

Prise de position de l'IFPMA sur :

LES ESSAIS DANS LE PAYS DES MÉDICAMENTS DE THÉRAPIE INNOVANTE

INTRODUCTION

On entend par médicaments de thérapie innovante (MTI) des médicaments basés sur des cellules, des gènes ou des tissus.

Ils ouvrent de nouvelles possibilités révolutionnaires de traitement des maladies et des blessures. Les exigences réglementaires n'ont pas évolué autant que les progrès de l'innovation en matière de MTI. Par conséquent, les MTI sont réglementés de diverses manières sur les marchés internationaux et, dans de nombreux cas, ne font pas l'objet d'une réglementation spécifique. Il est possible d'appliquer les exigences d'essai existantes dans le pays pour les

produits biologiques traditionnels sans tenir compte des considérations spécifiques de ces nouvelles thérapies.

Ce document traite des spécificités des MTI, pour lesquelles les tests traditionnels dans le pays sont difficiles, en mettant en lumière les stratégies de contrôle existantes pour détecter les problèmes potentiels, avec des recommandations pour supprimer les tests dans le pays sans compromettre l'innocuité, la qualité et l'efficacité du produit et tout en étant conformes aux exigences, c'est-à-dire par la reconnaissance des certificats des pays ayant des autorités réglementaires nationales (ARN) compétentes.*

MESSAGES CLÉS

- Par rapport aux produits biologiques traditionnels, les MTI peuvent avoir des tailles de lots plus petites, un rendement plus faible, une durée de conservation plus courte, un délai de livraison plus rapide, un modèle de distribution et des conditions de conservation différents, ainsi que des analyses spécifiques et complexes. Ces différences appellent à un changement de mentalité de la part de toutes les parties prenantes.
- Si l'on considère des MTI avec un lot de petite taille, les échantillons d'essai consomment un pourcentage disproportionné d'un lot et empiètent sur le matériel disponible pour le traitement des patients.
- Les essais dans le pays retardent inutilement l'accès des patients aux produits et peuvent rendre le retour au patient impossible en cas de progression de la maladie.
- Les essais dans le pays des MTI sont extrêmement difficiles (par ex, lorsqu'ils sont fournis directement aux centres de traitement) ou ne sont pas entièrement représentatifs (c'est-à-dire, des échantillons secondaires emballés et distribués séparément pour les produits individualisés ou les kits patients).
- Les mécanismes de recours existants doivent être consolidés afin de mettre en place des processus rapides et fiables d'homologation et d'importation des MTI. Le recours aux inspections et aux approbations des ARN compétentes est important pour assurer un approvisionnement mondial fiable en médicaments de qualité.
- Les ARN compétentes devraient introduire une procédure de dérogation aux essais dans le pays pour les produits issus des installations qu'elles auront déclarées conformes aux BPF.
- Les ARN compétentes doivent s'en remettre aux certificats d'analyse émis par les fabricants de produits issus des installations qu'elles auront déclarées conformes aux BPF.

* Les ARN compétentes sont des autorités réglementaires strictes (ARS) [1-3]. Une liste des ARS a été publiée par l'OMS [ici](#). Une fois que le système des ARN inscrites sur la liste de l'OMS (WHO listed authority - WLA) sera pleinement mis en œuvre, le terme ARN inscrites sur la liste de l'OMS (WHO listed authority - WLA) remplacera le terme ARS.

IMPACT DE L'INCERTITUDE

L'absence d'une réglementation spécifique sur les MTI sur de nombreux marchés entraîne une incertitude quant aux exigences requises pour l'approbation réglementaire et les tests à l'importation.

Un cadre réglementaire pour les MTI existe dans quelques régions du monde où les tests à l'importation ne sont généralement pas réalisables. Ces marchés n'exigent pas de tests à l'importation (par ex, le Brésil) ou appliquent une approche souple (par exemple, l'UE [4]). Plus précisément, l'UE reconnaît la nécessité de se fier aux contrôles effectués en dehors de l'UE, lorsqu'aucun accord de reconnaissance mutuelle (ARM) pertinent sur les BPF n'est en place, et décrit les conditions exceptionnelles comme suit : 1) quantité

limitée de produit ou 2) courte durée de conservation et réalisation des essais dans le pays tiers dans des installations certifiées aux BPF [4].

La définition souple des exigences d'essai des MTI constitue une amélioration importante par rapport à celles des produits pharmaceutiques traditionnels. Toutefois, il convient de noter que le caractère discrétionnaire des décisions (au cas par cas) entraîne une incertitude jusqu'à la fin du processus d'homologation. En raison de cette incertitude, les demandeurs ne peuvent préparer l'approvisionnement commercial, par exemple, pour augmenter la capacité d'essai, fournir et autoriser les instruments spécifiques au produit, réaliser le transfert de technologie ou prévoir et produire les matériaux d'essai (par ex., les normes de référence, les solutions de contrôle).

MULTIPLICATION DES RECOURS AU NIVEAU INTERNATIONAL

De plus en plus de pays utilisent des approches de recours tout au long du cycle de vie du produit (examen réglementaire, inspections, changements post-approbation).

D'autres exemples de recours sont les approches fondées sur le risque que les ARN appliquent pour accélérer les autorisations de mise sur le marché et l'approvisionnement des patients en nouveaux médicaments. Sur la base de ces « mécanismes de recours », l'approbation du produit est accélérée par le recours ou la reconnaissance d'examen antérieurs effectués par d'autres pays, par ex. les ARN compétentes ou les pays membres de l'ICH [5-8].

L'OMS soutient cette approche en déclarant que [9] : « Le risque de mauvaise qualité doit être évalué avant de décider de demander l'analyse d'un produit particulier. Par exemple, si le site de fabrication s'est avéré conforme aux principes des BPF, si le fabricant est sous la surveillance régulière d'une ARN appliquant des normes internationales et s'il n'existe pas de raison spécifique de procéder à des analyses supplémentaires du produit (comme une plainte concernant la qualité ou une suspicion de détérioration de la qualité pendant la distribution ou la conservation). On peut déduire de la qualité du produit en se fiant au certificat de lot du fabricant. » Ainsi, l'OMS propose que toutes les ARN utilisent des approches de recours et les intègrent aux opérations réglementaires [10].

Il est important de recourir aux inspections et aux certificats des ARN compétentes pour assurer un approvisionnement mondial fiable en médicaments de qualité [4].

CONCLUSIONS

Les MTI ont permis d'obtenir des résultats satisfaisants pour les patients atteints de maladies génétiques mettant en jeu le pronostic vital.

En reconnaissant ce potentiel thérapeutique transformationnel, il est également nécessaire de reconnaître un changement de paradigme nécessaire pour cette nouvelle catégorie de médicaments. En dépit des

nombreuses similitudes avec les produits traditionnels, les spécificités des MTI (telles qu'elles sont décrites plus en détail dans l'annexe) justifient des considérations uniques. Plusieurs ARN ont éliminé ou réduit les tests à l'importation des produits traditionnels. Les données réelles indiquent que les procédures de test à l'importation ne sont en rien plus avantageuses pour les patients, et ont démontré que les produits sont contrôlés de manière continue selon des normes de fabrication et de distribution harmonisées au niveau mondial.

RECOMMANDATIONS

- La qualité des MTI importés peut être assurée sans tests supplémentaires en se fondant sur les certificats d'analyse émis par les fabricants de produits qui sont inspectés et approuvés par une ARN compétente.

