

Compte-rendu

Direction : Direction de l'Inspection

Pôle : ISOH

Personne en charge : Béatrice PANTERNE

Comité d'Interface dédié aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI)

Séance du 27 mars 2026

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Point d'information sur les actualités européennes – DEI – DMS - Retour du CAT - Evolution de chapitres techniques de la Ph. Eur : 5.1.13 « Pyrogénicité », 2.6.14 « Endotoxines » et 2.6.30 « Essai d'activation des monocytes » - Retour sur le webinaire de l'EMA du 2 mars – Utilisation d'approches basées sur des plateformes dans les domaines non cliniques et cliniques	Pour information et discussion
2	Intervention externe - Identifier les axes de recherche et développement prioritaires avec les acteurs académiques & industriels (vecteurs et thérapie cellulaire) – A. BEHRA - France BioLead	Pour information
3	Aspects réglementaires – DI Retour sur les inspections internationales de l'EMA dans le champ des MTI	Pour information
4	Divers : date de la prochaine réunion	Pour information

Membres et autres participants

Nom des participants	Entité /Direction	Présent	Absent / Excusé
Dr. Céline AUXENFANS	HCL – Hôpital Edouard Herriot	☒	☐
Sébastien VIEL	HCL – Hôpital Edouard Herriot	☒	☐
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ	CHU Nancy	☒	☐
Véronique DECOT	CHU Nancy	☐	☒
Dr Boris CALMELS	IPC Marseille	☒	☐
Pr Christian CHABANNON	IPC Marseille	☐	☒
Karine TERTRAIS	EFS	☒	☐
Ariane GALAUP	LEEM	☐	☒
Pr. Julie KERR-CONTE	CHRU Lille	☒	☐
Sandrine BELAICH	CHU Lille	☒	☐
Pauline PETIT	CHU Lille	☒	☐
Benjamin BEHRI	CHU Lille	☒	☐
Dr. Camille GIVERNE	CHU Rouen	☒	☐
Dr Valérie LAPIERRE	IGR Villejuif	☐	☒
Dr Jean-Roch FABREGUETTES	Centre Meary AP-HP	☒	☐
Dr. Elisa MAGRIN	CHU Necker AP-HP	☒	☐
Dr. Jean-Sébastien DIANA	CHU Necker AP-HP	☒	☐
Eden SCHWARTZ	CHU Necker AP-HP	☒	☐
Sébastien BANZET	CTSA	☐	☒
Elodie ORMES	CTSA	☐	☒
M. Julien ROMANETTO	France Biotech	☒	☐
Mme Valérie SALENTEY	France Biotech	☒	☐
M. Laurent LAFFERRERE	France BioLeads	☐	☒
M. Alexis BEHRA	France BioLeads	☒	☐
Pr. Florence SABATIER	CHU Conception AP-HM	☐	☒
Dr Julie VERAN	CHU Conception AP-HM	☒	☐
Dr. Beatrice CLEMENCEAU	CHU Nantes	☐	☒

Dr Florence VRIGNAUD	CHU Nantes	☒	☐
Mme Laure BOQUET	AP-HP	☒	☐
M. Anne DELACOURT	CHU Montpellier	☒	☐

Participants ANSM

Nom des participants	Entité / Direction	Présent	Absent / Excusé
Violaine CLOSSON-CARELLA	DEI	☒	☐
Claire GERARD	DEI	☐	☒
Caroline RICHARD	DEI	☒	☐
Guillaume VAQUER	DEI	☒	☐
Manon SORIN	DEI	☒	☐
Vanessa BOUABDALLAOUI	DI	☒	☐
Mathieu LE DEM	DI	☐	☒
Michelle MARCHAL	DI	☒	☐
Béatrice PANTERNE	DI	☒	☐
Lylia KERMICHE	DI	☒	☐
Hélène BEUNEU	DMM1	☒	☐
Lisa DEBIN	DMM1	☒	☐
Coralie DELIGNY	DMM1	☐	☒
Marianne DELVILLE	DMM1	☒	☐
Agnès MAMBOLE-DEMA	DMM1	☒	☐
Sébastien CAUDRON-de-COQUEREAUMONT	DMM1	☒	☐
Solène MAITENAZ	DMM1	☒	☐
Elodie BOUSQUET	DMS	☒	☐
Natacha CHARLIER-BRET	DMS	☒	☐
Xavier CHENIVESSE	DMS	☒	☐
Victor CHOUQUET	DMS	☒	☐
Laure de LIGNIVILLE	DMS	☒	☐
Marie-Thérèse DUFFOUR	DMS	☒	☐

