

GUIDELINES on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

Noémie Dubruel

Etudiante en Master 2 Droit de la Santé et de la Protection Sociale

L'Union européenne encadre les essais cliniques impliquant la personne humaine¹, en ce sens elle élabore des guides de bonnes pratiques afin de renforcer l'application des règles adoptées. Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent un standard de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnu au niveau international, en ce qui concerne l'ensemble des étapes d'un essai clinique. La Commission a élaboré un nouveau guide de bonnes pratiques spécifique aux essais cliniques utilisant des médicaments de thérapie innovante (MTI).

Les médicaments de thérapie innovante regroupent quatre catégories de médicaments : ceux de thérapie cellulaire somatique, de thérapie génique, d'ingénierie cellulaire ou tissulaire ainsi que les médicaments combinés de thérapie innovante². Il s'agit d'approches thérapeutiques ou diagnostiques qui font appel à l'utilisation de gènes, de tissus ou encore de cellules viables. Ces médicaments peuvent être combinés ou être partie intégrante d'un ou plusieurs dispositifs médicaux³.

L'Union européenne encadre tout particulièrement les médicaments de thérapie innovante par l'application du Règlement européen (CE) n°1394/2007 entrée en vigueur le 30 décembre 2008⁴. Ce règlement permet notamment d'appliquer aux approches thérapeutiques faisant appel aux gènes, tissus ou cellules, le statut de médicament, nécessitant ainsi une autorisation de mise sur le marché pour être commercialisées. L'élaboration des *guidelines* entre dans la continuité de la volonté de la Commission européenne d'encadrer les médicaments de thérapie innovante, ce qui fait suite aux lignes directrices relatives au good manufacturing practices spécifiques aux MTI adoptées le 22 novembre 2017⁵. Ainsi, comme le rappelle la Commission en guise d'introduction du guide de bonnes pratiques, « *l'article 4 du règlement (CE) n° 1394/2007 charge la Commission d'élaborer des lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques spécifiques aux médicaments de thérapie innovante ("ATMP")* »⁶. Il appartient donc à la Commission de favoriser la surveillance de ces produits tout en stimulant la recherche ainsi que le développement et l'accès des patients à ces nouvelles

¹ Règlement (UE) n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain.

² Site de l'ANSM, Les médicaments de thérapies innovante (MTI), 2017, [[https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4#paragraph_45885](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4#paragraph_45885)]

³ Site de l'AFMPS, définition de médicaments de thérapie innovante (MTI), mise à jour 07/11/2018, [https://www.afmps.be/fr/medicaments_de_therapie_innovante_atmp]

⁴ Règlement (CE) n°1394/2007 du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapies innovante.

⁵ Commission européenne, Bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments de thérapie innovante, BPF partie VI, 22 novembre 2017, [Disponible en ligne : https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/gmp_partie_iv_fr_deftablefr.pdf]

⁶ Traduction libre. European Commission, Guidelines on Good Clinical Practice specific to advanced therapy medicinal products, Brussels, 10 October 2019, p.3.

thérapies. Or des lacunes subsistent puisqu'en 2018, seuls dix médicaments de thérapie innovante ont obtenu une autorisation de mise sur le marché⁷.

De nombreux enjeux limitent la commercialisation des MTI. En effet, ces médicaments présentent des particularités en ce sens qu'ils sont composés de matières vivantes ce qui les rend complexes à utiliser et que les risques qu'ils peuvent engendrer sont encore trop peu connus. Les données sont donc fragiles et instables⁸. De plus, les conditions de réalisation de la recherche peuvent, en elles-mêmes, présenter des particularités comme par exemple dans le cadre de maladies pouvant influencer la qualité du matériel biologique utilisé, voire les résultats finaux de l'étude. Ainsi, outre le fait que les essais cliniques utilisant des MTI, réalisés dans l'Union européenne, doivent répondre à des règles de BPC qui sont fixées par la directive 2005/28/CE⁹, la Commission veille à encadrer la recherche, par l'élaboration de règles de bonnes pratiques qui visent à uniformiser les méthodes de travail entre les Etats membres mais aussi qui relèvent les points importants à prendre en considération selon des contextes précis d'utilisation afin de mener au mieux l'essai clinique.

