

JOHANNE PIRIOU
Experte CMC chez Aktehom



LAURE PLANCHE
Experte CMC chez Aktehom



ICH M4Q(R2) La révision de l'ICH M4Q (révision 2) modernise le dossier de demandes d'AMM (CTD). Son implémentation, prévue à partir de 2027, s'accélère et va demander aux laboratoires de programmer une adaptation majeure de la structure et du contenu scientifique des dossiers à horizon 2030.

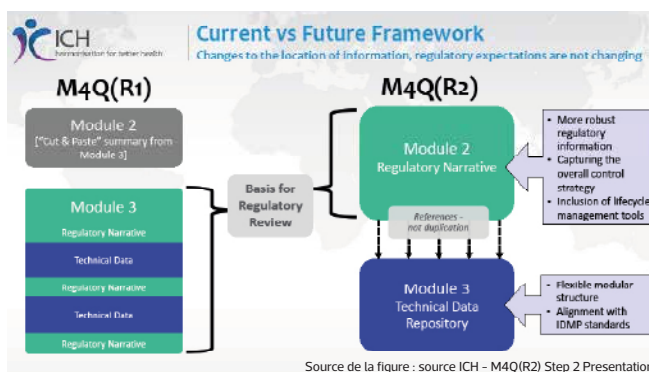
Vers une **adaptation majeure** de **structure** et de **contenu** scientifique du **CTD**

Plus de vingt ans après la publication de la version de 2002, cette mise à jour vise à aligner la présentation des données qualité sur les approches modernes de développement pharmaceutique (Quality by Design), de la gestion du risque et de la stratégie de maîtrise de la qualité du produit (Control Strategy). Elle intègre ainsi les avancées issues des lignes directrices ICH Q8 à Q14, devenues essentielles pour définir et justifier les choix scientifiques réalisés tout au long du cycle de vie d'un produit afin de maîtriser le risque patient.

Le « concept paper » publié en 2021 avait déjà souligné les enjeux principaux : renforcer l'harmonisation internationale, prendre en compte la diversité croissante des produits et préparer le secteur à une future ère de soumissions digitales et structurées. Le draft du texte révisé, ICH M4Q(R2)¹, a été publié mi-2025, et depuis, le travail de clarification et de consolidation s'est intensifié^{2,3}.

La nouvelle version repositionne le module 2.3, rebaptisé « *Quality Overview* », comme la synthèse centrale et structurante du dossier, consolidée par les données techniques, détaillées dans le module 3. Le module 2.3.2 met en avant les éléments fondamentaux du Quality by Design : Quality Target Product Profile, présentation des Critical Quality Attributes, points clés du développement produit/procédé et vision globale de la stratégie de maîtrise (Overall Control Strategy). Les modules 2.3.3 et 2.3.4 sont entièrement repensés afin d'assurer une lecture logique, hiérarchisée et scientifique des informations, permettant une évaluation fondée sur la compréhension du produit et du procédé afin d'assurer la maîtrise du risque patient.

Les sections sont structurées avec une



approche standardisée, fondée sur les constituants pharmaceutiques (Starting Materials, Raw Materials, DS, DP...) chacun organisé selon une logique DMCS (Description, Manufacture, Control, Storage).

Cette structuration soutient les approches plateformes en permettant la création de modules standard réutilisables et facilitant l'implémentation d'outils digitaux.

En parallèle, la section 2.3.4 fournit les justifications scientifiques des choix clés de développement (dont les analyses de risques), et prévoit un espace pour décrire les approches holistiques de certains sujets : les éléments de maîtrise et évaluations des impuretés, la sécurité virale Une dernière section 2.3.5 dédiée au Product Life Cycle Management vient compléter cet ensemble, témoignant de l'importance croissante d'une gestion continue de la connaissance et de la maîtrise tout au long du cycle de vie du produit. La révision prend également en compte les spécificités des nouvelles formes thérapeutiques, qu'il s'agisse de produits biologiques, de thérapies innovantes ou de produits combinés incluant des dispositifs médicaux. La nouvelle structure clarifie le positionnement et le niveau de détail attendu pour l'évaluation de ces nouvelles formes thérapeutiques.

Le module 3, réorganisé pour refléter la

structure du module 2.3, regroupe désormais de manière logique l'ensemble des données de développement, de validation et de contrôle nécessaires pour appuyer les justifications fournies dans le Quality Overview.

L'application de cette nouvelle version pourrait débuter dès juin 2027, mais plusieurs zones d'incertitude subsistent. Le plan de transition n'est pas encore communiqué, et il reste à déterminer si l'alignement sera obli-

gatoire pour toutes les nouvelles demandes d'AMM dès cette date ou seulement recommandé. Les implications pour les produits existants (legacy) devront être précisées puisque la mise à niveau de ces dossiers pourrait représenter un effort significatif pour les entreprises n'ayant pas encore intégré les principes de justifications basées sur la science et le risque (QbD). La structure des dossiers de demandes d'autorisation d'études cliniques (IND/IMPd) devra être adressée, ces derniers reproduisant jusqu'à présent la structure du dossier CTD.

La révision encourage une narration scientifique plus cohérente, centrée sur la maîtrise produit/procédé et sur l'articulation claire entre les éléments critiques, et leur maîtrise via la control strategy. L'enjeu dépasse la simple réorganisation administrative et touche au cœur du contenu scientifique des dossiers en préparant l'industrie aux futures soumissions digitales. Les laboratoires vont devoir anticiper ces changements pour garantir la conformité de leurs futures soumissions et le maintien de leurs produits legacy.

Références

- 1 ICH M4Q(R2) The Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality - draft version
- 2 M4Q(R2) Mapping Document - Mapping R1 versus R2
- 3 ICH M4Q(R2) Mock-ups