Gabriela ULLIO-GAMBOA	DMS	☒	☐
Nadine SPIELVOGEL	DRD	☒	☐
Caroline FEDRIGO	DA	☒	☐

Acronymes

ACN : Autorité Compétente Nationale
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
 AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
 ARM : Accord de Reconnaissance Mutuelle
 ATMPs : Advanced Therapy Medicinal Products
 BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
 CAP : Centrally-Authorised Procedure
 CAT : Committee for Advanced Therapies
 CAR-T: Chimeric Antigen receptor-T
 CHMP : Committee of Medicinal Products for Human use
 CHU: Centre Hospitalier Universitaire
 CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire
 CMA : Conditional Marketing Authorisation
 CTIS : Clinical Trials Information System
 CTSA : Centre de Transfusion des Armées
 DCI: Dénomination Commune Internationale
 DA : Direction des Autorisations
 DEI : Direction Europe et Innovation
 DI : Direction de l'Inspection
 DMM1 : Direction Médicale des Médicaments 1
 DMS : Direction des Métiers Scientifiques
 DRD : Direction Règlementation et Déontologie
 EC : Essais Cliniques
 EFS: Etablissement Français du Sang
 EMA : European Medicine Agency
 IGR : Institut Gustave Roussy
 IPC : Institut Paoli Calmettes
 LEEM : Les Entreprises du Médicament
 HCL : Hospices Civils de Lyon
 MAH : Marketing Authorisation Holder
 MAT : Monocytes Activation Test
 MTI : Médicament de Thérapie Innovante
 MTIpp : Médicament de Thérapie Innovante préparé ponctuellement
 Ph Eur : Pharmacopée européenne
 SA : Substance active
 UE : Union Européenne
 USP : United States Pharmacopeia
 VE : Vésicules Extracellulaires

Introduction

En ouverture de séance, il est rappelé que les ordres du jour et comptes rendus du comité d'interface dédié aux MTI sont accessibles sur le site internet de l'ANSM. Les documents sont consultables dans la rubrique « événements ».

1- Point d'information sur les actualités européennes

Retour du CAT/CHMP : point sur les AMM européennes MTI

NOM	AMM	Date d'AMM	DCI	MAH	Indications
BREYANZI	CMA (AMM conditionnelle)	Extension d'indication au lymphome du manteau en 3 ^{ème} ligne Opinion positive CAT/CHMP : octobre 2025	<i>Lisocabtagene maraleucel</i> / <i>Lisocabtagene maraleucel</i>	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Traitement des patients adultes avec - lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphome à cellules B de haut grade, lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) et lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B), ayant rechuté dans les 12 mois suivant la fin d'une chimio-immunothérapie de première ligne ou étant réfractaires à celle-ci - LDGCB, LMPGCB et LF3B en rechute ou réfractaires, après deux lignes ou plus de traitement systémique - lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après deux lignes ou plus de traitement systémique lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique incluant un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton.
WASKYRA	AMM	Opinion positive CAT/CHMP	<i>etuvetidigene autotemcel</i> Cellules hématopoïétiques	Fondazione Telethon Ets	Traitement des patients âgés de 6 mois ou plus atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) et porteurs d'une mutation du

		novembre 2025	CD34+ autologues transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant pour la protéine humaine du syndrome de Wiskott-Aldrich		gène WAS, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indiquée et qu'aucun donneur apparenté approprié n'est disponible.
		AMM 09/01/2026			

Evolution de chapitres techniques de la Ph. Eur : 5.1.13 « Pyrogénicité », 2.6.14 «Endotoxines» et 2.6.30 «Essai d'activation des monocytes»

Une évolution importante concernant la recherche de pyrogènes est désormais en place : le chapitre 2.6.8 « Pyrogène » utilisant des lapins a été abrogé et définitivement retiré de la Ph. Eur. Un nouveau chapitre « **5.1.13 Pyrogénicité** » est entré en application au **01/07/2025**. Une analyse de risque doit être entreprise par l'opérateur pour évaluer la nécessité de rechercher les pyrogènes dans le produit fabriqué ou si cette recherche peut être limitée à celle des endotoxines ; il est conseillé de le faire dès la phase de développement du produit. Il est rappelé que la recherche des endotoxines peut être mise en œuvre selon le chapitre **2.6.14** de la Ph. Eur. ou bien selon l'essai d'activation des monocytes (MAT), chapitre 2.6.30 (ce test permet aussi de détecter les pyrogènes non endotoxiniques). Ce chapitre ne fait désormais plus référence au chapitre 2.6.32 suite au nouveau chapitre 2.6.14 qui comprend la méthode G (fluorimétrie en point final utilisant le facteur C recombinant).