La Commission insiste donc sur l'importance de la communication entre le promoteur et l'utilisateur de l'essai quant à la transparence, aux modalités d'utilisation, aux transports ou au stockage de tout élément servant à l'étude. Elle précise notamment que dans le cas de l'utilisation de produits ou tissus d'origine humaine, la traçabilité des données revêt une importance encore plus grande¹⁰. Ainsi, la traçabilité des données et des matériaux, tant avant qu'après l'essai clinique, est mise en exergue tout au long du document¹¹. Ce point vient en apparence contraindre le travail des industriels qui doivent faire preuve de vigilance. Cependant la traçabilité permet de renforcer la sécurité du patient quant à ces médicaments particuliers.

C'est donc en se basant sur les risques et limites des produits utilisés que la Commission pose les règles à respecter. Par exemple, dans le cadre de ces essais cliniques il peut arriver que, contrairement à d'autres situations de recherche, aucun comparateur actif ne puisse être mis en place ce qui pourrait représenter un frein dans l'étude. Les lignes directrices rappellent l'importance de prévenir ce point et donnent la possibilité de trouver des alternatives, voire de passer outre cette complexité afin d'éviter de freiner l'étude et, par là-même, la recherche. Ainsi la Commission assure un double rôle, d'une part celui d'accompagnant des Etats membres dans la recherche en rappelant l'importance d'informer et de protéger les personnes se soumettant à

⁷ MAHALATCHIMY Aurélie et DE GROVE-VALDEYRON Nathalie, « Chapitre 2. Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante : quel avenir pour la réglementation européenne ? », *Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences*, vol. 29, 2018, pp.35-51.

⁸ Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B et al., Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9(3), 195-201 (2010).

⁹ Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments.

¹⁰ Les lignes directrices précisent que le système devrait être complémentaire et compatible avec les exigences de traçabilité de la directive 2004/23 / CE ou de la directive 2002/98 / CE.

¹¹ Pour cela, le document rappelle les conditions posées dans le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relative à la protection des personnes physiques en ce qui concerne le traitement des données à caractère personnel.

la recherche, puis celui de garantir de l'avancée de la recherche en termes de thérapie innovante qui présente des enjeux essentiels.

Cependant, comme pour tout essai clinique, et plus particulièrement au vu de l'instabilité et des risques que présentent les MTI, la Commission insiste sur l'importance de protéger et préserver au maximum les participants. C'est notamment le cas lorsque le document évoque la situation du placebo, car si les essais cliniques utilisant des MTI peuvent être invasifs pour les participants, ceux qui reçoivent le placebo ne doivent pas subir une procédure trop invasive qui risquerait de rendre l'acte disproportionné. En outre, la Commission rappelle qu'il est important que les participants à l'étude clinique comprennent parfaitement les étapes et le fonctionnement de la recherche. Les BPC permettent par ailleurs de mettre en avant l'importance d'informer les participants à l'étude, mais également la population, des risques liés à l'utilisation des MTI¹², que cela soit sur le court ou long terme ou bien par la combinaison d'une autre action de thérapie¹³.

Ce guide relève les enjeux, risques et limites des essais cliniques utilisant des médicaments de thérapie innovante. La Commission reste cependant prudente dans la prévention des risques afin de ne pas freiner la recherche. En effet, elle indique qu'il importe de tenir compte du caractère particulier de ces médicaments sans pour autant donner des conseils pour éviter le danger.

