modulateurs métaboliques et les sécrétagogues de l'hormone de croissance à petites molécules utilisés en tant que stimulants sportifs.

Dans le cadre du programme de contrôle des produits inconnus suspects (SUP), une nouvelle étude (SUP011) a confirmé que 26 OMCL participants avaient identifié correctement la substance présente dans un échantillon en aveugle.

► Groupe de Travail OMCL sur les produits de thérapie génique (GTWG)

Actuellement composé de 11 OMCL, le GTWG a tenu sa 12^e réunion annuelle, qui était organisée

par Swissmedic. En dépit de la réattribution des ressources ayant fait suite à la pandémie de COVID-19, des progrès ont été réalisés en ce qui concerne la validation des méthodes standardisées pour le contrôle qualité des vecteurs AAV (dérivés des virus associés aux adénovirus).

Coopération internationale

Le 4^e symposium des OMCL sur la lutte contre les médicaments falsifiés s'est déroulé à l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) à Rome, sous la devise « Nouvelles tendances, nouvelles frontières ». Il a rassemblé plus de 100 participant-es provenant des OMCL, des Autorités de santé, des services de police, des laboratoires médico-légaux, des autorités douanières, des laboratoires des douanes et de la Commission européenne.

Le Comité consultatif CAP a remarqué qu'il était nécessaire, dans l'ensemble du réseau, d'accroître la capacité à mener des essais de titrage d'activité sur cellules des produits biothérapeutiques (préparations d'anticorps monoclonaux, par exemple). En mai 2022, l'EDQM a organisé un premier atelier pour les membres du GEON portant sur des études de cas de tous les aspects analytiques et statistiques d'intérêt, notamment sur la culture de cellules pour ces titrages.

Le Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés a poursuivi sa collaboration avec le Réseau européen des laboratoires des douanes (CLEN). La deuxième réunion conjointe a eu lieu en novembre, dans les locaux de l'OMCL néerlandais à Bilthoven. À cette occasion, les participant-es ont accepté de prendre des mesures concrètes afin d'alimenter les échanges entre les deux réseaux et de joindre leurs efforts dans la lutte contre les médicaments falsifiés.

En décembre 2022, le réseau OMCL a suspendu deux OMCL russes et un OMCL biélorussien en leur qualité de membre, pour faire suite à l'exclusion des représentant-es des deux pays des activités de l'EPC.

Publications, bases de données et site web

En 2022, la révision de 11 documents généraux du réseau OMCL a été menée à bien.

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 2022, son utilisation s'est encore étendue : 964 licences ont été distribuées et CombiStats™ a été utilisé dans 34 pays d'Europe et 35 pays du reste du monde.

Activités concernant spécifiquement les pays de l'UE/EEE

Programme de travail

► Surveillance du marché des produits autorisés selon la procédure centralisée

Le programme régulier couvrant les produits autorisés selon la procédure 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 2022, 33 médicaments pour usage humain, sept médicaments pour usage vétérinaire, ainsi que quatre substances actives ou intermédiaires de médicament, ont été désignés pour les contrôles.

Le programme de surveillance des génériques CAP 2022 a couvert des produits contenant de l'imatinib, de la mémantine et de la prégabaline.

Le programme de surveillance des biosimilaires CAP comprend trois projets menés sur une période de cinq ans (2019-2023) et axés sur des produits contenant du filgrastim, de l'étanercept et du rituximab. En 2022, le projet Filgrastim a été achevé.

Un autre programme de surveillance du marché des CAP est consacré aux contrôles d'authenticité des produits faisant l'objet d'une distribution parallèle. Deux produits ont été contrôlés dans ce cadre en 2022.

En outre, l'absence de nitrosamines a été contrôlée et confirmée pour trois médicaments autorisés selon la procédure centralisée.

Les résultats montrent que la grande majorité des produits contrôlés étaient de la qualité attendue et conformes aux spécifications autorisées. Au 31 décembre 2022, aucun résultat hors spécifications n'avait été identifié, mais quelques problèmes d'ordre réglementaire ou technique avaient été signalés et suivis par l'EMA.

► Programme de surveillance après commercialisation des produits autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) ou selon la procédure décentralisée (PDC)

L'année 2022 a vu se dérouler le 18^e programme régulier, avec quelque 1 500 projets de contrôle, la participation de 28 OMCL pour l'émission des rapports de contrôle et une part de 15 % de produits pour usage vétérinaire parmi les produits contrôlés. Des problèmes d'ordre réglementaire ont été constatés dans 1,8 % des contrôles. Dans 1,6 % des cas, un ou plusieurs résultats hors spécifications ont été signalés.

Les OMCL impliqués dans cette activité se sont rencontrés deux fois en 2022 (en juin et en novembre) pour évaluer le programme et discuter des moyens d'optimiser leur collaboration.

En septembre 2022, le groupe de travail HMA sur l'outil d'évaluation des risques après commercialisation a présidé une réunion de parties intéressées rassemblant des inspecteur-trices BPF, des évaluateur-trices qualité, des responsables d'unité assurance qualité et des OMCL. Les participant-es ont abordé la question de l'adéquation de l'outil existant d'évaluation des risques avant autorisation pour les produits PRM/PDC, et ont étudié la conception la plus appropriée pour un futur outil d'évaluation des risques après commercialisation.

► 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 analyses et des évaluations de protocole.

L'assemblée annuelle du réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain a principalement

Contrôle des produits biologiques à usage humain

Les OMCL ont évalué plus de 12 430 lots finaux de vaccins pour usage humain et de médicaments dérivés du sang humain, et ont contrôlé l'innocuité de plus de 10 790 mélanges de plasma. Ces travaux ont inclus la libération de plus de 1 740 lots de vaccins contre le COVID-19.



Lots finaux de vaccins pour usage humain et de médicaments dérivés du sang humain

12 430



Mélanges de plasma soumis à des contrôles d'innocuité

10 790



Lots de vaccins contre le COVID-19

1 740

porté sur les produits du sang, les vaccins et les problèmes communs, et a été l'occasion de partager les expertises et d'optimiser les ressources pour résoudre les problèmes récurrents. L'année 2022 a permis de mener une réflexion sur la meilleure exploitation possible des ressources du réseau, sur la base des enseignements tirés de la pandémie de COVID-19.

En 2022, la priorité a été donnée notamment au maintien de la libération régulière des lots, afin d'assurer un approvisionnement constant du grand public en médicaments essentiels (vaccins infantiles et facteurs de coagulation humains, par exemple), mais aussi à la gestion de la forte demande continue de libération des lots de vaccins contre le COVID-19 approuvés et des préparatifs des nouveaux vaccins contre le COVID-19 en développement. Grâce à la coordination du réseau, le niveau « habituel » de libération des lots n'a pas été affecté par la forte demande de vaccins contre le COVID-19 en 2022. Les OMCL ont évalué plus de 12 430 lots finaux de vaccins pour usage humain et de médicaments dérivés du sang humain, et ont contrôlé l'innocuité de plus de 10 790 mélanges de plasma. Ces travaux ont inclus la libération de plus de 1 740 lots de vaccins contre le COVID-19. Cette activité permet de confirmer de manière indépendante que la qualité de ces produits répond aux critères établis avant qu'ils ne parviennent aux patient-es. D'autres activités liées aux vaccins contre le COVID-19 sont décrites sous « Initiatives de l'EDQM contre le COVID-19 », ci-avant.

► Libération des lots de médicaments immunologiques vétérinaires

Le Comité consultatif du VBRN – réseau chargé de la libération des lots de médicaments vétérinaires – a tenu deux réunions en 2022 afin de progresser sur des questions importantes et de préparer l'assemblée annuelle, organisée en juin. 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.