La reconnaissance par des ARN compétentes garantit que le fabricant :

- fournit des justificatifs (par ex., par des certificats de BPF) démontrant que les systèmes de fabrication, d'essai et de stockage/distribution du produit sont bien contrôlés et validés ;
- a mis en place un système de gestion de la qualité (QMS) pour assurer la conformité ; et
- est soumis régulièrement à des audits indépendants et des inspections par des institutions reconnues au niveau mondial (par ex., des ARN compétentes ou des membres du Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique - PIC/S), par ex., comme le décrit la procédure du certificat de produit pharmaceutique (CPP) de l'OMS [11].

Il est nécessaire d'instaurer une collaboration et un recours internationaux, en progressant vers une harmonisation mondiale, dans le but commun de fournir des produits sûrs et efficaces aux patients. La plupart des MTI sont destinés à de (très) petites populations de patients. Avec tous leurs défis inhérents, les MTI exigent un processus d'importation rationalisé, efficace et fiable garantissant l'authenticité, la qualité, l'adéquation et la conformité de l'homologation. De la souplesse est nécessaire pour permettre un accès meilleur et plus rapide à ces traitements pour les patients en attente. Il est fortement recommandé d'avoir recours aux inspections et aux certificats des ARN compétentes. En ayant recours aux certificats d'analyse délivrés par les fabricants dans des installations inspectées par des ARN compétentes, les tests d'importation pour ces produits devraient être supprimés.

EN QUOI LES MTI SONT-ILS DIFFÉRENTS ?

Historique

Les essais dans le pays sont, entre autres, effectués pour deux catégories d'essais : (1) les tests d'homologation, y compris la gestion du cycle de vie** et (2) les tests à l'importation, qui sont toujours requis pour les produits pharmaceutiques traditionnels (petites molécules, produits biologiques/biotechnologiques et vaccins) dans certains pays [12,13]. Ce document se concentre sur les tests à l'importation ; les considérations supplémentaires relatives aux tests d'homologation sont abordées dans un chapitre dédié. Les exigences en matière de tests existent depuis des décennies, par exemple dans l'UE depuis 1975. Auparavant, les exigences de réexamen ont pu être ajoutées aux réglementations parce que la surveillance et les réglementations des bonnes pratiques de fabrication (BPF)/bonnes pratiques de distribution (BPD) n'étaient pas harmonisées et n'existaient pas dans toutes les régions. D'autres motifs avancés pour les tests à l'importation sont résumés dans le **Tableau 1**. Les tests à l'importation ont été mis en place pour surveiller et attester de la qualité des produits finis lorsqu'ils sont introduits dans les chaînes d'approvisionnement locales, c'est-à-dire pour détecter les produits contrefaits, confirmer que les produits restent conformes aux certificats d'analyse et à la licence, garantir l'identité, l'efficacité et l'innocuité du produit.

Tableau 1. Motifs de la mise en œuvre des tests à l'importation, modifiés à partir de [14].

Motif passé pour les tests à l'importation	Etat actuel pour les MTI : Comment les motifs passés avancés pour les tests à l'importation ont été traités
La surveillance et les réglementations en matière de BPF/BPD étaient moins harmonisées ou établies.	Des directives harmonisées en matière de BPF et de BPD sont en place et font partie intégrante de systèmes de gestion de la qualité (QMS) solides. La surveillance réglementaire et l'échange d'informations entre les ARN (p. ex. ARM, Memorandum d'entente, Accord de confidentialité) et les systèmes d'inspection (par ex. Schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique) sont établis. Ainsi, la qualité des produits fournis est contrôlée et garantie tout au long de la chaîne d'approvisionnement par l'industrie et les organismes de réglementation.
Développement incomplet des réglementations et des procédures de mise en œuvre	
Méfiance à l'égard de l'importation de produits de mauvaise qualité	<p>Les processus d'homologation sont avancés (par exemple, la structure CTD) et les informations sur les fournisseurs étrangers sont disponibles.</p> <p>Le transport des produits est contrôlé/surveillé, la traçabilité et la mise en série de bout en bout sont mises en place. L'admissibilité du système d'expédition porte sur le cycle de distribution, le calendrier et la durée (évaluation des forces, des conditions et des contraintes de l'environnement de transport, impact horizontal et test sur disque plat rotatif, vibrations et compressions).</p> <p>La menace dominante actuelle, qui suscite de la méfiance, est celle des médicaments contrefaits, qui ne peuvent être identifiés par l'homologation ou les tests à l'importation, mais par des tests de surveillance ou des programmes de tests spécifiques.</p>
Les possibilités limitées de détection des contrefaçons	Les capacités techniques permettant une identification rapide et mobile des produits contrefaits (par exemple, la spectrophotométrie dans le proche infrarouge, SPIR et les bases de données mondiales de produits) sont standard et font partie des activités de surveillance post-commercialisation.

CDA : accord de confidentialité, **CTD** : document technique commun, **MRA** : accord de reconnaissance mutuelle, **MOU** : memorandum d'entente, **PIC/S** : schéma de coopération dans le domaine de l'inspection pharmaceutique

** Le terme « test d'homologation » est utilisé dans le présent document pour désigner les tests effectués en liaison avec les procédures d'homologation (nouvelles homologations, renouvellements de licence, extensions de gamme, changements post-approbation).

Depuis la mise en œuvre des tests à l'importation, une convergence importante entre les ARN et une harmonisation internationale ont eu lieu. Par exemple, les normes réglementaires (par exemple, la structure CTD), le PIC/S et le Conseil international d'harmonisation (ICH) ont été largement adoptés. Avec la mise en œuvre de normes harmonisées pour les BPF et les BPD, la qualité des produits est contrôlée et maintenue dans la chaîne d'approvisionnement et confirmée par une surveillance réglementaire continue. De plus en plus de pays ont reconnu les limites des tests à l'importation par rapport à l'avantage d'une exemption totale ou partielle des essais dans le pays, notamment l'Australie [15], le Brésil [16], la Chine [17,18], le Kazakhstan [19], le Mexique [20], la Fédération de Russie [21], les Etats-Unis d'Amérique [22] et l'Ukraine [22]. Cependant, cela reste obligatoire sur de nombreux marchés d'Asie, d'Europe et d'Amérique latine.

Avantages des MTI et caractéristiques qui les rendent uniques

Les MTI ont permis de traiter des maladies auparavant impossibles à traiter et de guérir les patients plutôt que d'améliorer les symptômes. Plusieurs produits approuvés ont été distribués dans le monde entier et le nombre d'essais cliniques ne cesse d'augmenter. Comme pour toute technologie nouvelle et innovante, les développeurs des MTI sont confrontés à de nombreux défis réglementaires, dont les tests à l'importation.

Les MTI couvrent un ensemble très diversifié de modalités et de types de produits (**Figure 1**). Ces modalités nécessitent des approches uniques qui peuvent différer de celles appliquées aux produits biopharmaceutiques plus traditionnels. Les MTI sont des médicaments à usage humain basés sur des cellules, des gènes ou des tissus, en particulier :***

- Médicaments de thérapie cellulaire somatique (MTCS, ci-après dénommés TC) : ils contiennent des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour les mêmes fonctions essentielles dans l'organisme. Ils peuvent être utilisés pour traiter, diagnostiquer ou prévenir des maladies.
- Les médicaments de thérapie génique (MTG, ci-après dénommés TG) : ils contiennent des gènes qui ont un effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique. Ils agissent en insérant des gènes « recombinants » dans l'organisme, généralement pour traiter diverses maladies, notamment des troubles génétiques, des cancers ou des maladies de longue durée.

On peut distinguer deux types de TG : l'insertion directe de gènes dans les cellules d'un tissu particulier est appelée **TG *in vivo***. La **TG *ex vivo*** comprend un transfert initial de gènes dans des cellules cultivées (par exemple, des cellules souches), qui sont ensuite réinjectées au patient.

