

LIONEL  
PELLETIER  
Expert  
chez Aktehom



**INTÉGRATION DES NOUVELLES TECHNOLOGIES** Depuis quelques temps, les autorités ont saisi l'importance de l'évolution que doit suivre la réglementation pour intégrer correctement les innovations nécessaires à l'amélioration des produits de santé. Si les réponses ne sont pas encore toutes trouvées, les questions commencent à être posées, ce qui est déjà un début encourageant ...

# La nécessaire compatibilité entre réglementation et innovation ...

↓ L'intelligence artificielle (AI), dont le Machine Learning (ML), l'internet des objets (IoT), la Robotic Process Automation (RPA), et l'ensemble des nouvelles technologies s'intègrent progressivement dans l'outil de production pharmaceutique, et, couplées à la digitalisation des processus, conduisent à des usines de plus en plus connectées. La promesse de ces nouvelles technologies est un meilleur contrôle des procédés par les fabricants, pour gagner en productivité et améliorer l'approvisionnement du marché.

Parallèlement à l'arrivée de la digitalisation et de ces innovations technologiques, l'industrie pharmaceutique, secteur très réglementé, a pris conscience ces dernières années de l'importance de la maîtrise de l'intégrité des données, essentielle pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Des données fiables, complètes et exactes contribuent à garantir la conformité du produit, et à donner ainsi confiance aux instances réglementaires et aux patients dans leurs décisions. Difficile alors, dans le contexte actuel des GxP, qui s'appuient sur la justification et le rationnel tout en étant parfois très prescriptives, de concilier innovation technologique et exigences réglementaires. C'est d'ailleurs le constat fait par la FDA, qui vient de publier un Discussion Paper sur l'utilisation de l'intelligence artificielle dans

la fabrication de médicaments [1]. Dans ce document, les autorités soulèvent les défis posés par cette technologie et les challenges à relever pour faire évoluer le cadre réglementaire, et encourager l'innovation, sans pour autant compromettre la qualité du produit et la sécurité du patient.

Parmi les axes de travail identifiés par la FDA, on trouve tout d'abord la mise sous contrôle des applications en Cloud Computing ou Edge Computing, pour lesquelles la localisation des données peut changer, et poser question, en termes de vulnérabilités liées par exemple à la traçabilité ou à la cybersécurité, ou aux interactions avec les fournisseurs de solutions ou les hébergeurs. La question sous-jacente de la gestion des tiers est d'ailleurs un des nouveaux éléments que l'EMA et le PIC/S souhaitent traiter dans la future révision de l'annexe 11 des GMP, selon le Concept Paper paru dernièrement [2].

La quantité de données générées par l'IoT est également un sujet que les autorités ont soulevé. La digitalisation génère a priori plus d'informations sur un procédé qu'un processus « papier », et l'augmentation du volume des données récupérées pourrait nécessiter un éclairage, et un arbitrage, en termes d'attendu lié aux exigences de data integrity, au regard des capacités de data management. Au vu des multiples cas d'utilisation possibles de

l'intelligence artificielle, les autorités s'attendent à devoir clarifier ceux qui entreront dans leur périmètre de surveillance. Ici, la compréhension des process et des flux de données par l'ensemble des parties prenantes devient un élément central.

Utiliser l'intelligence artificielle en support de la maîtrise des procédés, avec l'Advanced Process Control (APC), où les paramètres process réagissent aux données en temps réel, demande aussi à être cadré en termes de développement et de validation. L'application est en effet directement conçue à partir de données. La qualité et la pertinence des données de test, ou de vérification, sont alors cruciales, et un effort doit être mis dans la sélection et la préparation de celles-ci, si l'on veut avoir confiance dans les décisions prises par le système. Ici encore, le sujet se retrouve dans le Concept Paper de la future Annexe 11.

La compréhension technique des modèles par tous les acteurs est aussi nécessaire pour justifier les choix et trouver le bon niveau de maîtrise. Des bonnes pratiques commencent d'ailleurs à proposer des approches à suivre, tels que les GMLP définis conjointement par la FDA, Santé-Canada et la MHRA [3] ou l'annexe D11 de la dernière révision du GAMP 5 [4].

Les systèmes dynamiques d'intelligence artificielle, qui apprennent en continu

en s'adaptant aux nouvelles données entrantes, créent un nouveau paradigme, où il faut être capable d'intégrer un modèle qui évolue en permanence, dans le système actuel de gestion des modifications et de conditions établies, qui s'appuie sur des éléments figés.

Intégrer des nouvelles technologies tout en maintenant la conformité réglementaire et le niveau de qualité attendu représente un réel challenge dont les agences du médicament ont conscience, en montrant une volonté de travailler avec les industriels sur le sujet. Il ne s'agit plus de freiner l'innovation, mais de s'appuyer sur la transparence et la confiance, pour que les industriels utilisent les outils les plus performants afin de donner accès aux patients à des traitements plus personnalisés, plus sûrs et plus efficaces, tout en continuant à évoluer dans un système qualité robuste. ■

## Références :

- [1] Artificial Intelligence in Drug Manufacturing, Discussion Paper, CDER, FDA, FEB 2023
- [2] Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for medicinal products - Computerised Systems, EMA-PIC/S, NOV 2022
- [3] Good Machine Learning Practice for Medical Device Development: Guiding Principles, FDA-HCSC-MHRA, OCT 2021
- [4] GAMP5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems, Second Edition, ISPE, AUG 2022