Le recours à des modèles communs visant à mieux coordonner les activités de surveillance après commercialisation des produits s'est poursuivi ; quatre OMCL ont communiqué des données en 2022.

Le Comité consultatif a continué à mettre à jour les *guidelines* et les documents du réseau afin de rester en phase avec la mise en application de la nouvelle législation vétérinaire de l'UE, entrée en vigueur en janvier 2022. En outre, une restructuration majeure des procédures administratives de l'UE pour l'OCABR et l'OBPR a été entreprise en vue de combiner les deux procédures dans un même document pour une utilisation plus aisée et de s'aligner sur la nouvelle structure de la législation. La procédure administrative combinée de l'UE relative à la libération officielle des lots de médicaments immunologiques vétérinaires en application de l'article 128 du Règlement (UE) 2019/6 a été adoptée en avril 2022 et est entrée en vigueur le 1^{er} juillet 2022.

Coopération internationale

Le réseau OCABR pour les produits biologiques à usage humain a poursuivi sa coopération mondiale par le biais de ses protocoles d'entente avec les autorités du Canada, du Royaume-Uni, des États-Unis et d'Israël, ainsi qu'avec l'autorité taïwanaise des médicaments (TFDA).

Publications, bases de données et site web

À la fin de l'année 2022, 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 15 800 enregistrements, auxquels avaient contribué 37 OMCL. L'accès à cette base de données est réservé aux OMCL et aux Autorités de santé.

Depuis mars 2020, des modèles d'évaluation des risques contenant également des recommandations relatives au contrôle des produits PRM/PDC ont été régulièrement transférés dans cette base de données, qui en compte désormais environ 1 300.

Cinq nouveaux *guidelines* et 16 *guidelines* révisés concernant les vaccins pour usage humain, ainsi qu'un *guideline* révisé concernant les médicaments dérivés du sang et du plasma humains sont entrés en vigueur.

En outre, 24 *guidelines* VBRN révisés sont entrés en vigueur en 2022. Tous les *guidelines* OCABR et VBRN ont été publiés sur le site web de l'EDQM.

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 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. Ces initiatives sont détaillées sur la page web de l'EDQM consacrée aux nitrosamines.

Stratégie de la Ph. Eur.

Mise en application rapide des monographies révisées de sartans

En 2022, la Commission européenne de Pharmacopée a poursuivi le déploiement de son plan d'action complet contre les nitrosamines en adoptant les versions révisées de deux monographies générales centrales et juridiquement contraignantes, à savoir *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* et *Préparations pharmaceutiques (2619)*, dans lesquelles figure désormais un paragraphe expliquant l'approche de la Ph. Eur. concernant les impuretés *N*-nitrosamines. Celle-ci a été définie sur la base des commentaires reçus sur ces textes lors de la dernière enquête publique dans *Pharmeuropa*, ainsi que des récentes observations émanant de groupes du réseau HMA et de l'EMA et des ANC des États membres de la Ph. Eur. hors UE.

Le nouveau paragraphe, qui a été ajouté sous « Production » dans chacun de ces textes majeurs, stipule qu'à partir de maintenant, les fabricants sont censés évaluer le risque potentiel de formation de *N*-nitrosamines et de contamination par des *N*-nitrosamines pouvant survenir tout au long du procédé de fabrication et au cours de la conservation (2034) et pendant toute la durée de conservation (2619). Si le risque est confirmé, il convient que les fabricants réduisent autant que possible le risque de présence de *N*-nitrosamines – en modifiant, par exemple, le procédé de fabrication – et mettent en

œuvre une stratégie de contrôle pour les détecter et les éliminer.

Les monographies révisées seront publiées dans le Supplément 11.3 de la Ph. Eur. (juillet 2023), avec une date de mise en application au 1^{er} janvier 2024. Selon le plan d'action, la prochaine étape sera de décider de la manière d'aborder la question du contrôle des nitrosamines dans les monographies spécifiques.

Actions concernant les CEP

Le Service de la Certification des substances de l'EDQM a réévalué la majorité des demandes dans lesquelles un risque de présence de nitrosamines a été identifié. L'étape 3 de la procédure de réévaluation est en cours pour les dossiers CEP concernant des substances avec un risque de présence de nitrosamines avéré. Il s'agit pour les entreprises concernées de déposer des demandes de révision afin de modifier le procédé de fabrication et/ou d'introduire des contrôles (limites de spécifications, par exemple), le cas échéant. La date limite de cette étape a été reportée au 1^{er} octobre 2023 conformément à la politique de l'UE.

Une évaluation de la présence 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 demandeur-ses sont tenu-es de soumettre.

Collaboration avec les partenaires européens et internationaux

Sur cette question, l'EDQM maintient une coopération constante avec les autorités réglementaires à l'échelle nationale, européenne et internationale, notamment par le biais du NISG – groupe stratégique international sur les nitrosamines – et de son groupe de travail technique (NITWG), et continuera à le faire pour assurer une approche coordonnée et harmonisée de la prise de décisions et de leur mise en œuvre.

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

Depuis 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 établi à ces fins s'est réuni 15 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 (impuretés azoturées dans les sartans à cycle tétrazole, par exemple).

Le groupe OMCL chargé du contrôle des contaminants mutagènes s'est réuni une fois en mars 2022 pour discuter des activités de contrôle en cours et

prévues sur le plan national, pour aborder les futures stratégies de contrôle et pour échanger des informations sur les initiatives internationales en cours dans ce domaine. Quatre membres du réseau ont participé à une campagne de contrôle de la rifampicine, lancée conjointement avec l'EMA/le CMDh en février 2021 et clôturée en 2022. Plusieurs OMCL ont pris part à une initiative de collaboration réglementaire internationale en matière d'analyse des nitrosamines dans les médicaments contenant de la metformine. Un autre projet mené conjointement avec la FDA des États-Unis, à savoir une étude interlaboratoire sur le contrôle des nitrosamines dans le losartan et le valsartan, s'est achevé en 2022. Cinq membres du réseau OMCL et le laboratoire de la FDA (qui a piloté le projet) ont participé à cette étude, dont l'objectif était d'évaluer les caractéristiques de performance des différentes méthodes pratiquées en interne par chacun d'eux. Des OMCL ont, par ailleurs, commencé à contrôler de manière ciblée certaines impuretés nitrosamines liées aux substances actives (notamment dans les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Enfin, avec l'aide du réseau OMCL, l'EDQM a continué à mettre en application les recommandations relatives à l'échantillonnage et au contrôle sur la base du bilan des enseignements tirés par l'EMA à la suite de l'incident des sartans.

Activités antifalsification

Les produits médicaux falsifiés (médicaments et dispositifs médicaux) font peser une grave menace sur la santé publique. Les activités antifalsification de l'EDQM visent à favoriser le dialogue et la coopération à l'échelle internationale, à encourager le partage d'expertise et d'informations, ainsi qu'à développer des outils, des cadres et des stratégies de prévention des risques et de réduction des dommages. Elles sont principalement du ressort du Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH), du Comité d'Experts sur la réduction des risques de santé publique liés à la falsification de produits médicaux et aux infractions similaires (CD-P-PH/CMED ; comité subordonné) et du Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés. L'EDQM apporte également son soutien à la Convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe et à son Comité des Parties.

Programme de travail

Un projet de recommandation du Conseil de l'Europe sur la déclaration des disparitions inexplicables de médicaments a été préparé en 2022, en vue d'une adoption en 2023. Une enquête a notamment été menée dans l'ensemble des États membres en 2021. Pour en savoir plus à ce sujet et sur les résultats de l'enquête, consultez le site web de l'EDQM (*Médicaments > Activités antifalsification > Programme de travail CD-P-PH/CMED*).