En élaborant ce guide de bonnes pratiques cliniques, la Commission européenne exerce sa compétence dans le domaine en posant une volonté de renforcer la protection des participants à l'essai clinique dans un contexte où les risques associés aux MTI ne sont pas encore connus ni établis. A notre sens, la Commission fait preuve de retenue afin de ne pas nuire au développement de la recherche, et ce notamment en émettant des préconisations qui pourraient être trop restrictives envers les industriels. Cette observation se pose notamment en ce qui concerne la durée de l'activité biologique des MTI qui incite la Commission à prévenir le risque par un suivi post-essai clinique. En ce sens, le suivi post-clinique permet de garantir une surveillance à long terme tout en permettant de poursuivre la recherche. Cette possibilité d'un suivi sur le long terme après l'essai peut-être un moyen donné par l'Union afin de favoriser le travail des industriels tout en rassurant les participants ainsi que la population. De plus, cette possibilité permet de faciliter l'accès des patients aux traitements innovants. En ce sens, la Commission suit une logique de surveillance qui s'étend après l'essai clinique, voire même après l'autorisation de mise sur le marché¹⁴. Cette surveillance sur le long terme et en situation réelle est mise en place pour tous les médicaments, cependant elle semble d'autant plus

¹² Notamment les risques d'échec du traitement, la procédure en amont ou ceux associés à la procédure d'administration. Il peut également s'agir des effets du traitement sur l'utilisation d'autres thérapies. Les MTI présentent également des risques pour les proches ou les descendants.

¹³ Le document relève toute l'importance du document nommé *brochure de l'investigation* afin de faire circuler et de mettre à jour les informations.

¹⁴ Mahalatchimy A., « Risques et médicaments de thérapie innovante : quelle réglementation en droit de l'Union européenne ? » in *La sécurité des produits de santé dans l'Union européenne*, Etudes de l'Institut de Recherche en droit Européen International et Comparé, (Etudes coordonnées par N. De Grove-Valdeyron), Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse, 2014, pp. 73-110

importante à relever et à préciser ici au vu de l'incertitude scientifique qui règne autour des MTI.

Nous notons par ailleurs que le suivi à long terme préconisé par la Commission dans ce domaine s'explique également par le fait qu'il est complexe de déterminer clairement l'événement marquant la fin de l'essai clinique incluant des MTI. Ce point est ainsi rappelé et pris en compte par la Commission qui conseille aux promoteurs de bien décrire les activités de suivi devant être mises en place après l'identification de l'événement marquant la fin de l'essai.

Nous retenons ainsi tout l'intérêt de ce guide de bonnes pratiques clinique qui relève les précautions et mesures de protection¹⁵ à prendre dans le cas particulier des essais cliniques utilisant des médicaments de thérapies innovantes. La Commission insiste sur l'information complète que doivent recevoir les sujets participants à des essais cliniques utilisant des MTI puisqu'il s'agit de produits qui peuvent avoir de graves conséquences sur la santé, en présentant des effets indésirables à court ou long terme, ou bien encore qui peuvent compromettre de futures grossesses. Par conséquent, la Commission insiste sur les exigences juridiques et éthiques existantes pour tout essai clinique classique.

Cependant la Commission va plus loin en adaptant le cadre « classique » de l'essai clinique à la particularité des essais cliniques de médicaments de thérapie innovante, que cela soit en renforçant certains actes - tels que la rédaction de protocole de recherche - ou bien en adaptant certaines procédures. Cette préoccupation particulière reflète les risques potentiels ainsi que l'incertitude scientifique qui règne autour des médicaments de thérapie innovante. La Commission rappelle ainsi l'importance des précautions à prendre pour les industriels lors des essais cliniques, essentielles pour garantir l'équilibre de la balance bénéfices-risques. Dans le même temps, la Commission favorise l'amélioration de l'accès aux médicaments de thérapie innovante. Ceci relève du double objectif poursuivi par la Commission qui réside en une protection économique et de santé publique, dont l'équilibre est fortement discuté en ce qui concerne les enjeux et risques des médicaments de thérapie innovante.

¹⁵ En ce sens le guide de bonnes pratiques met en avant la nécessité de prévenir au mieux un grand nombre d'effets indésirables qui sont le plus souvent, par nature, difficilement appréhendables.