



# Position Paper on SoHO Regulation

## Point de vue de PPTA sur la proposition de la Commission européenne d'un règlement de l'UE sur les normes de qualité et de sécurité pour les substances d'origine humaine destinées à une application humaine (règlement SoHO)

PPTA se réjouit de la proposition de la Commission européenne d'un règlement sur les SoHO (Substances of Human Origin [substances d'origine humaine]) et considère, qu'il s'agit d'une excellente opportunité d'améliorer l'accès aux médicaments dérivés du plasma (MDP) essentiels et de haute qualité pour les patients, en mettant la priorité sur leur santé et leur sécurité ainsi que celles des donneurs de plasma.

Les MDP fabriqués à partir de dons de plasma humain sont essentiels pour environ 300 000 patients à travers l'UE, qui comptent sur ces traitements chaque jour pour prendre en charge diverses maladies rares, chroniques et qui mettent en jeu le pronostic vital.<sup>1</sup> Sans ces traitements, de nombreux patients auraient une qualité de vie considérablement diminuée, et certains pourraient ne pas survivre.

Dans de nombreux cas, les MDP représentent la seule option de traitement concernant ces maladies rares. Des nouvelles indications, des améliorations des techniques de diagnostic, un meilleur accès au traitement dans d'autres régions d'Europe ainsi que l'utilisation croissante en matière d'immunodéficience secondaire chimio-induite, contribuent aux besoins cliniques croissants en MDP.

Considérant que l'Europe dépend actuellement des Etats-Unis pour près de 40% du plasma dont elle a besoin pour la fabrication des médicaments dérivés du plasma destinés à soigner ses citoyens, il est essentiel que le nouveau cadre juridique soit adapté à l'objectif visé pour contribuer à accroître la collecte de plasma nécessaire à l'Europe.

# 300 000

patients dans l'UE comptent sur les traitements à base de protéines plasmatiques pour sauver leur vie

## Seule option de traitement

pour de nombreuses maladies rares

### 1. Assurer la santé et la sécurité des donneurs de plasma

La sécurité sanitaire des donneurs de plasma est d'une importance capitale pour l'industrie du plasma. Par conséquent, PPTA accueille et soutient les mesures et les normes qui protègent la santé et la sécurité de ces donneurs.

L'engagement bien établi de PPTA en faveur de la santé des donneurs a été et continue d'être démontré par la mise en œuvre du Programme International de Qualité du Plasma (IQPP), un programme de normes industrielles sur la base du volontariat, qui veille à la sécurité des produits dérivés du plasma (MDP) ; les standards IQPP sont encore plus stricts que la réglementation actuellement en vigueur. En particulier, l'une de ces normes IQPP évalue les événements indésirables chez les donneurs (EID) de plasma : « Norme IQPP pour l'enregistrement des événements indésirables chez les donneurs – « PlasmaVigilance »<sup>2</sup> ». Depuis 2016, elle fournit un ensemble commun de définitions pour évaluer et surveiller les EID sur l'ensemble de l'industrie du plasma.

#### Garantir l'harmonisation de l'évaluation des événements indésirables chez les donneurs au sein de l'UE

Compte tenu de l'expertise de l'industrie du plasma dans la surveillance et l'évaluation des EID de plasma, tout nouveau système doit être rationalisé dans l'UE (recueil de données, rapports, évaluation) pour permettre une harmonisation, et doit tenir compte des spécificités de la plasmaphérèse<sup>3</sup>. Il est important de distinguer les exigences

<sup>1</sup> Dans les pays de l'UE, un nombre croissant de patients sont diagnostiqués chaque année comme atteints de troubles liés aux protéines plasmatiques engageant leur pronostic vital, tels que les immunodéficiences, les neuropathies périphériques à médiation immunitaire, les angiodèmes héréditaires, les déficits en alpha-1-antitrypsine, les hémophilies et autres troubles hémostatiques.

<sup>2</sup> PPTA : norme IQPP pour l'enregistrement des événements indésirables chez les donneurs, version 2, avril 2018 : [https://www.pptaglobal.org/images/IQPP/Standards\\_Revisions/2018/IQPP\\_DAERS\\_V2.pdf](https://www.pptaglobal.org/images/IQPP/Standards_Revisions/2018/IQPP_DAERS_V2.pdf)

<sup>3</sup> Avec la plasmaphérèse, aucun prétraitement n'est nécessaire. L'intervention médicale (c.-à-d. la plhébétomie) est identique au don de sang, cependant, la plasmaphérèse est une technologie de laboratoire extracorporelle. Les cellules sanguines du donneur sont ensuite restituées dans l'organisme. Ce n'est pas le cas pour les donneurs de sang. En outre, le temps nécessaire aux



# Position Paper on SoHO Regulation

de santé des donneurs applicables aux donneurs de plasma (qui font un don par plasmaphérèse) des exigences de santé applicables aux donneurs de sang et d'autres composants du sang. Il existe également différents types d'aphérèse<sup>4</sup>, qui nécessitent différentes méthodes de prise en charge du donneur (et de la santé du donneur).