Les travaux du CD-P-PH/CMED ont également porté sur les dispositifs médicaux. Une enquête concernant différents aspects des dispositifs médicaux falsifiés et les comportements frauduleux associés a été réalisée au deuxième semestre 2022.

Les produits frontières (cas dans lesquels il n'est pas clair d'emblée si un produit donné est un médicament ou un autre produit de santé) posent des difficultés particulières. Le réseau sur les produits frontières, dont le mandat a été adopté fin 2021, a participé aux

travaux sur les questions relatives à la mise en application ou à la supervision de la législation en vigueur dans ce domaine.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

Afin de renforcer la coopération, des représentants de l'EDQM ont pris part, tout au long de l'année 2022, aux réunions du WGEO du réseau HMA de l'UE.

Le symposium des OMCL sur la lutte contre les médicaments falsifiés et illégaux, organisé à Rome et dans lequel le CMED s'est beaucoup investi (pour en savoir plus, voir « Réseau OMCL », ci-avant), a permis de renforcer la coopération entre OMCL, Autorités de santé et services répressifs.

Le réseau sur les produits frontières a accueilli l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), à l'occasion de sa réunion annuelle (fin 2022), pour échanger sur les difficultés liées à la présence de

Vols, pertes et détournements de médicaments

Le CD-P-PH/CMED a rédigé un projet de recommandation sur la déclaration des disparitions inexplicables de médicaments à usage humain ou vétérinaire de la chaîne d'approvisionnement légale.

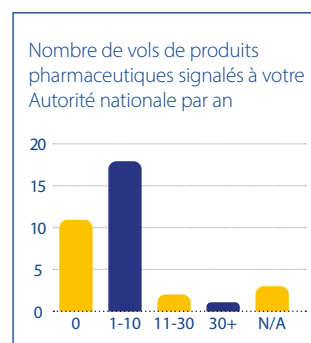
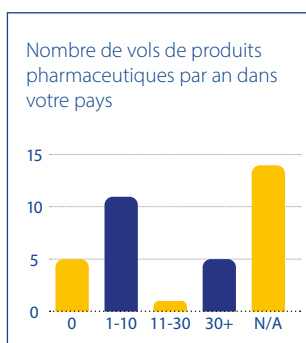
Les résultats d'une enquête menée auprès des autorités réglementaires de santé en 2021 ont été compilés et analysés en 2022

Participation

- 24 pays de l'UE sur 27
- 13 pays hors UE sur 20

Tous les détails sont disponibles sur :

<https://www.edqm.eu/en/web/edqm/work-programme-cd-p-ph-cmed>



cannabidiol (CBD) dans des denrées alimentaires innovantes et d'autres produits.

Une réunion en ligne avec des partenaires actifs dans le domaine des produits médicaux falsifiés et du suivi pharmaceutique a été coorganisée 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

La base de données Know-X de l'EDQM contient des informations exhaustives sur des affaires spécifiques de falsification de produits médicaux (médicaments et dispositifs médicaux). Elle permet aux Autorités de santé et aux services répressifs 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 de signaler de nouvelles affaires en temps réel). Le CD-P-PH/CMED et le Groupe de Travail OMCL sur les médicaments falsifiés collaborent pour actualiser la base de données et continuent à y apporter des améliorations. Ils coopèrent également pour assurer la promotion et dispensent des formations à ses utilisateurs et utilisatrices.

Les conclusions de l'enquête sur la question des disparitions inexplicables de médicaments de la chaîne d'approvisionnement légale ont été publiées en 2022.

Pour en savoir plus, consultez le site web de l'EDQM ([Médicaments > Activités antifalsification](#)).

Produits et suivi pharmaceutiques

Le Comité européen sur les produits et les soins pharmaceutiques (CD-P-PH) contribue à l'utilisation optimale des médicaments, ainsi qu'à l'amélioration de la qualité de vie des patient-es, de la santé publique et de l'accès à des médicaments et 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

L'année 2022 a vu un retour progressif à la normale, avec la reprise des réunions en présentiel et la nette progression des projets et activités en cours.

Une enquête au sujet du projet d'orientations sur la revue des médications a été menée auprès d'organisations internationales actives dans le domaine de la santé publique et des questions sociales, des ANC des États membres, de professionnel·les de santé, de patient-es et d'universités, qui ont ainsi pu faire part de leurs commentaires. Les orientations seront finalisées sur la base de ces informations et publiées en 2023.

Une autre enquête a ciblé les associations de patient-es, de consommateurs et consommatrices et de professionnel·les de santé sur l'utilisation des compléments alimentaires à base de plantes, ainsi que sur la nécessité de mieux informer les consommateurs et consommatrices des bénéfices et des risques associés à leur utilisation. Les retours recueillis par ce biais seront utilisés pour mettre au point des supports de consultation et d'information afin de favoriser l'utilisation correcte et sans danger de ce type de compléments alimentaires.

La rédaction d'un document sur les bonnes pratiques en matière de traçabilité des médicaments en milieu hospitalier, visant à limiter les erreurs d'administration des médicaments et à garantir la sécurité des patient-es, a également bien progressé.

Dans le cadre d'une initiative conjointe avec la Commission européenne de Pharmacopée, qui travaille parallèlement sur un formulaire paneuropéen, le CD-P-PH a adopté une proposition de projet relatif à l'élaboration d'un guide méthodologique de sélection des médicaments à risque de pénurie en cas d'urgence de santé publique. Cette initiative a pour objectif de limiter au minimum les répercussions des pénuries de médicaments en cas d'urgence de santé publique grâce à l'utilisation facultative et temporaire de préparations pharmaceutiques standardisées dans les pharmacies hospitalières et en officine. L'approche adoptée repose sur les enseignements tirés des problèmes d'approvisionnement en médicaments essentiels déplorés au début de la pandémie de COVID-19, en 2020.

Le CD-P-PH/PHO a organisé deux réunions à distance, lors desquelles il a formulé 37 recommandations sur la classification des médicaments et leurs conditions de délivrance (avec ou sans prescription).

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'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) et l'Association Européenne des Pharmaciens d'Hôpitaux (AEPH), afin d'harmoniser les efforts relatifs à la promotion du suivi centré sur le patient ou la patiente et à l'utilisation efficace et sans danger des médicaments en Europe.

Une enquête, à l'initiative conjointe du Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est (SEEHN) et de l'EDQM, a été menée dans huit États membres du SEEHN afin de cartographier la mise en œuvre du suivi pharmaceutique et des services connexes dans les pratiques quotidiennes. Le rapport d'enquête sera publié en 2023.

La Résolution CM/Res(2020)3 sur la mise en œuvre du suivi pharmaceutique au bénéfice des patients et des services de santé et le projet de revue des médications ont été présentés à l'occasion du 80^e congrès mondial de la pharmacie et des sciences pharmaceutiques de

la Fédération internationale pharmaceutique (FIP) et du symposium annuel de la Société européenne de pharmacie clinique (ESCP).

Publications, bases de données et site web

Revues de la classification des médicaments sur la base de données scientifiquement validées

La classification des médicaments de classe ATC S01GA (Sympathomimétiques utilisés comme décongestionnants) et S01GX (Autres antiallergiques) a été revue sur la base de données scientifiquement validées. Ces révisions seront publiées sur le site web de l'EDQM en 2023.

Melclass

La base de données Melclass (melclass.edqm.eu, en anglais uniquement) a été régulièrement actualisée sur la base des 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, ainsi que sur celle 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 pharmaceutiques non soumises à autorisation actuellement décrites dans des formulaires nationaux et des formulations déjà bien établies dans certains pays européens. Il doit permettre aux médecins, pharmaciennes et prestataires de soins de santé de disposer de formulations de qualité appropriée et de préparer ainsi des médicaments lorsqu'aucun produit pédiatrique autorisé n'est disponible sur le marché.