La présentation réalisée par la DMS a été adressée à l'issue de la séance à l'ensemble des participants.

2.6.14 Essai des endotoxines bactériennes :

Révision en cours – Mise en application prévue en janvier 2027

Pharmeuropa 37.2 (13.1) / PA/PH/Exp. BET/T (24) 4 ANP / CFP BIO 1er juillet 2025

Important : La partie « méthode G » n'est pas harmonisée avec l'USP et autres pharmacopées du groupe de discussion des Pharmacopées (groupe international travaillant à l'harmonisation de ces normes).

5.1.10 Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes

Révision adoptée par la Commission de la Ph. Eur de nov 2025 : suppression du chapitre 2.6.32 (référence au nouveau chapitre 2.6.14). Mise en application Janvier 2027.

2.6.30 MAT / Essai d'activation des monocytes (Version en vigueur 07/2025)

Pour rappel : activation des monocytes par des substances pyrogéniques (endotoxiniques et non endotoxiniques) qui vont libérer des médiateurs endogènes type TNF α , IL-1 β et IL-6. Ce sont ces derniers qui sont dosés. Des recommandations sont intégrées en fin de chapitre.

2034 Substances pour usage pharmaceutique (Version en vigueur 07/2025)

« **Pyrogénicité** : La substance pour usage pharmaceutique satisfait à un essai de pyrogénicité approprié si elle est destinée à la fabrication de préparations parentérales ou de préparations pour irrigation sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes. Des orientations relatives à la sélection d'un essai figurent dans le chapitre général **5.1.13**. La limite, lorsqu'elle n'est pas spécifiée dans la monographie spécifique, est déterminée conformément aux recommandations énoncées dans le chapitre général **5.1.10**, lorsqu'un essai des endotoxines bactériennes est sélectionné, ou dans le chapitre général **2.6.30**, lorsqu'un essai d'activation des monocytes est sélectionné. »

Enfin un symposium organisé par l'EDQM « **EDQM-EPAA Hybrid Symposium "Pyrogen testing 2.0: Ethical, Evolving and Eco-friendly"** » s'est tenu les 25 et 26 février 2026. Les présentations sont téléchargeables sur le site de l'EDQM : <https://www.edqm.eu/en/joint-edqm-epaa-symposium-pyrogen-testing-2.0-ethical-evolving-and-eco-friendly-implementing-safe-rapid-state-of-the-art-and-sustainable-non-animal-approaches-worldwide-25-26-february-2026>

Retour sur le webinaire de l'EMA du 2 mars – Utilisation d'approches basées sur des plateformes dans les domaines non cliniques et cliniques

<https://www.ema.europa.eu/en/events/webinar-use-platform-approaches-non-clinical-clinical-domains>

Ce webinaire s'est inscrit dans le cadre de la proposition de révision de la législation pharmaceutique de l'UE, qui introduit les notions de technologies de plateforme et d'autorisation de mise sur le marché par plateforme.

Les objectifs principaux seront de clarifier le cadre juridique actuel pour le développement et la commercialisation des thérapies individualisées, ainsi que pour l'utilisation des connaissances antérieures dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché.

Des études de cas illustreront les applications possibles de ces approches dans les domaines non cliniques et cliniques, tandis que les échanges permettront d'identifier les défis et les opportunités associés.

Un exemple a été développé avec la **technologie de plateforme pour vaccins vétérinaires** : Une technologie de plateforme utilise un « squelette » commun (vecteur ou support) pouvant être adapté en insérant différents antigènes ou gènes pour produire de **nouveaux vaccins**. Un « **dossier maître de technologie plateforme** » vétérinaire (**vPTMF**) est un dossier autonome contenant toutes les données scientifiques attendues comme invariables, quel que soit l'antigène inséré. Le cadre réglementaire est défini par le **Règlement (UE) 2019/6**. La demande de vPTMF peut être soumise en parallèle d'une nouvelle AMM ou comme procédure séparée. L'évaluation aboutit à un certificat vPTMF valable dans toute l'Union européenne, pouvant être référencé dans de futures demandes. Les avantages sont les suivants :

- Développement et autorisation **plus rapides** grâce à la réutilisation des données certifiées ;
- **Adaptation rapide** aux maladies émergentes
- Charge réglementaire réduite évitant les soumissions répétées ;
- Base cohérente Qualité, Sécurité et Efficacité ; accent mis sur les données spécifiques à l'insert (composant variable).

