

Contribution ANSM dans le cadre de la concertation organisée pour la définition des orientations du futur plan ministériel 2027-2031 pour la greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques

Le nouveau plan ministériel pour la greffe d'organes, de tissus et de CSH va se déployer dans un cadre réglementaire soumis à d'importantes évolutions à l'échelle européenne (I). L'ANSM se propose d'y contribuer au titre des missions qui lui incombent (II). En découlent plusieurs propositions visant à faire évoluer le cadre de collaboration entre les deux agences (III).

I- Un cadre réglementaire sujet à d'importantes évolutions à l'échelle européenne

La période couverte par le futur plan ministériel va connaître deux évolutions majeures : d'une part, l'application à partir du 7 août 2027 du règlement 2024/1938 dit « SoHO », se substituant notamment à la directive 2024/23/CE. D'autre part, la réglementation nouvelle issue du Règlement européen sur les biotechnologies (« Biotech Act »). L'un comme l'autre, parce qu'ils viennent modifier en profondeur le cadre actuel et constituent un réel changement de perspective dans les domaines concernés, appellent une collaboration renforcée entre l'ANSM et l'Agence de biomédecine.

Adopté en juin 2024, le **Règlement SoHO** couvre l'ensemble des substances d'origine humaine (sang, tissus, cellules y compris les CSH, ainsi que les gamètes, le microbiote intestinal et le lait maternel). Les organes font l'objet de réglementations spécifiques.

Sa mise en œuvre vise un renforcement des exigences de qualité et de sécurité, dans une optique d'harmonisation européenne : unification des normes pour la collecte, le traitement, le stockage et la distribution de ces substances, avec de nouvelles exigences en termes de traçabilité ou de contrôle du risque infectieux. S'y ajoutent de nouvelles obligations d'enregistrement/autorisation pour les établissements manipulant ces substances et une évaluation du bénéfice / risques des préparations à base de SoHO en vue de leur autorisation.

Une période transitoire de trois ans (2024-2027) est prévue avant la mise en œuvre effective du Règlement SoHO. Cette période d'adaptation des législations nationales et de formation des acteurs doit aussi voir la mise en œuvre de la plateforme européenne SoHO, base de données centrale pour le signalement des incidents graves, le suivi des établissements et des préparations autorisées et les échanges d'informations entre Etats membres. Des exigences nouvelles pèseront sur ces derniers en termes de vigilances et gestion des risques et d'anticipation des pénuries.

Par la suite, le « **Biotech Act** » est venu compléter le règlement SoHO et le Règlement relatif aux dispositifs médicaux (2017/745). Il s'appuie également sur d'autres pans de la réglementation européenne, tels que le règlement sur les médicaments de thérapie innovante, le règlement sur les essais cliniques ou encore le règlement sur l'espace européen des données de santé (2025/327).

Pour rappel, le Biotech Act est une proposition législative de la Commission européenne visant à renforcer la compétitivité, l'innovation et la résilience du secteur des biotechnologies, en particulier dans le domaine de la santé. Il doit contribuer à accélérer le développement et la commercialisation des innovations biotechnologiques, y compris celles liées aux greffes, thérapies cellulaires et produits de santé avancés. A partir de cette proposition rendue publique en décembre dernier, et à l'issue des négociations à venir entre le Parlement européen, le Conseil et la Commission, l'entrée en vigueur se fera de façon progressive probablement à partir de 2027, autrement dit sur toute la durée du futur plan ministériel.

Les objectifs principaux du Biotech Act sont :

- Simplifier et accélérer les autorisations pour les thérapies géniques, cellulaires, organoïdes, médicaments biologiques, dispositifs innovants (capteurs, conservation ex vivo) et greffes.
- Soutenir la R&D : financements dédiés, collaboration public-privé, accès facilité aux données et à l'IA (optimisation des essais, thérapies personnalisées, analyses prédictives).
- Renforcer la sécurité et l'éthique : surveillance post-commercialisation, transparence, encadrement du consentement et de l'équité d'accès.
- Harmoniser les règles en Europe et à l'international (coordination avec les États-Unis et le Japon).

En synthèse, le Biotech Act constitue une opportunité pour accélérer l'innovation en biotechnologie, harmoniser les règles en Europe et renforcer la compétitivité de l'Union européenne face aux autres acteurs internationaux, enfin pour améliorer la prise en charge des patients (maladies rares et cancers en particulier). En matière de greffe et de substances d'origine humaine, le Biotech Act complète le Règlement SoHO en simplifiant les autorisations pour les produits innovants, en soutenant la R&D et en renforçant la sécurité.