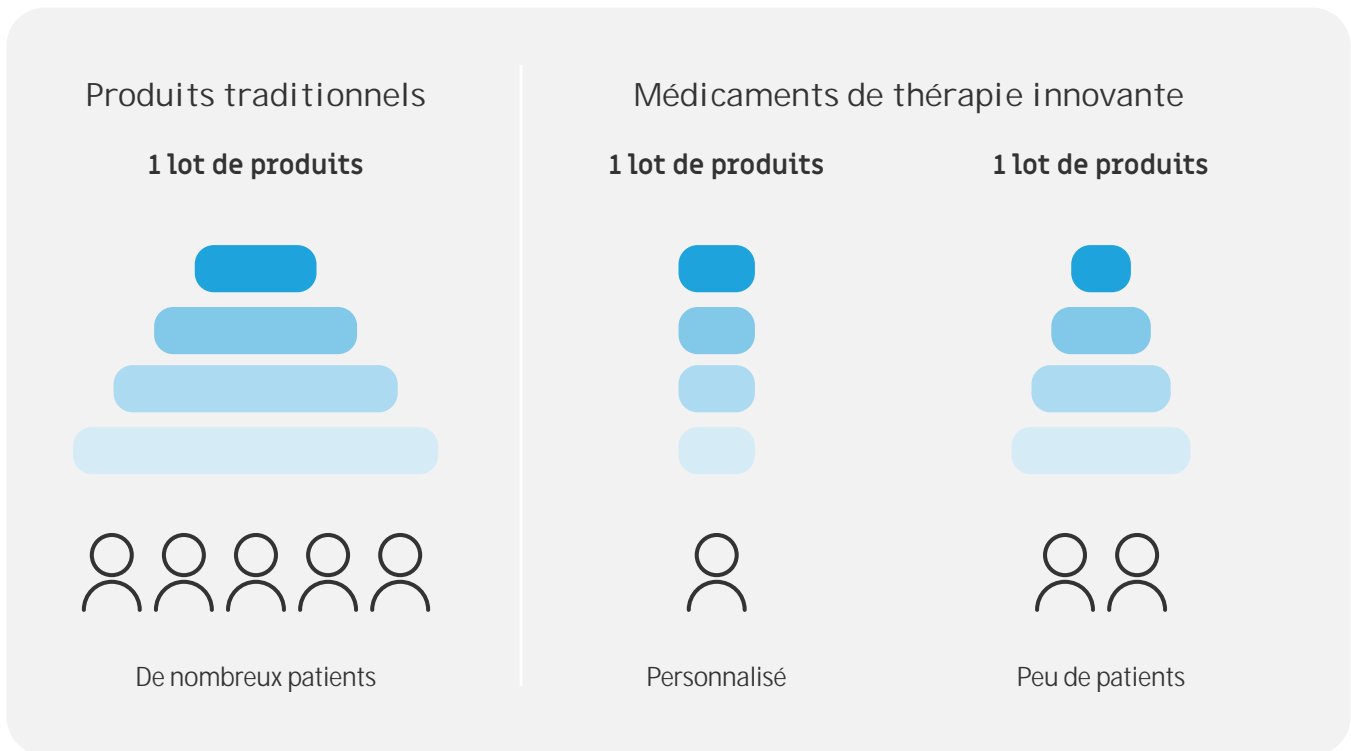
- Les produits issus de l'ingénierie tissulaire (TEP) : ils contiennent des cellules ou des tissus qui ont été modifiés de manière à pouvoir être utilisés pour réparer, régénérer ou remplacer des tissus humains.

Au-delà de ces définitions, les MTI peuvent être divisés en fonction de la population de patients et du modèle de production : (1) **la production sur stock (MTS - Make-to-Stock)** (en vente libre) pour un petit nombre de patients et (2) **la fabrication à la commande (MTO - Make-to-Order)** pour un seul patient (thérapie individualisée) (**Figure 1b**).

Si les produits MTS s'apparentent davantage à la planification de la production traditionnelle, en adaptant largement les stocks à la demande anticipée des consommateurs, il existe toutefois un changement de paradigme par rapport aux produits traditionnels. La plupart des médicaments de thérapie innovante MTS traitent des maladies rares ou très rares, ce qui signifie que la population de patients est limitée ou très limitée (rare < 5 personnes sur 10 000 [24] et très rares < 1 pour 50 000 personnes [25]). Combiné à d'autres différences inhérentes à l'approvisionnement, telles que la taille réduite des lots, les exigences en matière de température de conservation et, dans certains cas, une dose personnalisée par patient (appelée « préparation de kits », c'est-à-dire un emballage individualisé), ce facteur nécessite une approche différente de la gestion des produits et de leur répartition entre les régions. Les produits MTO individualisés sont fabriqués sur commande ; chaque lot est fabriqué pour un seul patient et ne peut être livré que pour traiter ce patient spécifique, sans possibilité d'erreur ou de pénurie. Les exigences de la chaîne d'approvisionnement pour les deux branches de produits partagent des caractéristiques spécifiques et se distinguent des produits traditionnels.

*** Ce document utilise la classification des MTI de l'Agence européenne des médicaments [23]. Les abréviations suivantes sont utilisées tout au long du document : thérapies cellulaires (TC) ; thérapies géniques (TG) et produits issus de l'ingénierie tissulaire (TEP). Le document traite essentiellement des TC et des TG, les TEP n'étant abordés que par souci d'exhaustivité.

(A)



(B)



Figure 1. MTI, une catégorie de médicaments qui nécessitent des considérations spécifiques. (a) Paradigme de l'approvisionnement des patients : les différences entre l'approvisionnement en produits traditionnels et l'approvisionnement en MTI du point de vue de la population des patients (modifié à partir de Oh [25]). (b) Les MTI sont divisés en trois types principaux : les thérapies cellulaires (TC), les thérapies géniques (TG) et les produits issus de l'ingénierie tissulaire (TEP). Sur la base du modèle de production, chaque type peut être subdivisé en (1) production sur stock (MTS) et en (2) fabrication à la commande (MTO). **MTS** : La TC allogénique est une source unique de cellules (donneur) pour traiter de nombreux patients. Il existe des cas où les cellules du donneur sont spécifiques à un patient (scénario du donneur compatible). Les produits de TG *in vivo* sont administrés aux patients pour le traitement d'une maladie génétique. Les TEP allogéniques peuvent être utilisés pour traiter de nombreux patients, par ex. un substitut dermique dérivé de fibroblastes. **MTO** : les produits de TC autologues sont fabriqués lorsque les propres cellules d'un patient sont prélevées et génétiquement modifiées *ex vivo*, puis réinjectées au patient pour le traitement. Les produits de TG *in vivo* sont fabriqués pour un patient individuel, sur la base d'un génome individuel pour le traitement de l'affection dont il souffre. Les TEP autologues sont préparés à partir des propres tissus du patient, par exemple pour réparer des défauts cartilagineux.

