

RISQUE DE MARCHANDISATION DES SUBSTANCES D'ORIGINE HUMAINE

UNE PRISE DE POSITION DU COMITÉ EUROPÉEN SUR LA TRANSPLANTATION D'ORGANES DU CONSEIL DE L'EUROPE (CD-P-TO)*

*Adoptée par le Comité européen sur la transplantation d'organes (CD-P-TO) le 18 novembre 2022
à la suite de sa 28^e réunion plénière à Varsovie, en Pologne.*

- ▶ Le développement de nouvelles options thérapeutiques à base de substances d'origine humaine s'accompagne de bénéfices incontestables pour les patients. Toutefois, sans limites adéquates relatives aux gains financiers qu'elles peuvent engendrer, leur commercialisation risque d'entraver le don altruiste de substances d'origine humaine, pourtant essentiel au traitement et à la survie de milliers de patients.
- ▶ L'introduction d'exigences relatives au développement et à la production de traitements à base de substances d'origine humaine – lorsqu'elles ne sont pas proportionnées aux risques qu'ils comportent –, couplée à la recherche de profits disproportionnés par les fabricants, les distributeurs et les intermédiaires, peut également constituer une menace considérable pour la durabilité des systèmes de santé et pour l'équité d'accès des patients à ces traitements.
- ▶ Cette prise de position vise à identifier ces risques et à proposer des solutions qui permettraient de concilier le principe éthique fondamental du don volontaire et non rémunéré de substances d'origine humaine et l'interdiction de tirer profit du corps humain ou de ses parties avec le développement de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les citoyens européens.

* La présente prise de position concerne les produits dérivés du sang, des cellules et des tissus humains. Les mêmes réflexions seraient toutefois applicables à la transplantation d'organes. Dans le contexte du présent document, il convient de considérer que le terme générique « transplantation » couvre également les traitements d'assistance médicale à la procréation.

Au vu de l'évolution rapide du sujet, le CD-P-TO pourra être amené à actualiser cette prise de position à l'avenir.

Contexte

Les substances d'origine humaine peuvent contribuer à sauver des vies ou à améliorer considérablement la qualité de vie des patients. L'évolution rapide des recherches biologiques et médicales entraîne une diversification croissante des utilisations de ces substances, notamment dans certains types de médicaments innovants. Les entreprises pharmaceutiques commencent, en outre, à demander un accès aux substances d'origine humaine à des fins de recherche et de contrôle des produits. Néanmoins, ces substances sont exclusivement issues du corps humain et la disponibilité des substances d'origine humaine allogéniques obtenues par don est actuellement limitée. Leur utilisation devrait donc reposer sur des principes éthiques robustes.

Certaines substances d'origine humaine sont utilisées dans un état quasiment identique à celui dans lequel elles ont été prélevées sur le donneur. D'autres, toutefois, sont transformées en produits qu'il est pratiquement impossible d'identifier comme issus du corps humain ou sont utilisées dans des applications innovantes, soumises à des dispositions réglementaires différentes de celles qui régissent la médecine transplantatoire¹ et transfusionnelle², p. ex. les médicaments de thérapie innovante (MTI)³ et les dispositifs médicaux⁴. Le fait qu'un produit du sang ou un produit tissulaire ou cellulaire soit considéré comme un médicament ou dispositif médical et non comme un composant sanguin ou greffon de tissus/cellules d'origine humaine a d'importantes répercussions⁵, particulièrement sur la manière dont ces produits sont rendus accessibles aux patients (services de santé contre produits commercialisables). D'un côté, certains traitements dérivés de substances d'origine humaine sont soumis au même cadre réglementaire que la médecine transplantatoire ou transfusionnelle ; ils sont donc administrés à des fins thérapeutiques, après une évaluation appropriée de leur qualité et de leur innocuité. De l'autre côté, les dérivés humains réglementés comme MTI ou dispositifs médicaux sont considérés comme des produits manufacturés ; ils sont donc commercialisés auprès des patients, après démonstration de leur qualité, de leur innocuité et de leur efficacité, par des entreprises qui en retirent des profits.