Dans le cadre du développement de thérapies individualisées innovantes, l'exploitation optimale des données préexistantes est essentielle pour accélérer le développement clinique tout en garantissant un haut niveau de sécurité pour les patients notamment par :

- La justification rigoureuse par des données : Il est impératif d'inclure des données de pontage ;
- Les publications et état de l'art : Le recours à des publications scientifiques de haut niveau, des revues systématiques et des documents de consensus international est vivement encouragé. Renforcement de la crédibilité de l'approche en alignant la stratégie sur les lignes directrices de l'ICH, particulièrement pour les populations pédiatriques ou les maladies ultra-rares ;
- La stratégie de soumission réglementaire : Dans le dossier d'autorisation d'essai clinique (CTIS), il est crucial de fournir une traçabilité complète. Pour les thérapies individualisées complexes, il est recommandé d'utiliser le concept de "dossier maître" (Master File) pour centraliser les données de sécurité et de qualité.

Essais cliniques, ce qui est possible aujourd'hui au niveau de l'UE :

Le paysage réglementaire européen évolue pour s'adapter à la vitesse de l'innovation génomique. Plutôt que de traiter chaque thérapie oligonucléotidique comme une entité totalement distincte, il est possible de s'appuyer désormais sur des approches de plateforme.

Essais « umbrella » et approches de plateforme :

- **Opportunité > Nom de produit unique** : Utilisation d'un identifiant de produit commun pour l'ensemble des thérapies individualisées dérivées d'un même procédé de fabrication standardisé, facilitant ainsi la gestion réglementaire et le suivi de la sécurité ;
- **Enjeu > Ciblage de précision** : Possibilité de cibler différents variants ou sites sur un même gène. L'indication clinique est alors définie par la pathologie sous-jacente, tandis que les critères d'évaluation sont ajustés selon la nature spécifique de la mutation ;
- **Opportunité > Designs innovants** : Intégration flexible des designs « umbrella » (plusieurs thérapies pour une même maladie) ou « basket » (une thérapie pour plusieurs maladies partageant un mécanisme moléculaire similaire) ;

- **Enjeu > Continuité des preuves** : Référence systématique aux données de sécurité antérieures issues de la plateforme dans la lettre de couverture, permettant de réduire la redondance des tests toxicologiques non cliniques.

Autorisation de mise sur le marché par plateforme — « Nous sommes une famille »

« Lorsque cela est justifié à des fins cliniques, une autorisation de mise sur le marché peut être accordée pour un médicament composé d'un **composant fixe** et d'un **composant variable** prédéfini afin de cibler différents variants d'un agent infectieux ou d'adapter le médicament aux caractéristiques d'un patient individuel ou d'un groupe de patients ».

Technologie de plateforme — Technologie multi-usages pour l'AMM

Une technologie ou un ensemble de technologies ayant le potentiel d'être incorporées dans, ou utilisées par, **plus d'un médicament** — complète, bien caractérisée, reproductible et standardisée — utilisée pour le développement, la fabrication ou le contrôle qualité, s'appuyant sur des **connaissances préalables** établies selon les mêmes principes scientifiques sous-jacents.

Plusieurs études de cas ont été proposées principalement pour des vaccins en phase non clinique et une discussion est en place concernant les oligonucléotides antisens en phase clinique.