Considérations relatives à la taille des petits lots et à la rareté des produits

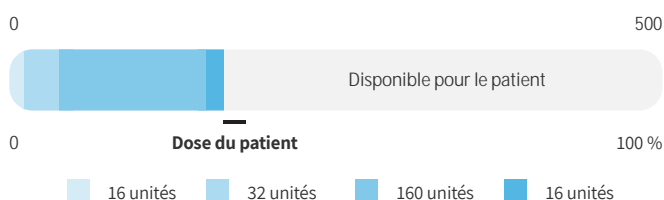
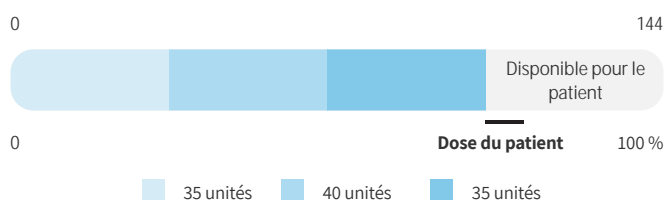
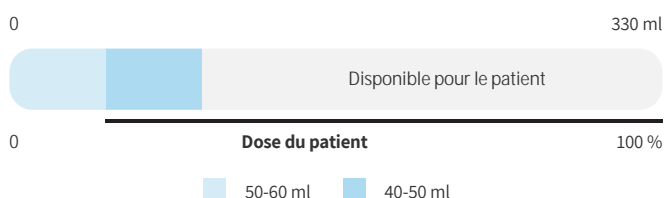
Bien que la taille des lots puisse varier, en général, les tailles des lots de MTI sont nettement plus petits que ceux des produits traditionnels (**Figure 2**).

- La plupart des produits de MTS sont destinés à des problèmes génétiques rares, nécessitant la fabrication annuelle de quelques lots pour une petite population de patients. Ce petit volume de produits nécessite une distribution mondiale pour le traitement des patients ; un seul lot peut être importé dans plusieurs pays.
- Même avec une production plus fréquente, la capacité de fabrication des MTI est plus faible, ce qui entraîne des tailles de lots plus petites par rapport aux produits traditionnels. Avec une taille de lot plus petite et une exigence d'échantillonnage de lot fixe (par exemple, les tests de libération, la stabilité, les échantillons de référence et de rétention), la quantité de produit disponible pour les patients est moindre.
 - Pour les produits de MTS allogéniques (scénario de donneur compatible) et les produits autologues de MTO, le matériel de départ est prélevé sur un donneur ou un patient. Le matériel du patient est très rare et précieux ; sa taille est très variable en fonction de l'état de santé du patient (les cellules *ex vivo* sont limitées dans leur capacité d'expansion ou ont un faible « rendement patient » dû aux exigences de dosage). Il est nécessaire d'évaluer chaque exigence d'échantillonnage afin de maximiser le produit disponible et le traitement du patient.
 - Un lot de produit de MTO est fabriqué pour un seul patient. La quantité de produit disponible est limitée, surtout dans le cas d'un programme de dosage multiple.
- De nombreux produits de MTS nécessitent un conditionnement individuel déterminé par le poids du patient (kits patient). Les contraintes du produit conduisent à combiner plus d'un lot dans les kits patient (par exemple, un kit patient peut être composé de deux lots distincts pour obtenir la dose thérapeutique nécessaire en fonction du poids du patient) (**Figure 3**).
- La fabrication traditionnelle de produits a un rendement plus élevé par lot, ce qui a moins d'impact sur la quantité d'unités consommées pour les tests à l'importation. Compte tenu de la petite taille des lots de MTI, ces quantités unitaires consommeraient un pourcentage disproportionné d'un lot (**Figure 2**).

Le temps est un facteur clé

Le temps est un facteur clé pour la production, la distribution et l'administration des MTI. La forme thérapeutique des MTI nécessite des conditions de conservation spécifiques et souvent une administration peu de temps après sa fabrication. La chaîne d'approvisionnement est mise en place et contrôlée pour livrer rapidement les produits aux patients. Ces exigences entraînent la nécessité d'un processus d'importation rationalisé, efficace et fiable.

- **Durée de conservation** : Les MTI doivent généralement être conservés à très basses températures (par ex., -70 °C ou dans la phase vapeur de l'azote liquide) pour maintenir leur durée de vie. Si la cryoconservation et, par conséquent, la conservation à très basses températures ne sont pas possibles, la durée de conservation peut être trop courte pour les tests à l'importation (par ex., Alofisel : durée de conservation de 72 heures à 15-25 °C [27]), c'est-à-dire les expéditions vers les laboratoires d'essais locaux, l'exécution des essais, la logistique des données. Le processus de test réduit la durée de conservation restante du produit et peut avoir un impact sur l'approvisionnement et la disponibilité pour les patients.
- **Durée de livraison** : Pour les MTI de MTO, la durée de livraison totale est un aspect important du processus de production et de traitement et est capitale pour l'ensemble du processus. La fabrication ne peut commencer qu'une fois que les échantillons du patient (par ex., le sang, les tissus) sont collectés, le patient attendant ensuite que le produit soit disponible. Pendant le « temps d'attente » (par ex., de veine à veine, environ 3 à 5 semaines), l'état de santé du patient peut se dégrader et le patient peut ne plus être en mesure de bénéficier du traitement ou même de le recevoir. Il est important d'établir une durée de livraison cohérente et fiable afin de gérer cette incertitude et de réduire au minimum la possibilité que le patient ne soit plus éligible au traitement.

(A) Produit biologique traditionnel - lot de 50 000 unités**(B) TG de MTS - lot de 500 unités****(C) TG de MTO - lot de 144 unités****(D) TC de MTO - lot de 330 ml**

	(A) Produit traditionnel	(B) TG de MTS	(C) TG de MTO	(D) TC de MTO
Taille de lot	50 000 unités - 100 %	500 unités - 100 %	144 unités - 100 %	330-404 ml (variable) - 100 %
(1) Test de libération	80 unités - 0,16 %	16 unités - 3,2 %	35 unités - 24 %	50-60 ml ^c - 18 %
(2) Référence/Rétention	160 unités - 0,32 %	32 unités - 6,4 %	40 unités - 28 %	
(3) Programme de stabilité^A	600 unités - 1,2 %	160 unités - 32 %	Sans objet	Sans objet
(4) Essais dans le pays^B	80 unités - 0,16 %	16 unités - 3,2 %	35 unités - 24 %	40-50 ml ^c - 15 %
Unités restantes	49 080 unités - 98 %	276 unités - 55 %	34 unités - 24 %	210-284 ml (67-70 %)
Nombre maximum de patients traités	16 360 ^D	9,2 ^E	1	1

^A Echantillonnage pour une étude de stabilité en cours (exigence annuelle, pas de routine) ^B Chaque nouvel essai supplémentaire nécessite le même nombre d'unités utilisées

^C Dans cet exemple, le volume de l'échantillon QC doit être connu et aliquoté avant le remplissage du médicament ; l'échantillonnage à partir des poches de médicament n'est pas possible. La taille du lot est variable (2 à 4 poches selon le volume de départ). ^D Supposons que le patient pèse 80 kg (3 unités par patient) ^E Supposons que le patient pédiatrique pèse 30 kg (30 unités dans le kit patient).

Figure 2. La taille des lots des MTI est plus petite que celle des produits traditionnels. Cette figure présente des exemples de tailles de lots standard pour chaque catégorie de produits. **(a)** Par rapport aux produits traditionnels, tels que les lots d'anticorps monoclonaux, la plupart des MTI ont des tailles de lots plus petites. **(b)** Thérapie génique de MTS ; dans cet exemple, le lot compte 500 unités et les exigences d'échantillonnage sont fixes. Il y a donc moins de produit disponible pour les patients. **(c)** Thérapie génique de fabrication à la commande (TG MTO) : la fabrication est destinée à un seul individu, l'échelle est plus petite (dans cet exemple, 144 unités). Une taille de lot plus petite avec des exigences d'échantillonnage fixes entraîne une disponibilité très limitée du lot pour le patient. Le lot n'est fabriqué qu'une seule fois et chaque unité est essentielle au traitement du patient. **(d)** Les lots de thérapie cellulaire de fabrication à la commande (TC MTO) sont très variables et dépendent de la santé du patient et de la capacité des cellules à se développer. Les tests à l'importation ne sont pas possibles pour une thérapie individualisée.