Cette situation crée inévitablement un marché sur lequel les organismes d'obtention de substances d'origine humaine, les banques commerciales de sang ou de tissus, les entreprises pharmaceutiques et de nombreux courtiers et distributeurs peuvent exiger une rémunération en échange de leurs services, ce qui a une incidence colossale sur l'attribution des substances d'origine humaine, sur l'accès des patients aux traitements et sur la durabilité des systèmes de santé publique qui les financent. Ce que l'on entend par « raisonnable rémunération » pour les services fournis n'a toutefois jamais été clairement défini – une faille qui peut être exploitée pour convertir des dons altruistes en profits disproportionnés. Cet état de fait est à l'origine d'une tension entre le principe altruiste du don de tissus et de cellules et la recherche de gains financiers par l'industrie. Le risque que les intérêts de l'industrie prévalent sur ceux des patients et de la recherche ne peut être écarté. Il convient donc de prendre en compte, avec minutie et en toute transparence, l'ensemble des aspects relatifs à la marchandisation des cellules et tissus humains obtenus par don altruiste en vue de garantir le respect des principes éthiques fondamentaux, de préserver la confiance du public, d'assurer l'impartialité et l'équité d'accès des patients aux traitements et de soutenir la durabilité des systèmes de santé nationaux, qui assument la responsabilité ultime du financement de ces traitements. En ce sens, le choix des cadres réglementaires régissant l'utilisation des traitements innovants à base de substances d'origine humaine peut avoir de lourdes conséquences. Il semble donc indispensable d'y réfléchir attentivement pour trouver le juste équilibre entre les risques fondés sur les preuves et les bénéfices potentiels.

Malgré leurs définitions juridiques, la frontière entre MTI, dispositifs médicaux, médecine transfusionnelle et transplantation de tissus ou de cellules est floue, ce qui suscite des préoccupations relatives à la classification des produits. Par exemple, au sein de l'Union européenne (UE) :

- ▶ Un produit dérivé de cellules ou de tissus humains est considéré comme un MTI lorsque les cellules ou tissus sont soumis à une manipulation substantielle ou lorsqu'ils ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et chez le donneur³. Ces critères sont toutefois sujets à interprétation^{6,7}. Il

est important de noter qu'au cours des 15 années qui se sont écoulées depuis la publication du règlement sur les MTI, aucune autorisation de mise sur le marché n'a été délivrée dans l'UE pour un produit classé comme MTI sur la base du critère de l'utilisation non homologuée.

- Les produits fabriqués à l'aide de dérivés de cellules ou de tissus humains rendus non viables peuvent être considérés comme des dispositifs médicaux, au titre de la fonction accessoire de la partie non viable de ces substances⁴. Il convient de noter que le concept de fonction accessoire n'est pas défini et que son interprétation est également controversée.

Qui plus est, l'utilisation de définitions générales (notamment « manipulation substantielle », « fonction essentielle » ou « procédés de fabrication industriels ») peut aboutir à l'établissement d'exigences parfois disproportionnées qui sont solidement fondées sur les risques décelés d'un point de vue scientifique. La fraction des cellules mononucléées de la moelle osseuse, riche en cellules souches hématopoïétiques humaines et en cellules souches de différents types, notamment en cellules souches endothéliales impliquées dans la néovasculogenèse de l'adulte, en constitue un exemple clair⁸. Il ne semble pas raisonnable que le même produit, obtenu par le biais d'une procédure considérée comme une manipulation non substantielle, soit traité par des établissements de tissus dans le respect des normes relatives à la transplantation en vue d'une utilisation allogénique – administré par voie veineuse centrale – chez des patients immunodéprimés à haut risque, souffrant d'une maladie hématologique, mais doive être traité dans le respect des BPF applicables aux MTI dans le cas d'une utilisation autologue – par une voie d'administration moins risquée – chez des patients immunocompétents, atteints d'un syndrome ischémique, car on considère que les cellules sont utilisées pour une fonction non essentielle. Ce deuxième cas implique l'application de normes de qualité pharmaceutique, notamment la réalisation d'un essai de stérilité conforme à la Pharmacopée Européenne au lieu d'une culture microbiologique standard, entre autres, sans fondement scientifique légitime – ce qui génère des hausses de coûts superflues.

Outre cette réalité complexe, la diversité des approches relatives à la réglementation sur la recherche et l'évaluation de l'efficacité dans le domaine de la médecine transplantatoire et transfusionnelle (en raison des compétences conférées par l'article 168 du traité⁹ sur le fonctionnement de l'UE) est en partie responsable de la classification excessive de produits à base de substances d'origine humaine comme MTI. En cherchant à assurer la protection de la santé humaine, les agences du médicament de certains pays ont parfois tendance à classer à l'excès certains produits à base de substances d'origine humaine comme médicaments, alors même qu'ils pourraient tout à fait être considérés comme des greffons, car les mécanismes de supervision et d'évaluation sont, dans certains cas, inexistantes ou insuffisamment robustes dans le contexte des transplantations. Néanmoins, il convient que les exigences réglementaires relatives aux traitements innovants soient proportionnées aux risques qu'ils comportent et fondées sur les meilleures preuves cliniques et non cliniques disponibles.