II- Contribution de l'ANSM au titre des missions qui lui incombent

Sous l'angle des thématiques du futur plan ministériel, l'ANSM est l'autorité compétente pour :

- Evaluer et autoriser les produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, produits de thérapie cellulaire, etc.) utilisés dans les protocoles de greffe ;
- Garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits et des pratiques, y compris ceux liés aux greffes (ex. : médicaments immunosuppresseurs, produits de thérapie cellulaire, réactifs de typage HLA) ;
- Surveiller les risques (pharmacovigilance, matériovigilance et biovigilance en concertation avec les autres intervenants) et gérer les alertes sanitaires ;
- Encadrer les essais cliniques et les innovations thérapeutiques (ex. : nouvelles techniques de prélèvement, greffes expérimentales, thérapies géniques associées) ;
- Autoriser et inspecter les établissements impliqués dans la préparation ou la conservation de greffons (ex. : banques de tissus, unités de thérapie cellulaire).

Se posera aussi la question, le cas échéant selon l'évolution de la réglementation SoHO, de l'encadrement de la communication sur les dons d'organes et de tissus, pour contribuer à l'information éclairée des professionnels de santé sur les gammes de produits existantes et les éventuelles innovations.

Dans le cadre des orientations qui seront retenues dans le futur plan ministériel, l'ANSM propose de contribuer à promouvoir une organisation centrée sur le patient greffé et qui vise en particulier à faire durer les greffes et à améliorer la vie des bénéficiaires.

Cela passe notamment par une amélioration du suivi thérapeutique et de l'efficacité des traitements et par une meilleure prévention de l'iatrogénie médicamenteuse, en complément des actions menées par d'autres professionnels de santé pour favoriser la survie des greffons : éducation thérapeutique, suivi de l'observance avec le recours à des outils de santé connectée, accompagnement psychosocial....

Cette approche pourrait utilement être déclinée selon les trois temps du parcours du patient greffé, en coordination étroite avec l'ABM et la Haute Autorité de Santé : **avant la greffe**, afin d'anticiper les stratégies thérapeutiques, les situations de prescription hors AMM, les risques de rupture de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur ; **pendant la greffe**, afin de sécuriser les médicaments, dispositifs, solutions de conservation et technologies utilisés autour du greffon ; **après la greffe**, afin de renforcer le suivi thérapeutique pharmacologique, la prévention des interactions médicamenteuses, la surveillance des effets indésirables, l'observance et la gestion des substitutions ou ruptures.

Cette sécurisation du parcours médicamenteux vise à améliorer l'efficacité des traitements, à réduire l'iatrogénie, à prolonger la survie des greffons et à permettre aux patients greffés de vivre plus longtemps en bonne santé avec leur greffe.

En matière **d'innovation**, Il faut en premier lieu mentionner les perspectives ouvertes par les recherches en matière de xénotransplantation, l'ANSM étant en première ligne aux côtés des équipes de recherche françaises (accompagnement en cours d'un essai clinique). L'Agence est notamment très impliquée, en collaboration avec l'ABM et l'ANSES dans l'élaboration des bonnes pratiques en xénotransplantation. Par ailleurs, elle porte également avec l'ABM le sujet à l'Europe au sein du groupe de travail CD-P-T-O de l'EDQM.

Même si la xénotransplantation n'en est qu'au stade de la recherche clinique, les perspectives sont nombreuses, et les enjeux potentiellement majeurs à terme, avec une très forte compétitivité sur le plan international.

Par ailleurs, de nombreuses initiatives visent à améliorer la disponibilité des greffons, la préservation des organes et tissus et leur compatibilité, et ce faisant renforcer la performance des prélèvements et la durée d'utilisation de chaque greffon prélevé. Des avancées majeures sont attendues sur la durée du plan ministériel en matière par exemple d'utilisation des organoïdes et des Organ-on-chips ou de recours à de nouvelles techniques de préservation et de transformation des greffons (conservation ex vivo, normothermie). Ainsi, plusieurs dispositifs médicaux se développent pour maintenir un organe (cœur, foie, poumon) en état de fonctionnement hors du corps, en le perfusant avec du sang oxygéné. Ceci permet de prolonger la durée de conservation et d'améliorer la qualité du greffon. L'ANSM accompagne le développement de ces recherches et les autorise. A titre d'exemple, un essai clinique combiné organes/dispositif médical de ce type a été récemment autorisé.

