

Commentaire des *Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products*

Angie BOUCHEZ

Etudiante en M2 Juriste européen – UT1 Capitole

Le 22 novembre 2017 ont été publiées les « Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products¹ » pouvant se traduire ainsi « guide des bonnes pratiques en matière de thérapie innovante ». La Commission a élaboré ce guide conformément à l'article 5 du règlement 1394/2007² : « La Commission formule des lignes directrices en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication et concernant spécifiquement les médicaments de thérapie innovante »³ (MTI).

Après un rappel sur le règlement n°1394/2007, il conviendra d'analyser le guide des bonnes pratiques en matière de thérapie innovante.

Le règlement 1394/2007 est une *lex specialis* qui permet de compléter les dispositions générales de la directive 2001/83⁴. Il introduit des exigences supplémentaires par rapport à la directive 2004/23⁵, et établit les règles en matière d'autorisation, de surveillance et de suivi des MTI.

Les MTI sont des médicaments à usage humain basés sur des gènes ou des cellules⁶, permettant de nouvelles opportunités révolutionnaires pour le traitement des maladies et des blessures, leur utilisation est préconisée en cas de maladies graves, incurables ou chroniques pour lesquelles les approches conventionnelles s'avèrent insuffisantes.

Ce règlement a pour but de stimuler la recherche dans un cadre harmonisé et d'assurer, au profit des patients, un accès au marché dans l'ensemble des États membres, via la procédure de mise sur le marché centralisée. Sans pouvoir entrer ici dans le détail de l'analyse de ce

¹https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

Eudralex the rules governing medicinal products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice

² Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004, JOUE L 324 du 10 décembre 2007.

³ Article 5 « bonnes pratiques de fabrication » règlement 1394/2007.

⁴ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

⁵ Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

⁶ Défini dans l'article 2 du règlement n°1394/2007.

règlement⁷, on rappellera qu'il met en place un comité des thérapies innovantes (EMA) afin d'assurer un niveau élevé d'évaluation scientifique (article 20-24).

Le guide « des bonnes pratiques en matière de thérapie innovante » du 22 novembre 2017 a été élaboré par la Commission européenne, avec la participation du groupe de travail des inspecteurs du comité pour les thérapies innovantes, et des bonnes pratiques de distribution, ainsi qu'avec les autorités nationales compétentes et d'autres parties prenantes. Cette initiative fait partie du plan d'action conjoint lancé par la Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire et l'Agence européenne des médicaments en octobre 2017 pour favoriser le développement des MTI.

Ces lignes directrices n'ont pas pour but de déroger à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais servent à apporter de nouvelles exigences. Malgré des obligations supplémentaires pour les fabricants de MTI, elles ne doivent en aucune façon être considérées comme restreignant le développement des MTI car elles offrent une autonomie et une flexibilité pour garantir la conformité des produits.

Les nouvelles lignes directrices adaptent les exigences de l'Union européenne en matière de bonnes pratiques de fabrication aux caractéristiques spécifiques des médicaments de thérapie innovante : elles favorisent une approche fondée sur le risque tout en prenant en compte la complexité de fabrication des MTI.

Le respect des bonnes pratiques est essentiel au système de qualité des thérapies innovantes : dans le cas des MTI autorisés, des examens de qualité seront effectués chaque année afin d'identifier les nouvelles opportunités permettant l'amélioration des produits et/ ou des processus.

Les MTI sont des produits complexes et les risques peuvent différer selon le type de produit, procédure, caractéristiques des matériaux, les lignes directrices permettant de limiter ces risques. Cependant il est nécessaire que ces lignes directrices soient assez flexibles afin de pouvoir s'adapter aux MTI, notamment dans les phases précoces en raison des connaissances souvent incomplètes sur le produit.

La conformité des MTI aux BPF vaut pour l'ensemble des MTI indépendamment du milieu dans lequel ils sont développés. En effet, les MTI sont souvent développés en dehors des lieux

⁷ Pour une analyse plus précise de la réglementation, nous renvoyons le lecteur à la thèse suivante : MAHALTCHIMY A., *L'impact du droit de l'Union européenne sur la réglementation des médicaments de thérapie innovante en France et au Royaume-Uni*, Université Toulouse 1 – Capitole, 2015. Voir également, BLANQUET M., DE GROVE-VALDEYRON N., Les enjeux et les apports du règlement communautaire concernant les médicaments de thérapie innovante, 2006/4, *Revue des Affaires Européennes*.

conventionnels de fabrication des médicaments, notamment dans des milieux hospitaliers et universitaires.

Lors de l'identification des mesures de contrôle, chaque fabricant de MTI doit prendre en compte tous les risques potentiels liés au produit ou au processus de fabrication sur la base de toutes les informations disponibles, basé sur les connaissances scientifiques actuelles et l'expérience afin d'assurer la protection des patients. Chaque fabricant devra concevoir des mesures organisationnelles, techniques et structurelles adaptées aux risques spécifiques du produit et des procédés de fabrication.

La qualité et la sécurité du produit doivent être garanties dès les premiers stades du développement. Néanmoins, il est reconnu que la stratégie pour assurer la qualité se fera progressivement, la fabrication, les procédures et les méthodes de contrôle seront plus détaillées pendant les phases les plus avancées de l'essai clinique.

Les lignes directrices exigent également que les fabricants de MTI se conforment à des exigences concernant le personnel : disposer d'un nombre suffisant de personnes possédant les qualifications appropriées et une expérience pratique adéquate.

Le développement des MTI se faisant, nous l'avons précisé, dans des lieux hospitaliers ou universitaires le plus souvent, les lignes directrices exigent que les locaux soient conçus pour minimiser les risques de contaminations, et que les équipements soient adaptés. Par ailleurs, un système de documentation doit être mis en place, afin de contrôler, surveiller et enregistrer toutes les activités susceptibles d'affecter la qualité des médicaments. Ces dossiers de traçabilité doivent être conservés pendant au moins 30 ans après la date de péremption du produit.

Les fabricants de MTI devront appliqués l'ensemble de ces lignes directrices au plus tard le 22 mai 2018.