En juillet 2022, la Commission européenne a adopté une proposition de règlement relatif aux normes de qualité et de sécurité des substances d'origine humaine destinées à une application humaine¹⁰ qui, si elle est adoptée, abrogera les directives de l'UE sur le sang² et sur les tissus et cellules¹. Elle est actuellement débattue au Parlement européen et au Conseil de l'Union européenne. En parallèle, l'Organisation mondiale de la Santé a rédigé une proposition dans l'objectif de favoriser la convergence réglementaire dans le domaine des produits de thérapie génique et cellulaire¹¹. Alliées aux nombreux débats que le sujet suscite dans le monde entier, ces deux initiatives offrent l'occasion de définir un cadre de collaboration entre les Autorités de santé compétentes en matière de substances d'origine humaine et l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, ce qui aboutira à l'autorisation de traitements sans danger et accessibles à tous les patients qui en ont besoin.

Le présent document évalue les risques de marchandisation des substances d'origine humaine dans le contexte européen actuel et présente plusieurs propositions qui visent à faire en sorte que les principes éthiques du don

volontaire et non rémunéré de substances d'origine humaine et de la non-commercialisation du corps humain soient respectés, même dans le cas des traitements innovants qui nécessitent parfois d'être encadrés par des dispositions réglementaires différentes, sur la base d'évaluations des risques.

Risques associés à la libre commercialisation des traitements dérivés de substances d'origine humaine

1. **Risque de violation des principes éthiques fondamentaux.** Le don volontaire et non rémunéré de substances d'origine humaine est fermement établi par le Conseil de l'Europe¹², l'Organisation mondiale de la Santé¹³, l'UE^{1,2,14}, l'Association médicale mondiale¹⁵ et l'Association mondiale des donneurs de moelle osseuse¹⁶. La Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe¹² indique que « [l]e corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit » afin de protéger la dignité humaine et de promouvoir le don altruiste de substances d'origine humaine¹⁷. La fabrication de MTI et de dispositifs médicaux dérivés de substances d'origine humaine implique la transformation de substances d'origine humaine utilisées comme matières de départ ou matières premières. De même, la préparation de certains greffons pour transplantation peut également nécessiter des étapes de traitement complexes. Les substances d'origine humaine sont toutefois données par altruisme et en vertu d'un cadre réglementaire contraire à la recherche de profits. Les MTI et dispositifs médicaux sont souvent commercialisés par des entreprises qui génèrent des bénéfices, ce qui peut également être l'objectif des établissements de tissus commerciaux. Néanmoins, s'il n'est pas proportionné et que les donneurs n'en sont pas dûment informés, cet objectif commercial est susceptible d'entraver le consentement altruiste et éclairé des donneurs, voire de compromettre le don altruiste de substances d'origine humaine qui conditionne la survie ou l'amélioration de la qualité de vie de nombreux patients.
2. **Risque pour la durabilité des systèmes de santé.** La commercialisation des MTI et dispositifs médicaux dérivés de substances d'origine humaine est souvent associée à des coûts élevés inhérents aux activités de mise sur le marché (frais d'obtention et de détention de brevets et licences commerciales), ainsi qu'à l'application de normes de fabrication¹⁸ différentes de celles en vigueur dans le cadre réglementaire relatif à la transplantation^{1,19} (bien que, d'après des évaluations des risques fondées scientifiquement, ces normes ne soient pas toujours ni nécessaires ni justifiées)⁸. En réalité, les prix des MTI commercialisés s'échelonnent de plusieurs dizaines de milliers d'euros à environ 2 millions d'euros par traitement, ce qui peut sérieusement grever la durabilité des systèmes de santé^{20,21}. Ces tarifs ne correspondent pas nécessairement aux coûts assumés et aux investissements mobilisés par les entreprises pharmaceutiques pour le développement, la fabrication et la distribution de ces produits^{22,23}. Par ailleurs, les substances d'origine humaine utilisées comme matières de départ ou comme matières premières pour la fabrication de MTI sont généralement obtenues par des établissements publics financés par les systèmes de santé publique, au sein desquels elles subissent un premier traitement.
3. **Risque pour l'accès des patients aux traitements à base de substances d'origine humaine.** Le prix élevé de certains MTI et dispositifs médicaux dérivés de substances d'origine humaine peut nuire à leur accessibilité pour les patients, en raison d'un défaut de financement public ou du fait que les financements publics sont, dans certains cas, réservés à un petit nombre de personnes²⁴. Ainsi, l'accès à ces traitements risque d'être principalement limité aux patients qui ont les moyens d'en assumer le coût. Par ailleurs, cet accès peut être compromis par des difficultés d'approvisionnement lorsque les entreprises décident unilatéralement d'arrêter de fabriquer certains produits (pour des raisons financières, p. ex.)²⁵. Il est important de souligner que les substances d'origine humaine résultent fréquemment d'un acte de don^{26,27} altruiste et parfois complexe, ce qui signifie que leur disponibilité est parfois limitée. L'accès des patients aux traitements doit donc être régi par le principe d'équité^{12,13,26} et échapper aux lois du marché.