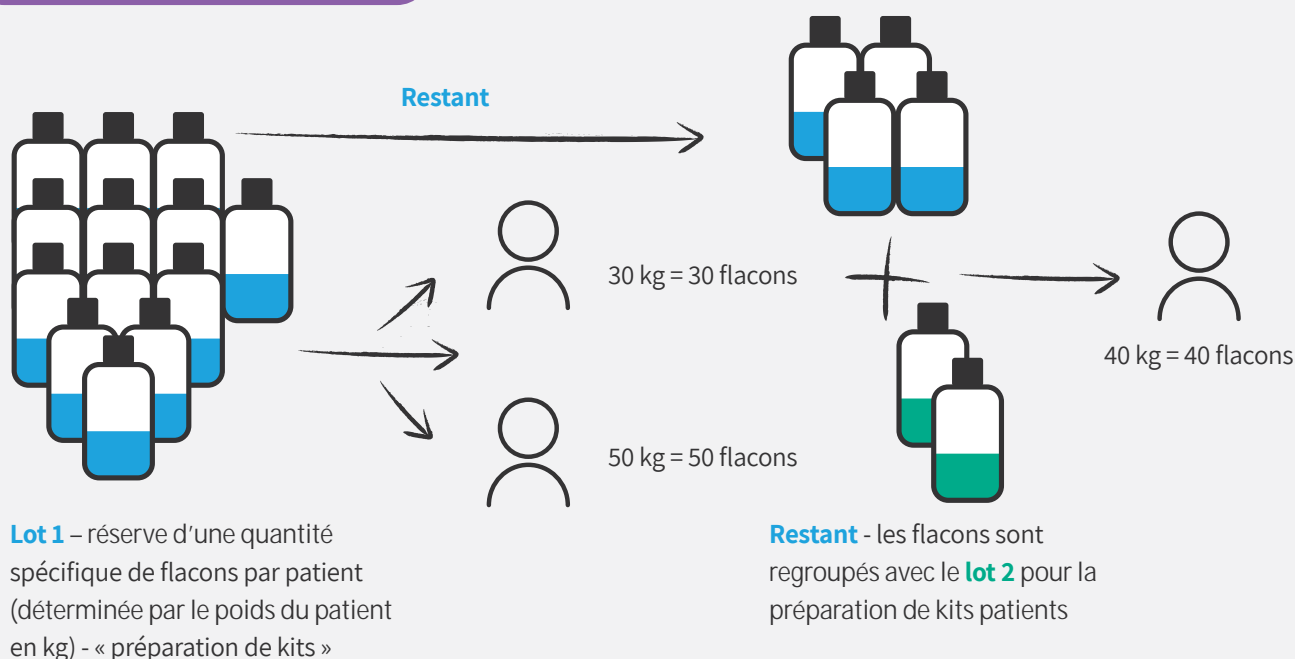


Figure 3. Les produits MTS peuvent nécessiter une préparation de kits. Les kits patients sont définis par le poids du patient. Les unités restantes du lot 1 doivent être combinées au lot 2 pour fournir une quantité suffisante de produit en vue du traitement du patient.

Transport, distribution et conservation

Les MTI peuvent être fabriqués pour des patients individuels et/ou nécessiter une préparation de kits (voir la **Figure 3**). Pour garantir des délais courts et une distribution spécifique au patient, il est nécessaire d'adopter un modèle de distribution différent de celui des produits traditionnels (**Figure 4**).

- Dans la plupart des cas, la distribution des MTI ne se fera pas à partir d'un centre de distribution national, mais directement du site de fabrication au centre de traitement, sans passer par les canaux de distribution normaux. Les patients bénéficient d'une chaîne de distribution directe beaucoup plus courte, sous la surveillance totale du fabricant/titulaire de la licence. En outre, les systèmes d'information « de l'ordre au paiement » sont entièrement conçus et spécifiques aux MTI, éliminant ainsi le risque de contrefaçon/fraude.
- La stabilité des MTI nécessite souvent une conservation à l'état congelé à très basse température, ce qui exige de l'organisme destinataire (par exemple, l'entrepôt des douanes, le laboratoire gouvernemental) qu'il dispose de procédures de réception et de conservation adéquates ainsi que des infrastructures appropriées.
- Attribution de lots à plusieurs pays. Compte tenu du nombre relativement faible de patients pouvant être traités avec ces produits, il peut être difficile de prévoir avec précision la demande du pays/de la région pour le produit. Un lot peut être envoyé dans de nombreux pays ou peut même devoir être réaffecté d'un pays à l'autre. En conséquence, un lot peut nécessiter plusieurs tests, ce qui réduit encore la quantité disponible pour traiter les patients.
- Les produits à courte durée de conservation et à court délai de livraison doivent être livrés directement à un centre de traitement, sous un contrôle rigoureux de la logistique de la chaîne d'approvisionnement. Les tests à l'importation nécessiteraient des interventions supplémentaires, car les échantillons doivent être prélevés dans des unités d'expédition entières. Cela présente le risque d'excursions de température (par exemple, décongélation partielle) qui peuvent avoir un impact sur la qualité du produit et, par conséquent, entraîner son rejet. Le réapprovisionnement du produit n'est pas facilement possible (pas de stock de sécurité en cas de limitation du produit et de courte durée de conservation). Une autre solution consisterait à prélever des échantillons secondaires dans le même lot, à les emballer séparément et à les distribuer sur le site d'essai. Les échantillons secondaires ne seraient pas totalement représentatifs du produit importé et réduiraient la disponibilité du produit pour les patients.
- L'échantillonnage destiné aux tests à l'importation n'est pas possible pour les produits MTO ou n'est pas entièrement représentatif pour les kits patient MTS :
 - La chaîne d'approvisionnement des produits autologues MTO commence par l'acquisition d'échantillons de patients (par exemple, sang, tissu, cellules, biopsie de tumeur) et le produit est retourné au patient ;
 - Les kits MTS correspondent au poids d'un patient individuel. Des échantillons secondaires, représentant tous les lots contenus dans le kit patient, seraient nécessaires.