Programme de travail

La version révisée de la monographie *Solution buvable de phosphate à 60 mg/mL (F0011)*, utilisée dans le traitement de l'hypophosphatémie, a été publiée pour enquête publique dans *Pharmeuropa PaedForm* fin 2021, approuvée par l'EPC, puis adoptée par le CD-P-PH en 2022. La monographie *Sirop simple (sans conservateur) (F0008)*, qui décrit une formulation standardisée et une concentration cible pour un véhicule couramment utilisé, a été approuvée par l'EPC ; elle est en attente d'adoption par le CD-P-PH en vue d'une publication dans PaedForm. Une autre monographie, intitulée *Solution buvable d'hydrate de chloral à 100 mg/mL (F0010)*, a paru pour enquête publique dans *Pharmeuropa PaedForm*.

Deux nouvelles formulations, *Gélules de chlorhydrate d'amiodarone* (première monographie du PaedForm à couvrir une forme pharmaceutique orale solide) et *Solution buvable de chlorhydrate de valaciclovir*, figurent désormais au programme de travail, ce qui porte à 12 le nombre de monographies en cours d'élaboration. Dans le respect du principe fondateur du PaedForm, ces produits sont des médicaments destinés à répondre aux besoins non satisfaits de la population pédiatrique, identifiés par des expertes

sur la base des données scientifiques publiées par l'EMA, par exemple. D'autres formulations candidates sont en cours d'évaluation.

Le GT PaedF est composé de 17 membres de toute l'Europe, dont un observateur de l'EMA (PDCO, comité des médicaments pédiatriques) – ce qui témoigne de l'enthousiasme suscité par ses travaux. Il s'est réuni à six reprises en 2022 (une fois en présentiel et les autres par visioconférence) pour examiner et faire avancer les points inscrits au programme de travail, ainsi que pour réfléchir à l'évolution de ses méthodes de travail.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

L'EDQM entretient un lien vital avec des associations professionnelles, telles que l'AEPH et l'Initiative européenne pour la formulation de médicaments pédiatriques (EuPFI) tournée vers l'industrie. Le maintien de la communication avec ces associations permet de veiller à ce que les priorités du GT PaedF reflètent les véritables besoins dans son domaine d'activité.

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 parties intéressées.

Formulaire pédiatrique européen

Activités

Ajout d'une annexe aux monographies comprenant la liste des options enregistrées connues que les prescripteur-trices ou pharmaciennes devraient 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 (2022)

- Gélules de chlorhydrate d'amiodarone
- Suspension buvable de baclofène
- Solution buvable d'hydrate de chloral
- Solution rectale d'hydrate de chloral
- Solution buvable de chlorhydrate de clonidine
- Solution buvable de chlorhydrate d'éthambutol
- Solution buvable d'acétate de flécaïnide
- Solution buvable de furosémide
- Solution buvable d'isoniazide
- Solution buvable de lorazépam
- Suspension buvable de pyrazinamide
- Solution buvable de chlorhydrate de valaciclovir
- Véhicule pour solution ou suspension buvable – Sirop simple (sans conservateur)



Qualité et innocuité des substances d'origine humaine

Transfusion sanguine

Supervisées par le Comité européen sur la transfusion sanguine (CD-P-TS), les activités de l'EDQM dans le domaine de la transfusion comprennent le recueil de données internationales, le suivi des pratiques européennes, le partage de connaissances entre organisations et expert-es par le biais de formations et de rencontres, ainsi que l'élaboration de rapports et de documents d'orientation. La promotion du don volontaire non rémunéré, l'assistance mutuelle, l'utilisation optimale du sang et des composants sanguins et la protection des donneur-ses et des receveur-ses constituent les principes directeurs majeurs de ces activités. Ils couvrent les aspects éthiques, juridiques et organisationnels de la transfusion sanguine en vue d'assurer l'innocuité, la qualité et l'utilisation optimale de l'approvisionnement en sang, d'en améliorer la disponibilité et d'en éviter le gaspillage.

Programme de travail

Guide Sang

En vertu de la Recommandation n° R (95) 15 sur la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins⁷, le CD-P-TS est chargé de mettre régulièrement à jour 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 (« Guide Sang », en anglais uniquement) et ses Lignes directrices de bonnes pratiques pour les établissements du sang.

En 2021, le groupe de travail chargé par le CD-P-TS d'actualiser le Guide Sang et d'y refléter les évolutions scientifiques et réglementaires (le GTS) a finalisé l'élaboration de la 21^e édition, après une vaste consultation des parties intéressées. Cette édition a été adoptée par le CD-P-TS lors de sa 19^e réunion plénière, en novembre 2022, et publiée en avril 2023.

Base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares

La base de données européenne sur les réserves de sang congelé de groupes rares est gérée par le CD-P-TS. Il s'agit d'un outil destiné aux ES, visant à faciliter leurs recherches d'unités de sang congelé de groupes rares. Les ES peuvent y enregistrer leurs données sur les unités de sang congelé qu'ils stockent.

Recueil des données et suivi des pratiques

Le CD-P-TS publie des rapports d'activité annuels sur le don, la collecte, le contrôle, l'utilisation et les aspects qualité du sang et des composants sanguins. Chaque rapport contient des données d'activité exhaustives communiquées par les États membres du CD-P-TS et met en avant les nouvelles pratiques émergentes et les pratiques existantes en évolution, reflétant ainsi les

tendances dans le secteur de la transfusion sanguine en Europe. Le rapport 2017-2019 a été publié en 2022. Les données recueillies en 2020 et 2021 seront consignées dans un rapport à paraître en 2023.

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

En vertu de 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 du CD-P-TS a été spécialement créé pour assurer le recueil continu de données sur l'incidence et la prévalence des infections sexuellement transmissibles susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité des transfusions. En 2020, il a compilé et publié un recueil des politiques d'exclusion des donneur-ses dont le comportement présente des risques pour la sécurité transfusionnelle appliquées par les États membres. Un rapport détaillant les résultats de cette compilation sera publié en 2023.

Utilisation optimale des composants sanguins et des médicaments dérivés du plasma

L'EDQM travaille sur l'utilisation optimale des composants sanguins et des médicaments dérivés du plasma (MDP) depuis les années 1990. Elle organise régulièrement des symposiums (« Initiatives de Kreuth ») qui offrent une plateforme d'échanges unique pour discuter des pratiques cliniques actuelles et des évolutions envisagées au sein des États membres européens. Ces symposiums aboutissent à la formulation de recommandations et/ou à l'élaboration d'instruments juridiques, dans le but d'indiquer aux parties intéressées et aux décideur-ses la marche à suivre dans le domaine pour contribuer à l'utilisation optimale des composants sanguins et des MDP et

7. Toutes les recommandations et résolutions du Comité des Ministres du Conseil de l'Europe relatives à la transfusion sanguine sont consultables à l'adresse : <https://go.edqm.eu/TextesSang>.

optimiser l'autosuffisance. En 2022, les actes de l'Initiative de Wildbad Kreuth V sur le traitement optimal de l'hémophilie ont été publiés. Les recommandations qui en ont résulté seront intégrées à une version actualisée de l'annexe technique à la Résolution CM/Rec(2017)43 sur les principes gouvernant les traitements de l'hémophilie (publication prévue en 2023).

Plan de contingence et d'urgence dans le domaine de l'approvisionnement en sang (B-SCEP)

Dans le cadre de sa coopération avec la Commission européenne, l'EDQM a coordonné le projet B-SCEP. Ce projet a été conçu pour renforcer les plans nationaux visant à assurer la continuité de l'approvisionnement en sang dans les situations d'urgence, en élaborant des stratégies pour soutenir les pays européens dans ce domaine. En 2022, des recommandations et un modèle de plan de prévention ont été publiés. Ces documents peuvent être utilisés pour concevoir sur mesure des plans d'action et d'atténuation fondés sur l'incidence globale de l'urgence sur l'approvisionnement en sang dans le but de répondre aux besoins de chaque service de transfusion sanguine.