Propositions visant à éviter la marchandisation des substances d'origine humaine

1. Préserver et réaffirmer les principes de **non-commercialisation des substances d'origine humaine** et **d'interdiction de toute rémunération des personnes qui font don de substances d'origine humaine**, quelles qu'en soient la destination et la future application, notamment la préparation de traitements potentiellement soumis à des dispositions réglementaires différentes de celles qui régissent la transplantation. Il convient de mettre au point des mécanismes visant à garantir la transparence des stratégies de recrutement des donneurs (notamment les régimes d'indemnisation) et à **réglementer les profits générés par les traitements à base de substances d'origine humaine, notamment les médicaments et dispositifs médicaux**. Par ailleurs, il serait utile de réfléchir à un modèle de tarification transparent permettant des bénéfices financiers proportionnés et un possible rendement économique, afin de contribuer à la durabilité des programmes de don et à la transformation des matières sources. Cette approche faciliterait l'accès de la société dans son ensemble à des traitements qui n'existeraient pas sans sa participation grâce au don non rémunéré de substances d'origine humaine utilisées comme matières de départ.
2. Établir des mécanismes visant à garantir la **transparence en ce qui concerne l'utilisation finale des substances d'origine humaine obtenues par don**, notamment lors du recueil du consentement éclairé des donneurs. Ce consentement devrait préciser la destination des matières biologiques issues du don, qu'elles soient obtenues à des fins de recherche ou à des fins thérapeutiques, et, le cas échéant, la possibilité de gains financiers ultérieurs pour une tierce partie.
3. **Améliorer la coordination entre les différents organismes et les Autorités de santé qui régissent les domaines de la médecine transfusionnelle, de la transplantation, des MTI et des dispositifs médicaux**, à l'échelle nationale comme à l'échelle supranationale, le cas échéant, et dans chaque pays. Afin d'évaluer, de manière objective et éclairée, les risques associés aux traitements innovants, sur la base des meilleures preuves cliniques et non cliniques disponibles, ainsi que des garanties de qualité et d'innocuité procurées par les différents cadres réglementaires, il serait essentiel d'établir des organismes pluridisciplinaires composés d'experts des quatre domaines susmentionnés. Leurs décisions devraient être dûment justifiées, selon des critères de risque proportionnés, en tenant compte de l'innocuité, de la qualité et de l'efficacité desdits traitements, car la surréglementation s'accompagne de lourdes conséquences.
4. Établir des **normes de qualité et d'innocuité transparentes et fondées scientifiquement pour le don, l'obtention et l'utilisation clinique des substances d'origine humaine qui devraient être identiques quelle que soit l'utilisation finale desdites substances et faire l'objet d'une révision périodique afin de refléter les évolutions rapides dans ces domaines**. En ce sens, les guides techniques régulièrement publiés par la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM) du Conseil de l'Europe^{19, 28, 29} contribuent à renforcer la qualité et l'innocuité des substances d'origine humaine et à actualiser les exigences dans ce domaine sur la base des meilleures preuves scientifiques et cliniques disponibles, tout en gardant à l'esprit la protection des donneurs, des receveurs et des enfants issus d'une procédure d'assistance médicale à la procréation, et ce, dans le respect des principes humains fondamentaux. Ils facilitent, en outre, la mise en application de normes homogènes dans toute l'Europe et réduisent la duplication des efforts à l'échelle de chaque pays et des établissements et entités exerçant des activités en lien avec des substances d'origine humaine, en vue de garantir l'innocuité et la qualité de ces dernières lorsqu'elles sont appliquées aux patients.
5. **Réglementer la recherche clinique** sur les substances d'origine humaine en fonction du degré de complexité de l'innovation et du risque pour les patients. Dans ce domaine, il convient de tenir compte des orientations énoncées par l'action conjointe GAPP³⁰.
6. Définir des **critères et établir des mécanismes transparents pour évaluer et assurer non seulement la qualité et l'innocuité, mais également l'efficacité** des nouveaux traitements fondés sur l'utilisation de substances d'origine humaine avant leur intégration dans la pratique clinique en médecine transplantatoire et transfusionnelle. Les