Parmi les leviers qui pourront être mobilisés figure déjà le Guichet Innovation et Orientation (GIO), créé en 2024 et dont la montée en charge se poursuit. En lien avec les objectifs ministériels de renforcement de la compétitivité et de l'attractivité de la France dans le domaine de la recherche clinique, l'ANSM est associée aux travaux menés depuis plus de deux ans dans le cadre des workshops de recherche clinique coordonnés par l'AIS et qui visent notamment :

- à accélérer les délais d'autorisation des essais cliniques (accompagnement des porteurs de projet innovant et procédure de « fast-track » national pour les essais de phase précoce) ;
- à faire évoluer le fonctionnement des CPP ;
- à accélérer les délais de contractualisation des essais cliniques ;
- à accélérer les inclusions de patients
- à intégrer les nouvelles méthodologies de recherche clinique (NMRC) ;
- à faciliter l'accès aux données ;
- à renforcer le pilotage et la communication via la publication d'un set minimal d'indicateurs d'activité de la recherche clinique et la modernisation des systèmes d'information de la recherche clinique (projet IT4CT de structuration des SI de la recherche)

L'ANSM est ainsi appelée à jouer un rôle renforcé dans la sécurité, la vigilance et le soutien à l'innovation, dans le cadre d'une collaboration accrue avec l'EMA (harmonisation des évaluations pour les médicaments et dispositifs liés aux greffes) et l'Agence de la biomédecine.

III- Une collaboration renforcée entre ANSM et ABM pour la mise en œuvre des priorités du futur plan

Les exigences du Règlement SoHO et la mise en œuvre du Biotech Act, une fois adopté, sur la période concernée vont impacter les deux agences de façon significative et appellent une collaboration renforcée pour faire face à la complexité croissante de certaines procédures, tout en utilisant au mieux les ressources disponibles et les possibilités offertes par les nouvelles technologies.

Parmi les défis qui se présentent aux deux agences, aux missions distinctes mais interconnectées, figurent notamment :

- En matière de ressources humaines et de gestion des compétences :
 - o La nécessité de renforcer et mettre en relation les équipes spécialistes des biotechnologies avec d'autres équipes confrontées à l'utilisation de ces biotechnologies dans leur secteur d'activité, pour faire face à une charge de travail en augmentation et à un besoin accru de spécialisation ;
 - o L'accompagnement des professionnels (formations, guides pratiques, voire « guichet unique » pour les acteurs de la greffe) ;
 - o La coordination des programmes d'inspection des opérateurs de la greffe et des SoHO.
- Pour suivre et appréhender au mieux les évolutions de la réglementation :
 - o La nécessité pour les deux agences également de participer activement et de façon coordonnée et transparente aux groupes de travail européens (SoHO Expert Group notamment) pour peser sur l'élaboration des lignes directrices techniques et faciliter leur appropriation ;
 - o La standardisation des protocoles et la contribution à l'élaboration, avec les sociétés savantes, des bonnes pratiques pour la préparation, le contrôle, la conservation et l'utilisation des substances d'origine humaine ;
 - o La réalisation d'une cartographie partagée des usages hors AMM des médicaments en greffe, par type de greffe, indication et population concernée, afin d'identifier les situations nécessitant, le cas échéant, un encadrement spécifique.
- Pour garantir l'effectivité de l'accès à l'innovation :
 - o La mise en place de procédures d'évaluation conjointe pour les produits se situant à l'interface des réglementations applicables aux dispositifs médicaux, aux médicaments, aux substances d'origine humaine et aux organes ;
 - o L'évaluation conjointe des nouvelles technologies de transformation, de conservation et de transport des greffons ;
 - o L'anticipation et la gestion coordonnée des tensions ou ruptures de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur utilisés en greffe, avec identification d'alternatives validées, protocoles de conversion, modalités de suivi thérapeutique pharmacologique renforcé et information rapide des centres de greffe, pharmacies hospitalières, officines et patients.
 - o L'anticipation coordonnée ANSM/ABM des tensions et ruptures des dispositifs médicaux utilisés pour la collecte, la conservation, le transport des greffons, tissus / cellules.
- En matière d'organisation des vigilances :
 - o l'harmonisation des procédures de signalement et de gestion des incidents liés aux greffons, avec l'objectif également de connecter les différentes vigilances compte tenu du caractère composite des produits et technologies ;
 - o L'intégration des outils d'intelligence artificielle à l'analyse des données de vigilance et pour anticiper les risques, mais aussi pour le monitoring de la greffe (prédiction de survie des greffons) et la personnalisation des immunosuppresseurs ;
 - o Le développement d'outils communs de suivi en temps réel des effets indésirables (rejets, infections, ...) ;

En synthèse, la collaboration entre les deux agences gagnerait à être renforcée et structurée pour répondre aux exigences du Règlement SoHO et du Biotech Act en termes de sécurité, de qualité et de traçabilité, l'ancrage européen du nouveau plan apparaissant désormais indispensable. Ceci pour accélérer l'innovation tout en garantissant la sécurité des patients, optimiser les ressources et contribuer à la formation des professionnels et l'information du public. Nous proposons à cet effet des échanges réguliers dédiés entre les deux agences.