Programmes d'essais d'aptitude dans le domaine de la transfusion sanguine et de management de la qualité du sang

L'EDQM a continué de gérer le programme d'essais d'aptitude dans le domaine de la transfusion sanguine (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 expérimentales des ES européens s'est également poursuivie en 2022. Sept études B-PTS ont été organisées, avec la participation moyenne de 55 laboratoires⁸ par étude.

En 2022, le programme B-QM s'est déroulé à la fois à distance et sur site. L'EDQM a poursuivi ses sessions de formation et ses programmes d'audit, comme en 2021, et a pu reprendre les visites d'ES menées sur site par des expert-es en septembre 2022. Le programme pilote organisé en octobre 2021 ayant été une réussite, trois nouveaux programmes d'audit à distance ont été organisés en février, juin et novembre 2022.

Un nouveau programme a été mis en place en 2022 : le soutien sur mesure par des expert-es dans le domaine de la transfusion sanguine (B-TES). Il sera proposé en complément des programmes existants afin de mieux aider les ES à développer et à mettre en

application leur SMQ. Le premier B-TES a été organisé à distance, en juin 2022.

Le premier audit mutuel conjoint dans le domaine de la transfusion sanguine (B-AMC pilote) du programme B-QM s'est déroulé sur site, avec succès, en septembre 2022.

En octobre 2022, un programme de formation virtuel sur les pratiques en matière d'audit des ES a été organisé sur cinq semaines. Le nombre de participant-es était limité à 40 pour faciliter les échanges avec l'équipe formatrice. Des ressources complémentaires et des exercices leur ont été distribués chaque semaine. Le programme s'est terminé par une session en direct, de cinq jours, pendant laquelle des exemples concrets et des études de cas ont été examinés de manière interactive.

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 2022, les conclusions de l'étude de l'EDQM sur le système roumain du sang ont été utilisées pour élaborer, en étroite collaboration avec des expert-es roumain-es de la transfusion sanguine, des propositions de restructuration bien conçues et adaptées aux besoins, dans le but de permettre au système roumain du sang de satisfaire aux exigences de la législation de l'UE sur le sang et aux normes de l'EDQM/Conseil de l'Europe en la matière. L'EDQM a également formulé des orientations, à destination du ministère roumain de la Santé, sur la manière de mettre en œuvre la réorganisation en pratique et d'améliorer la disponibilité de composants sanguins de qualité et sans danger pour l'ensemble des patient-es roumain-es, et ce, dans les plus brefs délais.

Publications

- ▶ Rapport sur la collecte, le contrôle et l'utilisation du sang et des composants sanguins en Europe (2017-2019). Tous les rapports sont consultables (en anglais uniquement) à l'adresse : <https://www.edqm.eu/fr/reports-blood>
- ▶ Recommandations et modèle de plan de prévention B-SCEP (en anglais uniquement), consultables à l'adresse : <https://go.edqm.eu/BSCEPfr>
- ▶ « Optimal Treatment of Haemophilia », Initiative de Wildbad Kreuth V – actes et recommandations du symposium européen, consultable (en anglais uniquement) à l'adresse : <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-133/detail>

8. L'étude B-PTS044 HEV NAT, qui n'est pas une étude de routine, n'a pas été prise en compte dans ce calcul.

Organes, tissus et cellules

Supervisées par le Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO), les activités de l'EDQM dans le domaine de la transplantation comprennent le recueil de données internationales, le suivi des pratiques européennes, le partage de connaissances entre organisations et expert-es par le biais de formations et de rencontres, ainsi que l'élaboration de rapports et de documents d'orientation.

Programme de travail

Risque de marchandisation des substances d'origine humaine

Le corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit. Toutefois, plutôt que l'achat direct de substances d'origine humaine, le paiement d'une « raisonnable rémunération » est envisageable pour couvrir les frais exposés pour la réalisation des actes médicaux légitimes ou les prestations techniques connexes. Dans ce contexte, l'utilisation de substances d'origine humaine à des fins thérapeutiques, notamment grâce à la production de traitements innovants, a donné lieu à une situation dans laquelle les organisations d'obtention de substances d'origine humaine, les banques commerciales de sang ou de tissus, les entreprises pharmaceutiques et de nombreux courtiers et distributeurs peuvent facturer des frais en échange de leurs services, ce qui est lourd de conséquences.

Plusieurs organes du Conseil de l'Europe se sont emparés de cette question. Dans sa prise de position récente⁹, le CD-P-TO a évalué les risques de marchandisation des substances d'origine humaine et présenté plusieurs propositions visant à soutenir trois piliers :

- ▶ les principes éthiques du don volontaire non rémunéré de substances d'origine humaine et de la non-commercialisation du corps humain doivent être respectés,
- ▶ la viabilité des systèmes de santé doit être protégée,
- ▶ les patient-es doivent avoir accès à des substances d'origine humaine lorsque nécessaire, même dans le cas des traitements innovants qui nécessitent parfois d'être encadrés par des dispositions réglementaires différentes.

Par ailleurs, la Commission des questions sociales, de la santé et du développement durable de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe et le Comité des Ministres ont tous deux renvoyé à cette prise de position dans des documents sur le même sujet parus récemment¹⁰.

Lutte contre les pratiques transplantatoires contraires à l'éthique

Le Réseau international des points de contact nationaux sur le voyage pour transplantation (NETTA) de l'EDQM a été établi en vertu des Résolutions CM/Res(2013)55¹¹ et CM/Res(2017)2¹². À ce jour, 35 pays ont désigné des points de contact nationaux (PCN), qui consignent, tous les ans, des informations dans le Registre des voyages internationaux aux fins d'activités transplantatoires (RITTA). L'échange international d'informations au sujet des patient-es parti-es à l'étranger pour recevoir une greffe d'organe permet de mieux comprendre ce phénomène, d'identifier les points névralgiques potentiels du tourisme de transplantation, de mieux cerner le profil des donneur-ses et des receveur-ses concerné-es, ainsi que de mieux appréhender la qualité de la transmission des soins donnés aux receveur-ses et son incidence sur l'issue des transplantations. Fin 2022, le registre RITTA contenait des informations sur près de 800 patient-es.

Augmentation du nombre de donneur-ses

Le Comité des Ministres a adopté la Recommandation CM/Rec(2022)3¹³. Élaboré par le CD-P-TO, cet instrument juridique recommande aux États membres de mettre au point des programmes de dons après détermination circulatoire du décès, susceptibles d'augmenter considérablement le nombre de donneur-ses et donc d'accroître le nombre d'organes disponibles.

9. Consultable (en anglais uniquement) à l'adresse : <https://go.edqm.eu/MarchandisationSoHO>.

10. « Lutter contre la marchandisation et le trafic de tissus d'origine humaine », AS/Soc (2023) 10 / Déclaration, consultable à l'adresse : <https://pace.coe.int/fr/pages/assoc-docdecs> ; Comité des Ministres, CM/Inf(2023)2, consultable à l'adresse : <https://go.edqm.eu/CMInf20232>.