capacités des systèmes de transplantation devraient être renforcées afin d'assurer la supervision de la recherche, l'évaluation de l'efficacité et l'intégration dans la pratique clinique de produits innovants à base de substances d'origine humaine.

7. Promouvoir des mécanismes pour **encourager le développement et l'innovation au sein des établissements de tissus et du sang**, pour faire en sorte que les citoyens aient accès à des traitements à base de substances d'origine humaine à forte valeur ajoutée, tout en préservant la durabilité du système.

En conclusion, au-delà de ses conséquences en matière d'équité d'accès à des traitements innovants et de durabilité des systèmes de santé, la commercialisation des produits dérivés de substances d'origine humaine pose le défi de concilier le respect du principe de non-commercialisation du corps humain avec la génération de profits qui encourage l'innovation. Il est nécessaire de le relever sans décourager le don altruiste de substances d'origine humaine destinées à la transplantation et, par conséquent, sans nuire au traitement des patients dont la survie et la qualité de vie dépendent de ces dons. Le CD-P-TO a compilé ces propositions dans le but d'y contribuer et, finalement, de faciliter l'accès des patients à de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Références

1. Union européenne. 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. *Journal officiel de l'Union européenne* L 102 ; 7 avr. 2004, p. 48-58.
2. Union européenne. Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE. *Journal officiel de l'Union européenne* L 33 ; 8 fév. 2003, p. 30-40.
3. Union européenne. 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. *Journal officiel de l'Union européenne* L 324 ; 10 déc. 2007, p. 121-37.
4. Union européenne. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. *Journal officiel de l'Union européenne* L 117 ; 5 mai 2017, p. 1-175.
5. Cuende N., Herrera C., Keating A. When the best is the enemy of the good: the case of bone-marrow mononuclear cells to treat ischemic syndromes. *Haematologica* 2013 ; 98(3):323-4.
6. Comité des médicaments de thérapie innovante de l'Agence européenne des médicaments. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. Réf. : EMA/CAT/285241/2010 Rev.1. [accessible à l'adresse : www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf, dernière consultation le 10 oct. 2022].
7. Izeta A., Herrera C., Mata R et al. Cell-based product classification procedure: What can be done differently to improve decisions on borderline products? *Cytotherapy* 2016 Jul ; 18(7):809-15.
8. Cuende N., Rico L., Herrera C. Concise review: bone marrow mononuclear cells for the treatment of ischemic syndromes: medicinal product or cell transplantation? *Stem Cells Transl Med* 2012 May ; 1(5):403-8.