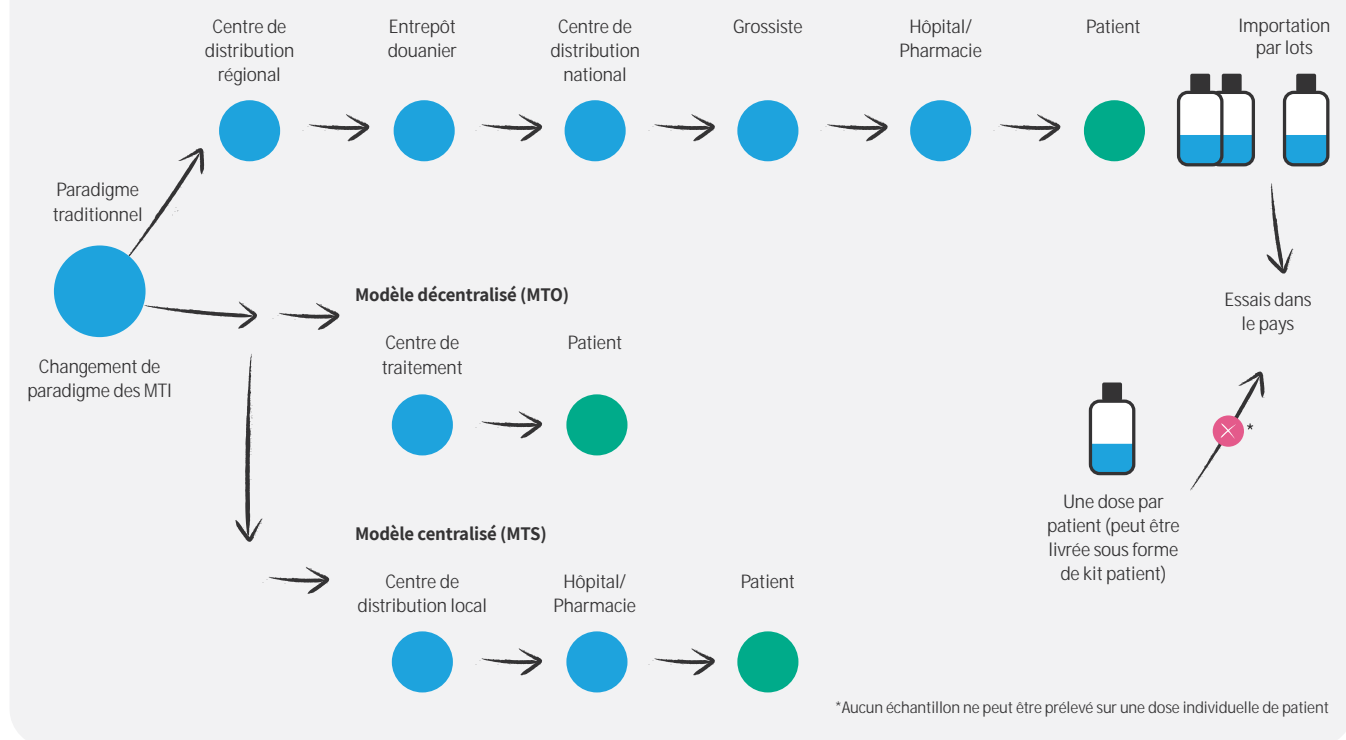


Figure 4. Les MTI ont des exigences différentes en matière de chaîne d’approvisionnement par rapport aux produits traditionnels. Les produits traditionnels suivent un modèle où, dans cet exemple, ils sont d’abord expédiés vers un centre de distribution régional, un entrepôt personnalisé, puis vers un centre de distribution national, un grossiste, et enfin un hôpital ou une pharmacie pour le traitement du patient. Ce processus est suivi pour un lot entier, et des unités individuelles sont échantillonnées pour les tests à l’importation. A l’inverse, les MTI peuvent être spécifiques à un patient, les produits MTS nécessitent une préparation de kits et les produits MTO sont par individu et, en combinaison avec un délai de livraison court, il est nécessaire d’avoir un modèle de distribution différent. Les MTI ne seront pas distribués à partir d’un centre de distribution national, mais à partir d’un centre régional ou international spécialisé, directement vers un centre de traitement, en édulant les canaux de distribution normaux. Aucun échantillon ne pourra être prélevé sur une dose individuelle de patient pour les tests à l’importation ; autrement, des packs d’échantillons séparés seraient nécessaires.

Mise en œuvre et exécution des tests à l’importation

Les MTI nécessitent des technologies analytiques non traditionnelles et peuvent également nécessiter des tests de libération en temps réel, où les tests sont exécutés sur des intermédiaires de processus. En outre, la mise en œuvre de méthodes analytiques nécessite souvent un long délai de mise en place des méthodes.

Méthodes analytiques

- Les méthodes utilisées pour les produits biologiques traditionnels ne sont pas suffisantes et d’autres technologies sont nécessaires (par exemple, la diffusion de la lumière, l’ultracentrifugation analytique, les technologies de séquençage), ce qui exige des instruments et une expertise spécifiques.
- Il existe un risque accru que les méthodes ne donnent pas les mêmes résultats d’un pays à l’autre, si elles ne sont pas accompagnées d’un transfert de technologie analytique approprié ou si des équipements différents sont utilisés, générant ainsi des résultats variables qui doivent être étudiés avant que les patients puissent recevoir un traitement.

Limitations des produits

- L’utilisation du produit doit être réduite au minimum afin de s’assurer qu’une quantité suffisante de produit est disponible pour le traitement des patients. La taille de l’échantillon et la durée du test généralement utilisées pour les produits biologiques traditionnels peuvent ne pas être appropriées pour les MTI (en particulier les produits MTO).
- Les limitations du produit peuvent entraîner un écart par rapport aux exigences de la taille d’échantillon de la pharmacopée ou l’établissement de nouvelles méthodes pour les remplacer (par exemple, les méthodes rapides en microbiologie).

Test du produit intermédiaire

- Les tests ne sont pas tous réalisés au niveau du produit fini, mais à différentes étapes intermédiaires du processus. Par exemple, les tests de CdA peuvent être effectués avant la formulation finale avec le cryoprotecteur et ne peuvent pas être répétés sur le produit distribué.
- Les tests de libération en temps réel (RTRT) au niveau du processus peuvent être appliqués pour raccourcir le délai de livraison, en particulier pour les produits à courte durée de conservation.

Consommation de temps

- Les tests à l'importation nécessitent de longs délais d'établissement des méthodes et une planification rigoureuse de la libération du produit. L'innovation (par exemple, les méthodologies, les instruments) évolue en permanence dans le but d'optimiser davantage le délai de livraison et de permettre un accès plus rapide des patients aux produits. Les tests à l'importation constituent une entrave aux avancées de l'innovation et retardent inutilement le traitement des patients.
- Les données réelles montrent que l'établissement de la méthode et les essais dans le pays des produits traditionnels nécessitent beaucoup de temps et peuvent retarder l'évaluation du patient [12,13]. Ce problème devrait être amplifié par la nature particulière des méthodes de MTI.

Le tableau 2 résume les spécificités des MTI affectant la faisabilité des tests à l'importation abordées dans la présente publication.

Rareté du produit

La taille restreinte des lots limite la disponibilité du produit pour les patients. Il existe un impact direct sur l'approvisionnement si les produits MTS nécessitent des tests à l'importation ; une partie disproportionnée du lot est utilisée pour les tests. La fabrication de produits MTO n'est pas réalisable avec des tests à l'importation ; l'accent doit être mis sur le traitement des patients et tout échantillonnage doit être limité au processus de fabrication.

Considérations liées aux délais

La prise en compte du fait que les MTI peuvent avoir une courte durée de conservation, combinée au temps requis pour les tests à l'importation, réduit la possibilité de traitement du patient. Les tests à l'importation entraîneront des retards dans l'approvisionnement des patients, avec un impact encore plus important si le matériel du patient est utilisé comme matériel de départ (produits MTO) et que les patients attendent leur traitement de manière impérative. Les efforts visant à raccourcir les délais doivent rester concentrés sur la fabrication et le retour aux patients, car le retard causé par les tests à l'importation peut rendre le traitement du patient impossible en raison de l'évolution de la maladie.

Transport, distribution et conservation

La chaîne d'approvisionnement des MTI est établie pour réduire au minimum les risques liés aux produits (excursions de température) et les interventions (interruptions de la chaîne d'approvisionnement). Les tests à l'importation nécessiteraient des mouvements de produits supplémentaires, présentant des risques pour l'approvisionnement des patients.

Mise en œuvre et exécution des tests à l'importation

Les MTI peuvent nécessiter des technologies analytiques non traditionnelles ainsi que des tests de libération en temps réel, où les tests sont exécutés sur des intermédiaires clés. Les tests et la mise en œuvre prolongée de différentes technologies sur les sites internationaux retarderont l'accès des patients aux traitements.

La stratégie de contrôle de bout en bout compense le besoin de tests à l'importation

Lorsqu'une entreprise a démontré son application de contrôles appropriés aux processus de fabrication et de distribution (par exemple, au moyen de certificats émanant d'ARN compétentes), des tests à l'importation supplémentaires ne sont pas justifiés.