11. Consultable à l'adresse : <https://go.edqm.eu/CMRes201355>.

12. Consultable à l'adresse : <https://go.edqm.eu/CMRes20172>.

13. Consultable à l'adresse : <https://go.edqm.eu/CMRec20223>.

Vers une plus grande autosuffisance en matière de tissus et cellules

En 2022, le Comité des Ministres a adopté la Recommandation CM/Rec(2022)19¹⁴, élaborée par le CD-P-TO, dans l'objectif d'encourager les États membres à harmoniser le recueil de données d'activité relatives à la disponibilité et à l'utilisation des tissus et cellules, selon un ensemble prédéterminé de paramètres et de définitions. Ce texte vise à favoriser l'autosuffisance et à faciliter le partage de données entre pays, dans le but ultime d'assurer un accès rationnel, juste, opportun et équitable à des tissus et cellules destinés à des applications humaines qui soient sans danger.

Programmes conjoints

Dans le cadre de sa coopération avec la Commission européenne, l'EDQM a mené un projet d'analyse comparative des pratiques européennes en matière de dépistage d'échantillons sanguins prélevés post-mortem chez des donneur-ses de tissus potentiel-les, dans le but de formuler des recommandations dans ce domaine. L'objectif ultime du projet était de guider les futures décisions politiques permettant d'accroître le nombre de donneur-ses de tissus, sans sacrifier pour autant les standards de sécurité relatifs à la détection des maladies infectieuses. Le rapport du projet a ensuite été publié (voir « Publications », ci-après).

L'EDQM a également organisé la deuxième formation européenne sur le management de la qualité à destination des établissements de tissus¹⁵. Elle a réuni 150 personnes de 29 pays, qui y ont découvert les outils permettant la mise en œuvre réussie d'un système

de management de la qualité, de l'identification d'un-e donneur-se potentiel-le à la préparation finale pour application clinique, en passant par le traitement et le stockage des tissus ou des cellules.

Journée européenne du don d'organes et de la greffe

Célébrée en Pologne le 8 octobre, l'édition 2022 de la Journée européenne du don d'organes et de la greffe (EODD) s'est notamment articulée autour d'une conférence destinée aux professionnel-les de santé sur des questions d'actualité en matière de transplantation, notamment les répercussions de la pandémie de COVID-19 sur les services de transplantation, le don après la détermination circulatoire du décès et la gestion des registres de transplantation¹⁶.

L'EODD a été soutenue par une campagne sur les réseaux sociaux visant à sensibiliser le public au don d'organes, de tissus et de cellules. La campagne 2022 cherchait à recruter des « influenceur-ses pour la vie », prenant le temps de réfléchir au don d'organes, de tissus et de cellules¹⁷.

Publications

Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des organes pour transplantation (« Guide Organes »)

L'EDQM a publié la 8^e édition du Guide Organes (en anglais uniquement). Destinée à l'ensemble des spécialistes de la transplantation, la version actualisée du guide contient des orientations visant à assurer l'accès à des traitements par transplantation qui soient sans danger.

Organes, tissus et cellules



Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des organes pour transplantation

8^e Édition



Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des tissus et cellules destinés à des applications humaines

5^e Édition



Newsletter Transplant

Édition 2022

14. Consultable à l'adresse : <https://go.edqm.eu/CMRec202219>.

15. Voir <https://go.edqm.eu/FormationMQET>.

16. Voir <https://www.eodd2022.eu/index-en.html> (en anglais et en polonais).

17. En savoir plus : <https://www.edqm.eu/fr/eodd>.

Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des tissus et cellules destinés à des applications humaines (« Guide Tissus et cellules »)

L'EDQM a également publié la 5^e édition du Guide Tissus et cellules, destiné aux professionnel·les de santé intervenant à toutes les étapes de la chaîne de manipulation des tissus et cellules, de l'identification des donneur·ses potentiel·les à l'application clinique des tissus et cellules. Cette édition est complétée par l'outil d'évaluation du risque de contamination microbiologique en ligne de l'EDQM, nommé MiRCA, qui permet d'évaluer le risque d'introduction d'une contamination microbiologique pendant l'obtention ou le traitement de tissus et cellules.

Le don de tissus – Tout ce que vous devez savoir

Le CD-P-TO a, par ailleurs, publié une brochure sur le don de tissus¹⁸, élaborée en collaboration avec l'Association européenne des banques de tissus et cellules (EATCB) et l'Association européenne des banques d'yeux (EEBA). Elle contient des informations claires, précises et objectives pour aider les personnes concernées à prendre des décisions éclairées et responsables sur le don de tissus.

Newsletter Transplant

Le bulletin *Newsletter Transplant* a également été publié (en anglais uniquement). Couvrant 79 pays

du monde entier, cette publication annuelle, coordonnée par l'organisation espagnole de transplantation (ONT), fournit des informations et données exhaustives sur le don et la transplantation, la gestion des listes d'attente, les refus de prélèvement et les centres autorisés à pratiquer la transplantation.

Comprendre les pratiques en matière d'analyses de sang post-mortem dans le cadre du don de tissus

La recherche de maladies infectieuses chez les donneur·ses de tissus est une étape essentielle du don. Le rapport du projet mené sur ce sujet en coopération avec la Commission européenne a été publié, accompagné d'un volume annexe présentant des informations complémentaires¹⁹.

Autres publications :

- ▶ « An Analysis by the European Committee on Organ Transplantation of the Council of Europe Outlining the International Landscape of Donors and Recipients Sex in Solid Organ Transplantation », paru dans *Transplant International* (19 juillet 2022)²⁰
- ▶ « The Reality of Inadequate Patient Care and the Need for a Global Action Framework in Organ Donation and Transplantation », paru dans *Transplantation* (novembre 2022)²¹
- ▶ « International Travel for Transplantation: Time for Transparency », paru dans *Transplantation* (février 2022)²²

18. L'ensemble des brochures sur les tissus et cellules destinées au grand public sont disponibles au téléchargement à l'adresse : <https://go.edqm.eu/OTCbrochures>.

19. <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-173/detail> (en anglais uniquement).

20. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10322> (en anglais uniquement).

21. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004186> (en anglais uniquement).

22. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003971> (en anglais uniquement).

Santé des consommateurs et consommatrices

Cosmétiques

En ce qui concerne les cosmétiques, le programme de travail de l'EDQM vise à protéger la santé humaine dans toute l'Europe, par le biais d'exigences communes en matière de qualité et de sécurité des produits, de l'élaboration de procédures analytiques communes, de la coordination des contrôles officiels et de la vérification de l'aptitude des laboratoires à effectuer des analyses.

Activités

En 2022, le Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur (CD-P-COS) a tenu sa réunion plénière annuelle (par visioconférence), qui a rassemblé l'intégralité de 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.

Critères de sécurité applicables aux produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants

La première édition de ce guide, qui contient des recommandations sur l'évaluation des risques liés aux produits cosmétiques destinés aux jeunes enfants a été publiée, en anglais uniquement, en 2012²³. Une mise à jour complète a été entreprise en 2022, afin de traiter la question des perturbateurs endocriniens et des nanomatériaux. La nouvelle édition sera publiée en 2023, en anglais et en français.

Utilisation des huiles essentielles comme ingrédients

Le CD-P-COS a commencé à réviser son guide sur l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques, publié en 2016. Les exigences qualité et recommandations relatives à l'évaluation du risque qui y sont présentées seront revues. L'édition révisée est attendue en 2023.

Réseau OCCL

Contrôle qualité des cosmétiques : études de surveillance du marché

Le réseau OCCL a entrepris une MSS visant à analyser les produits de blanchiment de la peau afin d'y rechercher la présence d'hydroquinone, de mercure et de corticostéroïdes (constituant toutes des substances

interdites) et de recueillir des données sur leur teneur en arbutine et en acide kojique.

Une MSS portant sur les vernis à ongles a également été lancée afin de déterminer la teneur de ces produits en nitrosamines, classées comme agents probablement cancérogènes pour l'être humain.