2- Identifier les axes de recherche et développement prioritaires avec les acteurs académiques & industriels (vecteurs et thérapie cellulaire)

La présentation expose la feuille de route 2026-2028 d'une stratégie nationale pour positionner la France comme leader européen dans la bioproduction, en s'appuyant sur 6 axes majeurs :

- **Technologies des biomédicaments** : Accélérer l'innovation via des échanges avec des experts (industriels/académiques), des études technologiques, et l'identification de partenaires – Création d'Événement : Rencontre Technologique *Formulation Innovantes* (26 octobre 2026) ;
- **Environnement réglementaire** : Anticiper les évolutions avec des décriptages synthétiques et une coordination des positions (ex. : *Biotech Act*) ;
- **Business et compétitivité** : Développer des opportunités via le réseautage, des ressources du marché, et des projets de consortiums (IA, équipements, sous-traitance) ;
- **Talents, formations et compétences** : Renforcer l'attractivité en gagnant en visibilité auprès des talents et en contribuant à l'évolution des formations - Projets tutorés *Formulation Innovante* ;
- **Production et capacités industrielles** : Optimiser les opérations via des échanges entre pairs et des ateliers (ex. : *Atelier Industriel Arrêts Techniques*, 28 septembre 2026) ;
- **Rayonnement et influence** : Démultiplier la visibilité via des événements collectifs (ex. : *INBB*, 4 juin 2026 à Tours) et une communauté engagée.

Les enjeux des Rencontres Technologiques ont pour objectifs de fédérer les experts académiques et industriels autour d'un langage commun qu'est la science et d'accompagner les décideurs (publics/privés) dans leurs stratégies technologiques, en ciblant des axes de R&D à forte valeur ajoutée. Le bilan 2025 de l'analyse stratégique des biomédicaments a été présenté avec l'identification des forces françaises et des axes de R&D prioritaires par type de biomédicament ; avec les chiffres clés suivants : 5 rencontres technologiques organisées, 117 experts mobilisés et 88 axes de R&D prioritaires identifiés. Les résultats par type de Biomédicament sont les suivants :

1. Thérapies cellulaires & Ex-Vivo : le modèle ex-vivo peut être remis en cause (rentabilité moindre, incertitudes technologiques : fabrication décentralisée et évolution pharmaceutique, difficultés liées au contexte autologue et allogénique, etc.), avec pour conséquence une baisse des financements ayant un impact sur toute la chaîne de valeur. Divers verrous technologiques sont rencontrés tels que le

prélèvement et le manque de biomarqueurs prédictifs, la sélection et une automatisation insuffisante et par exemple un tri des sous-populations inefficace, l'activation et la perte de potentiel fonctionnel, la modification génétique et les problèmes de délivrance/vectorisation et effets hors cible, l'expansion et l'automatisation limitée avec épuisement/maturation non désirée des cellules et enfin la « Formulation & Finition » (F&F) et les problèmes liés au DMSO et à la décongélation.

2. Vecteurs viraux & In Vivo : le modèle basé sur les AAV (Adeno-Associated Virus) peut également être remis en cause du fait d'effets indésirables immunogènes et d'un rapport coûts de fabrication/prix défavorable, ce qui entraîne une baisse des financements. Des verrous technologiques sont également constatés avec la sélection et la néoconception (Évaluation de la manufacturabilité), la culture dont les milieux et équipements sont mal adaptés (capsides pleines, stress mécanique), la transfection (fenêtre opérationnelle réduite ; peu de monitoring en ligne), la purification avec une séparation insuffisante entre particules fonctionnelles et non fonctionnelles et enfin la F&F et ses problèmes de congélation/décongélation et d'agglomération.

3. Vésicules extracellulaires (VE) : leur développement est perçu comme favorable et vu comme une nouvelle thérapie cellulaire ce qui entraîne le financement du secteur avec l'implication du « *Big Pharma* ». Toutefois des verrous technologiques persistent tels que la culture (manque de biomarqueurs prédictifs ; stress cellulaire induit ; faible standardisation des protocoles), la purification avec une faible pureté des isolats et une dégradation des VE pendant cette étape, le chargement et son efficacité limitée induisant une complexité de montée en échelle de production et enfin la F&F avec une instabilité en formulation liquide et des difficultés de lyophilisation sans perte de fonction.

Ainsi, il apparaît nécessaire de structurer des communautés d'expertise pérenne par domaine (ex. : vectorisation nanoparticulaire) réunissant académiques, industriels et enseignants et de concevoir des études et synthèses accessibles aux salariés et apprenants ainsi que de développer des recommandations technologiques.

Il est également souhaitable de déployer une trajectoire nationale pour les CAR *in vivo* en France à partir de propriétés intellectuelles et de capacités opérationnelles locales. France BioLead propose de définir le cahier des charges et le plan de développement (décision Go/No Go le 17 mars) avec un plan d'action basé sur une analyse stratégique (juin 2026) et un engagement des acteurs.