9. Version consolidée du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. *Journal officiel de l'Union européenne* C 326 ; 26 oct. 2012, p. 47-390.
10. Proposition de règlement sur la sécurité et la qualité des substances d'origine humaine. Commission européenne [accessible – en anglais uniquement – à l'adresse : https://health.ec.europa.eu/blood-tissues-cells-and-organs/overview/proposal-regulation-substances-human-origin_fr, dernière consultation le 12 oct. 2022].
11. Organisation mondiale de la Santé. WHO approach towards the development of a global regulatory framework for cell and gene therapy products. Réf. : WHO/BS/2022.2424; [accessible à l'adresse : https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/bs2424_cgtp-document-for-2nd-public-consultation.pdf, dernière consultation le 10 oct. 2022].
12. Conseil de l'Europe. Convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Convention sur les droits de l'Homme et la biomédecine) [accessible à l'adresse : <https://www.coe.int/fr/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treatynum=164>, dernière consultation le 10 oct. 2022].
13. Organisation mondiale de la Santé. Principes directeurs de l'OMS sur la transplantation de cellules, de tissus et d'organes humains [accessibles à l'adresse : www.edqm.eu/documents/52006/286852/Principes+directeurs+de+l%E2%80%99OMS+sur+la+transplantation+de+cellules%2C+de+tissus+et+d%E2%80%99organes+humains+approuv%C3%A9s+par+la+63%C3%A8me+AMS%2C+Mai+2010%2C+R%C3%A9solution+AMS63.22.pdf/da501dc2-9bda-45f0-03c5-9c3b3c68bc64?version=1.0&t=1643723744895&download=true dernière consultation le 10 oct. 2022].
14. Union européenne. Directive 2010/45/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation. *Journal officiel de l'Union européenne* L 207 ; 6 août 2010, p. 14-29.
15. Prise de position de l'AMM sur le don d'organes et de tissus. Ferney-Voltaire : Association médicale mondiale [accessible à l'adresse : www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-organ-and-tissue-donation/, dernière consultation le 10 oct. 2022].
16. Boo M., van Walraven S.M., Chapman J. et al. Remuneration of hematopoietic stem cell donors: principles and perspective of the World Marrow Donor Association. *Blood* 2011;117(1):21-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298430>.
17. Conseil de l'Europe. Guide pour la mise en œuvre du principe d'interdiction du profit relatif au corps humain et à ses parties provenant de donateurs vivants ou décédés [accessible à l'adresse : <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=09000016808aeea0>, dernière consultation le 10 oct. 2022].
18. Commission européenne. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. EudraLex. Réglementation des médicaments dans l'Union européenne. Volume 4. Bonnes pratiques de fabrication [accessible à l'adresse : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf, dernière consultation le 10 oct. 2022].
19. Conseil de l'Europe. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM). Guide relatif à la qualité et à l'innocuité des cellules et tissus destinés à des applications humaines [accessible – en anglais uniquement – à l'adresse : www.edqm.eu/en/guide-to-the-quality-and-safety-of-tissues-and-cells-for-human-application, dernière consultation le 10 oct. 2022].

20. Nuijten M. Pricing Zolgensma – the world’s most expensive drug. *J Mark Access Health Policy* 2022;10(1): 2022353. <https://doi.org/10.1080/20016689.2021.2022353>.
21. Ronco V., Dilecce M., Lanati E. *et al.* Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? *J Pharm Policy Pract* 2021 ; 14(1):30.
22. Gonçalves E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. *Eur J Health Econ* 2022 Mar ; 23(2):155-63. <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01276-2>.
23. Trias E., Juan M., Urbano-Ispizua A., Calvo G. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001. *Bone Marrow Transplant* 2022 ; 57:156-9. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01463-y>.
24. Organisation de coopération et de développement économiques. Ensuring health system sustainability and access to innovation [accessible à l’adresse : www.oecd.org/els/health-systems/Ensuring-health-system-sustainability-and-access-to-innovation.pdf, dernière consultation le 10 oct. 2022].
25. MolMed informs on its decision to withdraw the Conditional Marketing Authorization of Zalmoxis [press release] [accessible à l’adresse : <https://pipelinereview.com/index.php/2019101172535/DNA-RNA-and-Cells/MolMed-informs-on-its-decision-to-withdraw-the-Conditional-Marketing-Authorization-of-Zalmoxis.html>, dernière consultation le 5 déc. 2022].
26. Organisation mondiale de la Santé. Principes de l’OMS sur le don et la gestion du sang, de ses constituants et des autres produits médicaux d’origine humaine [accessible à l’adresse : https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_19-fr.pdf, dernière consultation le 10 oct. 2022].
27. Représentation commune des substances d’origine humaine (CoRe SoHO consortium 2016 ; numéro dans le registre de transparence de l’UE : 501652723968-72).
28. Conseil de l’Europe. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM). Guide pour la préparation, l’utilisation et l’assurance qualité des composants sanguins [accessible – en anglais uniquement – à l’adresse : www.edqm.eu/fr/blood-guide, dernière consultation le 10 oct. 2022].
29. Conseil de l’Europe. Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM). Guide relatif à la qualité et à l’innocuité des organes pour transplantation [accessible – en anglais uniquement – à l’adresse : www.edqm.eu/fr/guide-quality-and-safety-of-organs-for-transplantation, dernière consultation le 10 oct. 2022].
30. Action conjointe GAPP. Facilitating the Authorization of Preparation Process for blood, tissues and cells [accessible à l’adresse : www.gapp-ja.eu, dernière consultation le 10 oct. 2022].