Il a été décidé de poursuivre la MSS sur les cosmétiques destinés aux enfants, débutée en 2011, afin de surveiller la conformité aux réglementations européennes des cosmétiques conçus pour les attirer (et souvent perçus comme des jouets).

Nitrosamines

Plusieurs OCCL ont travaillé sur la validation d'une procédure analytique de quantification par CL-SM/SM des *N*-nitrosamines non polaires dans les cosmétiques.

Programme d'essais d'aptitude (PTS)

En 2022, deux études PTS ont été finalisées, ce qui a permis aux laboratoires participants d'évaluer leur aptitude à doser quatre substances de blanchiment de la peau dans des lotions pour le corps, ainsi que la chlorhexidine dans des bains de bouche et shampoings. Par ailleurs, une étude PTS sur le camphre, le menthol, le safrole, le méthyleugénol et l'éthanol dans des crèmes et bains de bouche a été menée par 18 laboratoires.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

L'EDQM a échangé des informations sur les activités de surveillance du marché avec le PEMSAC (UE), la plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques. Un dialogue a été établi avec la DG GROW de la Commission européenne dans l'objectif de coordonner et d'échanger régulièrement des informations sur les travaux de ces deux organisations dans le domaine de la surveillance du marché des cosmétiques.

23. Voir www.edqm.eu : *Consommateur > Cosmétiques et tatouages > Publications relatives aux produits cosmétiques.*

Matériaux et objets pour contact alimentaire

En ce qui concerne les matériaux et objets pour contact alimentaire, le programme de travail de l'EDQM vise à protéger la santé humaine dans toute l'Europe, par le biais d'exigences communes en matière de qualité et d'innocuité des produits.

La Résolution CM/Res(2020)9 du Conseil de l'Europe sur l'innocuité et la qualité des matériaux et objets pour contact alimentaire²⁴ comprend des principes directeurs relatifs à la mise en œuvre de politiques adaptées et sert de cadre à l'ensemble des orientations techniques publiées par l'EDQM sur des matériaux pour contact alimentaire spécifiques. Des guides techniques, des protocoles d'essai et des procédures analytiques communes permettent de veiller à ce que les matériaux et objets pour contact alimentaire soient conformes aux réglementations.

Communication avec les partenaires et parties intéressées

Pour protéger les consommateurs et consommatrices contre les contaminants présents dans les denrées alimentaires et issus des matériaux d'emballage ou des contenants, les ANC contribuent à l'élaboration d'orientations, apportent leur expertise et procèdent à des contrôles expérimentaux.

L'EDQM collabore avec la Commission européenne, son Centre commun de recherche et l'EFSA 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 au sein de l'UE.

L'EDQM invite les exploitant-es d'entreprise et associations à participer aux discussions portant sur la manière d'assurer l'innocuité et la qualité des matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires.

Publications

Les expert-es des Autorités compétentes, des laboratoires officiels de contrôle et de l'industrie ont été invité-es à commenter les chapitres révisés de *Métaux et alliages constitutifs des matériaux et objets pour contact alimentaire – guide pratique à l'intention des fabricants et des autorités réglementaires* (1^{re} édition française, 2014)²⁵. La deuxième édition du guide devrait paraître en 2023 après examen des commentaires.

Les bonnes pratiques en matière de préparation, de mise à jour et de vérification de la déclaration de conformité des matériaux et objets pour contact alimentaire ont été examinées par les autorités réglementaires, les laboratoires de contrôle et les parties intéressées, ce qui a abouti à l'élaboration d'orientations techniques, à paraître en 2023 également.

Pour protéger les consommateurs et consommatrices contre l'ingestion des substances potentiellement nocives présentes dans les denrées alimentaires et issues des matériaux d'emballage ou des contenants, les substances utilisées dans la production des matériaux doivent être sans danger, particulièrement lorsqu'il est impossible d'en éviter totalement la migration dans les aliments. L'innocuité de nombreuses substances a été établie par les ANC et l'EFSA ; il convient de mettre ces informations à disposition du grand public. Pour ce faire, le CD-P-MCA a défini les procédures à suivre pour compiler des données sur les substances évaluées officiellement. Des modèles de compilation seront définis en 2023, avant la transmission de demandes de données.

Un rapport d'enquête, intitulé *Metal release from enamelware* (en anglais uniquement), reposant sur des données issues de contrôles officiels menés de 2015 à 2018, en Europe, est disponible au téléchargement sur FreePub²⁶. Les ANC ont prévu d'effectuer d'autres MSS, et une réunion d'expert-es a été organisée en 2022 afin de passer en revue les différentes conditions d'essai et limites de libération appliquées en Europe.

24. Voir <https://go.edqm.eu/CMRes20209>.

25. Voir www.edqm.eu : Consommateur > Matériaux et objets pour contact alimentaire > Publications > Métaux et alliages constitutifs des matériaux et objets pour contact alimentaire.

26. Voir <https://freepub.edqm.eu/publications/PUBSD-159/detail> (en anglais uniquement).

Annexe

Table des abréviations

3R, principe des	remplacement, réduction et raffinement de l'utilisation des animaux à des fins expérimentales
AAV	<i>adeno-associated virus</i> virus associé aux adénovirus
AcM	anticorps monoclonal
AEPH	Association Européenne des Pharmaciens d'Hôpitaux
AIFA	Agence italienne des médicaments
ALIMS	Agence serbe des médicaments et des dispositifs médicaux
AMC	audit mutuel conjoint
ANC	autorité nationale compétente
ANP	autorité nationale de pharmacopée
aQbD	<i>analytical quality by design</i> qualité par la conception en matière analytique
ARN	acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger
ATC	<i>anatomical therapeutic chemical</i> anatomico-thérapeutico-chimique
B-AMC	audit mutuel conjoint dans le domaine de la transfusion sanguine
BPD	bonnes pratiques de distribution
BPF	bonnes pratiques de fabrication
B-PTS	<i>Blood Proficiency Testing Scheme</i> programme d'essais d'aptitude dans le domaine de la transfusion sanguine
B-QM	<i>Blood Quality Management</i> programme de management de la qualité du sang
B-SCEP	<i>Blood Supply Contingency and Emergency Plan</i> plan de contingence et d'urgence dans le domaine de l'approvisionnement en sang
BSP	<i>Biological Standardisation Programme</i> Programme de standardisation biologique
B-TES	<i>Blood Tailored Expert Support</i> soutien sur mesure par des expert-es dans le domaine de la transfusion sanguine
BWP	<i>Biologics Working Party</i> groupe de travail Biologie (EMA)
CAP	<i>centrally authorised product</i> produit autorisé selon la procédure centralisée
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i> comité des thérapies innovantes (EMA)
CBD	cannabidiol
CD-P-COS	Comité européen sur les cosmétiques et la santé du consommateur
CD-P-MCA	Comité européen sur les matériaux et objets pour contact alimentaire
CD-P-PH	Comité 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 aux pratiques et au suivi pharmaceutiques
CD-P-PH/PHO	Comité d'Experts sur la classification des médicaments en matière de leur délivrance
CD-P-TO	Comité européen sur la transplantation d'organes
CD-P-TS	Comité européen sur la transfusion sanguine
CEI	Commission électrotechnique internationale
CEP	certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne
CEPI	<i>Coalition for Epidemic Preparedness Innovations</i> Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> comité des médicaments à usage humain (EMA)
CLEN	<i>Customs Laboratories European Network</i> Réseau européen des laboratoires des douanes (UE)
CL-SM/SM	chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem
CMDh	Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (EMA)
COVAX	mécanisme pour un accès mondial aux vaccins contre la COVID-19
COVID-19	maladie à coronavirus
CVMP	<i>Committee for Veterinary Medicinal Products</i> comité des médicaments à usage vétérinaire (EMA)
DCI	dénomination commune internationale
DG GROW	direction générale du marché intérieur, de l'industrie, de l'entrepreneuriat et des PME (Commission européenne)
DG REFORM	direction générale de l'appui aux réformes structurelles (Commission européenne)
EA	<i>European Co-operation for Accreditation</i> Coopération européenne pour l'accréditation
EA/LC	<i>European Co-operation for Accreditation/Laboratory Committee</i> Comité du laboratoire de l'EA
EATCB	<i>European Association of Tissue and Cell Banks</i> Association européenne des banques de tissus et de cellules
ECBS	Comité OMS d'experts de la standardisation biologique
ECDC	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
ECSP	Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques
EDQM	Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé
EEBA	<i>European Eye Bank Association</i> Association européenne des banques d'yeux
EEE	Espace économique européen
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EMA	Agence européenne des médicaments
EODD	<i>European Day for Organ Donation and Transplantation</i> Journée européenne du don d'organes et de la greffe
EPAA	<i>European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing</i> Partenariat européen pour la promotion des méthodes de substitution à l'expérimentation animale
EPC	Commission européenne de Pharmacopée
EPL	essai des pyrogènes sur lapin
ER	étalon de référence
ES	établissement du sang