En conclusion, cette analyse prospective met en avant une vision stratégique pour la bioproduction française, alignée sur les enjeux européens, des défis technologiques et économiques par type de biomédicament (ex-vivo, vecteurs viraux, VE), des actions concrètes telles que les rencontres technologiques, les communautés d'experts et les trajectoires nationales (ex. : CAR *in vivo*) et lance un appel à la collaboration entre acteurs publics, privés, académiques et industriels.

3- Aspects réglementaires

Retour sur les inspections internationales de l'EMA dans le champ des MTI

Afin de compléter l'évaluation des demandes d'autorisations de mise sur le marché dans le cadre du système centralisé, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) ou le Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) peut demander qu'une inspection soit effectuée sur le site de fabrication d'un médicament conformément à l'article 8 (2) du règlement 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments et à l'article 94 (4) du règlement 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE

La procédure générale pour les inspections BPF internationales réalisées par les autorités compétentes des États membres de l'Espace économique européen (EEE) à la demande de l'EMA est la suivante :

- Les inspections coordonnées par l'EMA sont gérées à l'aide de l'application IRIS ;

- Les rapports d'inspection sont préparés par les inspecteurs des autorités désignées de l'État membre pour toutes les inspections demandées par le CHMP ;
- Les inspecteurs des autorités désignées peuvent être assistés dans la préparation du rapport par des experts nommés par le CHMP pour participer à l'inspection ;
- Les rapports d'inspection sont en anglais ;
- Le contenu et le format du rapport doivent être ceux décrits dans la « Compilation des procédures de l'Union » ;
- Le rapport devra répondre à toutes les questions soulevées par le Rapporteur/Co-Rapporteur concernant l'évaluation des activités de fabrication et/ou des procédures de contrôle ou tout autre problème spécifique identifié par l'EMA (par exemple, signalement, défauts de qualité) selon le cas ;
- L'EMA vérifie les rapports d'inspection reçus afin de s'assurer de la conformité de leur contenu scientifique et de leur qualité globale ;

Ces inspections constituent un enjeu important pour l'importation dans l'EEE d'un médicament fabriqué en pays-tiers.

Notification préalable de soumission par le demandeur pour une autorisation de mise sur le marché

- Dans cette notification, le demandeur doit mentionner :
 - le nom et l'adresse des fabricants proposés de la ou des substances actives et du produit fini,
 - le(s) site(s) dans l'EEE responsable(s) de la libération des lots du médicament,
 - le rôle de tous les différents sites impliqués,
- Tous les sites listés dans les demandes doivent être prêts pour une inspection dès le moment de la soumission et être en conformité avec les BPF de l'UE (ou équivalentes) ;
- **Pour les MTI, la conformité avec la partie IV des BPF ainsi qu'aux annexes 11 et 12, et avec les chapitres techniques de la Ph. Eur mentionnés dans l'AMM est vérifiée.** Cela nécessite une veille réglementaire par l'opérateur en pays-tiers sur ces référentiels.

Déclenchement des inspections

• Inspections de pré-approbation :

L'EMA valide les soumissions (nouvelles demandes d'autorisation de mise sur le marché, extensions de gamme et variations) dans le système centralisé et détermine s'il est nécessaire ou non d'inspecter les sites de fabrication, de contrôle, de libération de lots et d'importation concernés pour vérifier la conformité aux BPF ;

La décision est prise en collaboration avec l'Autorité de « surveillance »¹ et le (co)rapporteur pour savoir s'il faut ou non demander au comité compétent (principalement le Comité des médicaments à usage humain) d'adopter une demande d'inspection de pré-approbation.

• Ré-inspections de routine :

L'EMA s'assure que les sites de fabrication figurant dans les autorisations de mise sur le marché centralisées et situés dans des pays tiers sont réinspectés de manière régulière conformément aux fréquences d'inspection et à l'approche basée sur le risque établies dans la « Compilation des procédures de l'Union » afin de vérifier la conformité continue aux BPF, **sauf si un ARM ou un accord équivalent est en vigueur (ce qui n'est pas le cas pour les MTI).**

Désignation des autorités leaders et de « support »