Tests à l'importation de produits pharmaceutiques traditionnels

Les tests à l'importation de petites molécules, de produits biologiques/biotechnologiques et de vaccins au niveau national sont peu susceptibles d'améliorer la protection de la santé publique, peuvent retarder la libération des lots et donc l'accès à ces produits, et alourdissent inutilement le système de santé publique et l'industrie pharmaceutique mondiale [12]. De plus, les tests à l'importation ne permettent pas de détecter les produits contrefaits ou de moindre qualité, ni de réduire les risques supplémentaires liés aux canaux de distribution locaux, car les tests sont effectués au point d'entrée dans un pays. Les tests de surveillance post-commercialisation sont mieux adaptés pour contrôler la qualité des médicaments au plus près du patient, en répondant à des préoccupations très pertinentes : les contrefaçons et les interruptions d'approvisionnement [14,28].

Les MTI sont étroitement contrôlés et suivis tout au long de la chaîne d'approvisionnement aussi bien, voire mieux, que les produits traditionnels.

L'industrie et les ARN ont mis en place des processus et des systèmes de contrôle qualité, y compris des pratiques d'inspection [13,22]. La qualité du produit est confirmée sur le site de fabrication et documentée dans le certificat d'analyse et/ou le certificat de conformité. Les fabricants garantissent l'application des BPF grâce à des systèmes de gestion de la qualité (QMS) appropriés et sont régulièrement contrôlés par les services d'inspection des ARN compétentes qui utilisent des programmes d'inspection largement harmonisés.

Les QMS modernes ont évolué, en passant du simple contrôle qualité du produit fini à un concept de qualité déterminé tout au long du procédé de fabrication des BPF :

- La qualité du produit est déterminée par de nombreux contrôles de fabrication tout au long du procédé de fabrication et pas seulement par le test de libération. La stratégie de contrôle des procédés de fabrication modernes comprend de nombreux paramètres critiques/non critiques du procédé ([non] CPP) et des attributs de qualité critiques/non critiques. La qualité d'un lot ne peut être évaluée sur la base du produit final, mais elle doit prendre en compte l'ensemble du système de contrôle.
- Les tests de libération constituent un système robuste, intégré à l'infrastructure de qualité et à la surveillance réglementaire. La qualité du produit dépend de la validation du procédé, des contrôles du procédé, de l'application de la connaissance du produit à la fabrication (par ex., les principes de qualité par la conception) et du maintien d'une production cohérente d'un lot à l'autre.****

De même, le contrôle est assuré tout au long de la distribution du produit conformément aux BPD :

- Les systèmes et procédés mis en place pour gérer et contrôler la chaîne de possession (CoC) et la chaîne d'identité (CoI) sont conçus avec des contrôles rigoureux : des identifiants uniques, souvent au niveau du patient, garantissent une identification positive tout au long d'une série de transferts dans la chaîne d'approvisionnement. Ce système garantit sans ambiguïté le suivi bidirectionnel des produits spécifiques aux patients. La CoC permet d'assurer une traçabilité de bout en bout jusqu'à l'administration du produit. Les informations relatives au transfert, les conditions de température et de conservation, les actions effectuées, par qui, ainsi que le lieu, la date et l'heure associés à ces actions en sont autant de points de données. Pour les produits thérapeutiques MTO, la chaîne d'approvisionnement commence par la collecte d'échantillons de patients (par ex., sang, tissus, cellules, biopsie de tumeur), d'où la nécessité d'un contact étroit avec l'hôpital ou la clinique.

Le cadre réglementaire mondial a considérablement évolué ces dernières années. L'intégrité des envois peut être contrôlée et vérifiée de manière adéquate dès leur réception, ce qui donne l'assurance que la qualité du produit n'a pas été compromise. Avec cette surveillance en place, les patients peuvent recevoir des médicaments en temps réel, et les tests répétés sont considérés comme redondants, car ils n'apportent aucune garantie supplémentaire sur la qualité ou l'identité du produit. Une évaluation des risques démontrant le contrôle qualité du produit tout au long de la chaîne d'approvisionnement corrobore cette conclusion [29].

Garbe *et al.* [12] corroborent ce point de vue en se basant sur des données réelles recueillies auprès de multinationales pharmaceutiques. Plus précisément, l'efficacité et la durée des tests à l'importation ont été analysées. Un taux de rejet des lots de 0,005 % a été constaté (= 18 616 lots ont été retestés et 1 lot a été rejeté). La durée maximale des tests a été de 22 semaines. Ces chiffres montrent que les tests à l'importation n'apportent pas d'avantages significatifs à la qualité ou à l'innocuité des médicaments et que les tests peuvent entraîner un retard important dans la fourniture du produit et une perte significative de la durée de vie restante du produit.

Conscients de la valeur des contrôles successifs sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement, plusieurs gouvernements, dont ceux de l'Australie [15], du Brésil [16], de la Chine [17,18], du Kazakhstan [19], du Mexique [20], de la Fédération de Russie [21], des Etats-Unis [22] et de l'Ukraine [22] ont éliminé ou réduit les tests redondants.

**** Il est reconnu que la robustesse et la compréhension de certains procédés de fabrication de MTI sont encore limitées et que les MTI ne sont généralement pas considérés comme « bien caractérisés ». Même si les procédés de fabrication des MTI ont tendance à présenter une plus grande variabilité par rapport aux procédés de fabrication des produits traditionnels, la qualité du produit est contrôlée et déterminée tout au long du procédé de fabrication validé conformément aux BPF.

Tests d'homologation — Autres points à prendre en considération

Les tests d'homologation et les tests à l'importation sont largement comparables, les deux étant effectués lors de l'importation du produit. Les justifications présentées s'appliquent de la même manière aux tests d'homologation. Pour les tests d'homologation, toujours requis dans environ 70 pays pour les produits traditionnels [13], il existe d'autres points à prendre en considération, à savoir :

La rareté du produit

- Pour soutenir les campagnes nationales de tests d'homologation, une partie disproportionnée des lots de MTI sera consommée, surtout si des échantillons de réserve sont nécessaires. En outre, certains pays exigent les tests de plusieurs lots. Lorsque la taille de lot de MTI (par exemple, les produits MTO) est petite, plusieurs lots de substances médicamenteuses et de produits médicamenteux doivent donc être produits et dédiés pour se conformer à toutes les exigences des tests d'homologation.
- L'expérience des produits traditionnels montre que les quantités d'essais requises varient de 2 à 100 échantillons pour les autorisations de mise sur le marché, de 2 à 50 pour les renouvellements, et de 3 à 50 pour les changements post-approbation [13]. Pour changer, certains pays peuvent exiger la même quantité d'échantillons quelle que soit la classification du changement (classification mineure ou majeure).

Considérations liées aux délais

- Les données réelles montrent que le temps nécessaire à la mise en œuvre des méthodes d'essai et à l'exécution des tests d'homologation pour les produits pharmaceutiques traditionnels peut prendre jusqu'à 12 mois [13]. Pour les MTI, des délais encore plus longs, allant jusqu'à 18 mois, ont été rapportés. Dans certains cas, les tests ne sont pas du tout possibles en raison des limitations d'instruments.
- Les délais de fabrication et d'importation des échantillons jusqu'aux autorités réglementaires peuvent varier selon les processus réglementaires. Pour les produits traditionnels, ce délai peut aller de 60 à 180 jours pour les autorisations de mise sur le marché et de 60 à 365 jours pour les changements post-approbation majeurs et mineurs. Ces délais de fourniture d'échantillons aux autorités ont un impact direct sur les délais d'approbation des nouveaux médicaments ainsi que sur les changements post-approbation [13].