ESCP	<i>European Society of Clinical Pharmacy</i> Société européenne de pharmacie clinique
EUNDB	<i>European Union Network Data Board</i> comité consultatif sur la gestion/gouvernance des données dans le réseau réglementaire européen des médicaments
EuPFI	<i>European Paediatric Formulation Initiative</i> Initiative européenne pour la formulation de médicaments pédiatriques
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> agence des médicaments (des États-Unis)
FDS	fiche de données de sécurité
FIP	Fédération internationale pharmaceutique
GDG	<i>Generics Discussion Group</i> groupe de discussion sur les génériques (ICH)
GDP	Groupe de discussion des pharmacopées
GEON	<i>General European OMCL Network</i> Réseau européen général des OMCL
GMDP IWG	<i>GMP/GDP Inspectors Working Group</i> groupe de travail des inspecteurs BPF/BPD (EMA)
GT	groupe de travail
GTS	groupe de travail du CD-P-TS chargé d'actualiser le guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins
GTWG	<i>Gene Therapy Products Working Group</i> Groupe de Travail OMCL sur les produits de thérapie génique
HMA	<i>Heads of Medicines Agencies</i> responsables des agences des médicaments
HMPC	<i>Herbal Medicinal Products Committee</i> comité des médicaments à base de plantes (EMA)
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> chromatographie liquide haute performance
HTS	<i>high-throughput sequencing</i> séquençage haut débit
ICH	<i>International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques à usage humain
IDMP	<i>identification of medicinal products</i> identification des médicaments (ISO)
IMI	<i>Innovative Medicine Initiative</i> initiative en matière de médicaments innovants (UE)
IMWP	<i>International Meeting of World Pharmacopoeias</i> Assemblée mondiale des pharmacopées
IPRP	<i>International Pharmaceutical Regulators Program</i> Programme international des régulateurs pharmaceutiques
ISA	étalon international d'antibiotique (OMS)
ISO	Organisation internationale de normalisation
ISO/TC	comité technique de l'ISO
ISS	<i>Istituto Superiore di Sanità</i> institut national italien de la santé
IWP	<i>Immunologicals Working Party</i> groupe de travail Immunologie (EMA)

JP	Pharmacopée japonaise
MDP	médicament dérivé du plasma
MiRCA	<i>Microbiological Risk of Contamination Assessment</i> outil d'évaluation du risque microbiologique de contamination des tissus et des cellules
MIV	médicament immunologique vétérinaire
MQ	management de la qualité
mRNAVAC	Groupe de Travail sur les vaccins a ARNm (EPC)
MSS	<i>market surveillance study</i> étude de surveillance du marché
MSSIP	<i>market surveillance study on suspected illegal products</i> étude de surveillance du marché sur des produits présumés illégaux
NAT	<i>nucleic amplification technique</i> étude de surveillance du marché sur des produits présumés illégaux
NC3Rs	<i>National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research</i> centre national britannique pour le remplacement, le raffinement et la réduction des animaux dans la recherche
NDEA	<i>N</i> -nitrosodiéthylamine
NDMA	<i>N</i> -nitrosodiméthylamine
NETTA	<i>Network of National Focal Points on Travel for Transplantation</i> Réseau international des points de contact nationaux sur le voyage pour transplantation
NGS	<i>next-generation sequencing</i> séquençage de nouvelle génération
NISG	<i>Nitrosamines International Strategic Group</i> groupe stratégique international sur les nitrosamines
NITWG	<i>Nitrosamines International Technical Working Group</i> groupe de travail technique international sur les nitrosamines
numéro CAS	numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données Chemical Abstracts Service
OBPR	<i>Official Batch Protocol Review</i> évaluation officielle des protocoles de contrôle des lots
OCABR	<i>Official Control Authority Batch Release</i> libération officielle des lots par les autorités de contrôle
OCCL	<i>official cosmetics control laboratory</i> laboratoire officiel de contrôle des cosmétiques
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMCL	<i>official medicines control laboratory</i> laboratoire officiel de contrôle des médicaments
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONT	<i>Organización Nacional de Trasplantes</i> organisation nationale espagnole de transplantation
ONUDC	Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
PBR	préparation biologique de référence
PCN	point de contact national
PDC	procédure décentralisée
PDCO	<i>Paediatric Committee</i> comité des médicaments pédiatriques (EMA)
PEMSAC	<i>Platform of European Market Surveillance Authorities for Cosmetics</i> plateforme des autorités de surveillance du marché européen pour les produits cosmétiques

Ph. Eur.	Pharmacopée Européenne
PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i> Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique
PRM	procédure de reconnaissance mutuelle
PTS	<i>Proficiency Testing Scheme</i> programme d'essais d'aptitude
QDG	<i>Quality Discussion Group</i> groupe de discussion sur la qualité (ICH)
qRMN	résonance magnétique nucléaire quantitative
QWP	<i>Quality Working Party</i> groupe de travail sur la qualité (EMA)
RITTA	<i>Registry of International Travel for Transplantation Activity</i> Registre des voyages internationaux aux fins d'activités transplantatoires
RMN	résonance magnétique nucléaire
RTEMIS	<i>Real-Time Remote Inspection System</i> système d'inspections à distance en temps réel
SARM	modulateur sélectif des récepteurs aux androgènes
SCRI	substance chimique de référence internationale (OMS)
SEEHN	<i>South-eastern European Health Network</i> Réseau-santé de l'Europe du Sud-Est
SMQ	système de management de la qualité
SoHO	<i>substance of human origin</i> substance d'origine humaine
SUP	<i>suspicious unknown product</i> produit inconnu suspect
TFDA	<i>Taiwan Food and Drug Administration</i> autorité taïwanaise des médicaments
TNF-alpha	<i>tumour necrosis factor alpha</i> facteur de nécrose tumorale alpha
UE	Union européenne
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'enfance
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> Pharmacopée des États-Unis
VAC2VAC	comparaison des lots de vaccins par des essais de reproductibilité
VBRN	<i>Veterinary Batch Release Network</i> réseau chargé de la libération des lots de médicaments vétérinaires
VF	visite de formation
VICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Veterinary Use</i> Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage vétérinaire
VMC	visite mutuelle conjointe
WGEO	<i>Working Group of Enforcement Officers</i> groupe de travail pour la mise en œuvre de la législation (HMA)
WGQM	<i>Working Group of Quality Managers</i> groupe de travail des gestionnaires de la qualité (HMA)

Ce rapport passe en revue les travaux menés au cours de l'année 2022 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.