- L'Autorité principale est généralement l'une des Autorités de « Surveillance » (AS) pour un ou plusieurs produits inclus dans l'inspection. Le « support » sera l'ACN qui a effectué la dernière inspection ou l'une des AS pour les produits fabriqués/testés sur le site.
- **Critères de désignation :**
 - Lorsqu'il y a plus d'une AS pour un site spécifique, l'EMA prend en compte le nombre de produits dont chaque autorité est l'Autorité de Surveillance. Elle

¹ L'autorité de surveillance (supervisory authority) est l'ACN où se situe le site libérateur du médicament importé.

prend également en compte les ACN ayant réalisé la dernière inspection pour garantir la cohérence et la continuité,

- Les inspecteurs en charge de la mission sont désignés au sein de l'inspectorat des ACN Rapporteur et co-Rapporteur (pour les inspections préalables à l'autorisation),
- Il peut également y avoir un appel à volontaires (dans le cadre d'une demande spécifique d'inspection ou du programme annuel de ré-inspection),
- Le programme de réinspection de routine identifie les autorités leader et de « support » pour tous les sites de pays tiers enregistrés dans les CAP en répartissant de manière adéquate la charge de travail au sein des inspections de l'EEE.

Préparations des inspections

- Les autorités compétentes nationales participant à une demande d'inspection adoptée par le comité compétent de l'EMA, nomment les inspecteurs et informent l'EMA. Cette demande contient le champ de l'inspection qui peut être ajusté en tant que de besoin ;
- L'ACN doit s'assurer que les inspecteurs sont formés et qu'ils sont inclus dans la liste des experts de l'EMA avant de procéder aux nominations. L'EMA vérifie la DPI et le CV avant d'accepter les nominations. Une fois cette vérification effectuée, l'EMA ajoute les inspecteurs à la mission dans IRIS (Interactive Regulatory Information System) ;
- Des contacts sont établis avec le demandeur et le(s) fabricant(s) à inspecter ; le titulaire de l'AMM est notifié par l'EMA et informé sur les frais d'inspection ;
- Les différentes parties sont destinataires des informations suivantes :
 - **Autorités et institutions :**
 - Lettre aux Autorités compétentes locales à qui il est proposé la participation d'un observateur de son agence pendant l'inspection – exemple : FDA aux US - A minima, l'AC locale est informée des observations ;
 - Lettre à l'ambassadeur de France du pays tiers où se déroule l'inspection.
 - **Equipe d'inspection :**
 - Avant l'inspection, l'EMA informe les inspecteurs désignés sur toute question spécifique qui a été identifiée pour un suivi d'inspection.
 - **Opérateurs :**
 - Lettre d'annonce au titulaire de l'AMM qui fournit les parties pertinentes du dossier d'AMM ;
 - Lettre d'annonce au site de fabrication dans le pays tiers qui fournit l'état des lieux du site à inspecter.

Soumission du rapport final à l'EMA

- L'EMA valide le rapport d'inspection conformément au « Rapport d'inspection BPF - format de l'Union ». L'EMA signale tout problème identifié aux autorités inspectrices, si nécessaire ;
- Une fois la validation du rapport d'inspection effectuée par l'EMA, le processus de paiement pour les autorités est lancé ;
- L'ACN leader est responsable de la délivrance du certificat BPF ou des déclarations de non-conformités et de la mise à jour en conséquence de la base EudraGMP.

Missions MTI réalisées par l'ANSM à la demande de l'EMA

- **Depuis 2022, l'ANSM a réalisé 7 inspections aux USA dans le domaine des MTI ;**
- Selon le site inspecté, le champ de ces inspections concerne :
 - la fabrication de la substance active ;
 - la fabrication du produit fini ;
 - le contrôle qualité notamment les essais de stérilité, le dosage des endotoxines et le dosage des capsides virales.

Evolution réglementaire

- L'EMA pourra fournir un soutien à la demande d'une ACN lorsqu'elle effectue des inspections en pays tiers ;
- **La nouvelle législation pharmaceutique prévoit un corps d'inspecteurs de l'EMA dans les cas suivants** sur demande d'une ACN:
 - Lors d'une demande à l'EMA de participer à une inspection en pays tiers, l'ACN est leader ;
 - Lors d'une demande à l'EMA de faciliter la coopération entre les ACN quand une autorité compétente a l'intention de déléguer l'inspection à une autre ACN ;
 - Si aucune délégation n'est possible, une conduite de l'inspection par l'EMA pourra être mise en place.

4- Informations diverses.

Date de la prochaine réunion : 16 octobre 2026 (de 14h à 16h30 en visioconférence)