Dans l'ensemble, les tests d'homologation diminuent l'offre de produits, à partir d'une taille de lot déjà réduite, et prolongent inutilement l'accès des patients aux nouveaux médicaments sans apporter de valeur ajoutée lorsqu'un produit est certifié par une ARN compétente.

Les MTI utilisés dans les essais cliniques nécessitent une approche adaptée au stade de développement

Le PIC/S [30] et l'UE [4] sont fortement favorables à une approche adaptée au stade de développement et basée sur le risque pour les MTI utilisés dans les essais cliniques, reconnaissant qu'il n'est pas toujours possible d'effectuer tous les tests spécifiés ou d'utiliser la taille d'échantillon habituelle. Il peut arriver que les échantillons disponibles soient limités, par exemple, dans le cas de produits autologues, de produits allogéniques dans un scénario de donneur compatible, de produits pour des maladies très rares et de produits destinés à être utilisés dans un premier essai clinique sur l'homme ou de phase II avec une production à petite échelle. Par conséquent, une stratégie modifiée de test et de conservation des échantillons peut être élaborée et documentée.

Les tests à l'importation des MTI expérimentaux importés de pays tiers ne sont pas obligatoires pour les raisons indiquées ci-dessus (comme appliqué, par exemple, dans l'UE [31]). L'importateur doit s'assurer que la qualité du lot est conforme aux termes de l'autorisation de l'essai clinique et qu'il a été fabriqué selon des normes de qualité au moins équivalentes aux exigences des BPF du pays importateur. A cette fin, la délivrance d'une certification de BPF du site de développement, de fabrication ou d'essai par l'ARN du pays tiers n'est pas requise (les certificats de BPF ne sont pas toujours disponibles).

En outre, les systèmes et les processus visant à gérer et à contrôler rigoureusement le CoC et la Col sont pleinement appliqués pendant le développement et permettent une traçabilité de bout en bout jusqu'à l'administration du produit. Par conséquent, il est justifié de s'appuyer sur des essais réalisés conformément aux BPF dans le pays tiers.

RÉFÉRENCES

- [1] OMS (2019) Document d'orientation sur l'évaluation et la désignation publique des autorités réglementaires nationales en tant qu'autorités reconnues par l'OMS. Document de travail QAS/19.808.
- [2] OMS (2014) Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques, série de rapports techniques, N° 986, annexe 5.
- [3] OMS : liste de pays disposant d'autorités réglementaires strictes (ARS). www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs.
- [4] Commission européenne : EudraLex, Volume 4, [Good Manufacturing Practice: Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products](#). Nov 2017.
- [5] EFPIA (2017) White paper on reliance and expedited registration pathways in emerging markets : www.efpia.eu/media/412592/white-paper-on-reliance-and-expedited-registration-pathways-in-emerging-markets-2.pdf
- [6] Goñi, Mercè Caturla (2016) Accelerating regulatory approvals through the World Health Organization collaborative registration procedures. *Pharmaceuticals Policy and Law* 18 (1-4):109–120.
- [7] OMS (2016) Regulatory collaboration. Collaboration, not competition: developing new reliance models. *WHO Drug Information* 30(4). www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO-DI_30-4_RegCollaboration.pdf
- [8] IFPMA Position on Convergence of Good Manufacturing practice (GMP) standards and Related Inspections. Prise de position, 9 juin 2017. www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-position-on-convergence-of-good-manufacturing-practice-gmp-standards-and-related-inspections
- [9] Comité d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (2018), Série de rapports techniques N° 1010, Annexe 3, Considerations for requesting analysis of medicines samples. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272452/9789241210195-eng.pdf>
- [10] Comité d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (2021) Série de rapports techniques N° 1033, Annexe 10, Good Reliance Practices in Regulatory Decision Making: High-Level Principles and Recommendations. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>
- [11] IFPMA: Position on the Use of a Certificate of Pharmaceutical Product (CPP). Prise de position. 17 août 2018. www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/05/PPP-Position-paper_17Aug_vF.pdf
- [12] J. Garbe, K. Ennis, G. Furer, M. Jacobs, S. Roenninger (2015) Import Testing of Pharmaceutical Products Has Limited Safety Benefits and Can Add Risk to Patients. *Pharm. Tech. Eur.* 27(8):s6-s20. <http://images2.advanstar.com/pixelmags/pharma-tech-eu/pdf/2015-08-sp.pdf>
- [13] IFPMA: Best Practices for In-Country Testing and Sample Management. Prise de position, 22 octobre 2020. www.ifpma.org/resource-centre/position-paper-best-practices-for-in-country-testing-and-sample-management
- [14] J. Garbe, M. Jacobs, S. Roenninger (2017) Import Testing: An Outdated Practice? Opportunities for Improved Access to Safe and Efficient Medicines. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 51(5): 620-624. <http://journals.sagepub.com/eprint/TPEbPthrZhJiiMZlvNKq/full>
- [15] Australie : Testing of biological medicines. Version 2.0, Juillet 2019 (marqué comme document historique). www.tga.gov.au/sites/default/files/testing-biological-medicines.pdf
- [16] Brésil : Resolution RDC No. 234, 17 août 2005.
- [17] Chine : Opinions on Deepening the Reform of the Review and Approval System and Encouraging the Innovation of Drugs and Medical Devices, 2017. www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm
- [18] Chine : NMPA Announcement on matters related to customs clearance and import testing of imported chemical drugs, 2018. www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/ypqgtgg/20180426144301235.html
- [19] Kazakhstan : Ordre n° ҚР ДСМ-282/2020 « On Approval of the Rules for Assessing the Quality of Medicines and Medical Devices registered in the Republic of Kazakhstan », 20 décembre 2020.
- [20] Mexique : NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, 2015.
- [21] Fédération de Russie : législation fédérale N 449-FZ « On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the entry into civil circulation of medicines for medical use », 28 novembre 2018
- [22] IFPMA: Appropriate Control Strategies Eliminate the Need for Redundant Testing of Pharmaceutical Products. Prise de position, 29 février 2016. www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/04/IFPMA-Position-Paper-on-Redundant-Testing.pdf

- [23] EMA: Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010. rév. 1. Committee for Advanced Therapies (CAT). 21 mai 2015.
- [24] EMA: Orphan designation: Overview. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview
- [25] M. Schlander, S. Garattini, P. Kolominsky-Rabas, E. Nord, U. Persson, M. Postma, J. Richardson, S. Simoens, O. de Solà-Morales, K. Tolley, M. Toumi (2016). Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement, J Mark Access Health Policy. 4(1): 33039. www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jmahp.v4.33039
- [26] Steven Oh: Facilitating Expedited Development of Advanced Therapy Products. Présentation à la conférence CASSS Cell & Gene Therapy Products en 2019. https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cell&gene_therapy/cgtp_slides/2019_cmcs_oh_steven_slides.pdf
- [27] EMA: European Public Assessment Report - Product Information Alofisel. Date de dernière mise à jour : 4 janvier 2021. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel
- [28] J. Garbe, S. Roenninger (2015) The Value of Import Testing versus Surveillance Testing, Infographic. PDA Letter, LI(8):34. www.ifpma.org/resource-centre/the-value-of-import-testing-vs-surveillance-testing
- [29] S. Roenninger, J. Garbe (2016) Import Testing Turned into an Unnecessary Limitation of Patient Access to Medicines as Risks are Managed Effectively. International Pharmaceuticals Policy and Law. 18 (1-4):141-156. www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/11/13.-Import-Testing.pdf
- [30] PIC/S: Annex 2A - Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use. Mai 2021.
- [31] Directive 2003/94/CE de la Commission établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain, Art 11 §2. 8 octobre 2003