## Le don de plasma est sûr

PPTA est préoccupée par les déclarations mentionnant que le don de plasma est « considéré comme impliquant un risque significatif », car elles peuvent induire en erreur, malgré les données scientifiques prouvant que le risque d'événements indésirables chez les donneurs (EID) pour le don de plasma est faible et similaire au risque pour le don de sang. Une étude récente portant sur plus de 12 millions de dons de plasma, représentant l'une des plus grandes études menées chez les donneurs de plasma à ce jour, a montré que les événements indésirables liés au don de plasma sont très rares (environ 16 événements pour 10 000 dons), et que la plupart d'entre eux sont légers : 90 % correspondent à de l'hypotension ou des ecchymoses au point d'injection. Ils représentent un faible risque pour les donneurs et sont similaires aux EID lors du don de sang total.<sup>5</sup> Des résultats comparables ont été identifiés dans de nombreuses autres études scientifiques.<sup>6,7,8,9</sup>



**Sans danger pour  
les donneurs**

**Seulement 0,16 % des donneurs  
de plasma présentent des  
événements indésirables, un  
risque faible et similaire pour les  
donneurs de sang.**

## 2. Augmenter la collecte de plasma dans l'UE

### Différenciation entre plasma et sang

PPTA accueille favorablement la différenciation du plasma des composants sanguins pour la transfusion, y incluant de nouvelles définitions. La reconnaissance de ces différences jette les bases des politiques visant à soutenir la disponibilité accrue du plasma en Europe, telles que des critères d'exclusions différents pour les donneurs de plasma.

### Compenser les donneurs de plasma en utilisant une compensation financière à taux fixe couvrant les dépenses et les désagréments liés au don de plasma

PPTA salue la clarification selon laquelle la compensation des donneurs par une « indemnité forfaitaire » (« fixed rate allowance »), dont les États membres fixent les conditions d'application- ainsi que le plafond de cette compensation- est compatible avec le principe du « don volontaire non rémunéré ». PPTA estime toutefois qu'il serait plus approprié de conserver dans le Règlement SoHO la formulation de la Directive de l'UE sur les tissus et les cellules 2004/23 (l'article 12.1), qui précise que « les donneurs peuvent recevoir une indemnisation qui est rigoureusement limitée à la couverture des dépenses et désagréments liés au don ». Cette formulation englobe également l'interprétation du Nuffield Council of Bioethics, selon laquelle la compensation peut couvrir les pertes financières et non financières.<sup>10</sup> Dans ce contexte, le rapport d'évaluation de la Commission européenne des directives sur le sang, les tissus et les cellules note que le degré de désagrément et le temps requis pour les différents

donneurs de plasma pour récupérer et remplacer les protéines plasmatiques extraites est plus court pour les donneurs de plasma que celui nécessaire aux donneurs de sang pour récupérer et remplacer les composants sanguins.

<sup>4</sup> Ils comprennent notamment l'aphérèse des globules rouges, l'aphérèse des plaquettes, l'aphérèse des granulocytes (avec traitement médical au moment de l'aphérèse), l'aphérèse des lymphocytes, l'aphérèse des monocytes, l'aphérèse des cellules souches et la plasmaphérèse.

<sup>5</sup> Schreiber GB, Becker M, Fransen M, Hershman J, Lenart J, Song G, et al. 2021 « Plasmavigilance – Adverse events among U.S. source plasma donors. » *Transfusion* 2941-57.

<sup>6</sup> Gustafson M. Source Plasma Donor Hemovigilance Activities and Results. Disponible sur : [https://www.pptaglobal.org/images/presentations/2017/Gustafson\\_PlasmaVigilance100817.pdf](https://www.pptaglobal.org/images/presentations/2017/Gustafson_PlasmaVigilance100817.pdf) (Étude pilote).

<sup>7</sup> Hartmann J, Ragusa MJ, Burchardt ER, Manukyan Z, Popovsky MA, Leitman SF. Personalized collection of plasma from healthy donors: a randomized controlled trial of a novel technology-enabled nomogram. *Transfusion*. 2021;61:1789–98.

<sup>8</sup> Cho JH, Rajbhandary S, van Buren NL, Fung MK, Al-Ghafry M, Frیده JL, et al. The safety of COVID-19 convalescent plasma donation: a multi-institutional donor hemovigilance study. *Transfusion*. 2021;61(9):2668–76.

<sup>9</sup> Cho JH, Hiskey M. Plasmavigilance: Source plasma joins the call to arms. *Transfusion*. 2021 Oct;61(10):2803-2805. doi : 10.1111/trf.16668. PMID : 34605562.

<sup>10</sup> Conseil Nuffield sur la bioéthique - Corps humains : don pour la médecine et la recherche - [https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Donation\\_full\\_report.pdf](https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Donation_full_report.pdf)



# Position Paper on SoHO Regulation

types de dons peuvent varier considérablement<sup>11</sup>, y compris entre un don de sang et de plasma.

## Assurer une collecte durable de plasma dans l'UE au moyen de programmes de plasmaphérèse spécifiques consacrés

La proposition de règlement de l'UE prévoit que les États membres devront procéder « l'établissement de plans d'urgence SoHO nationaux »,<sup>12</sup> qui comprennent certaines mesures réglementaires et de surveillance à prendre. Cependant, l'étude de la Commission européenne sur le « soutien à l'étude d'impact de la révision de la législation sur le Sang, les Tissus et les Cellules » a confirmé qu'un « système de surveillance et les mesures réglementaires prévues ne seraient pas suffisants pour réduire la dépendance de l'UE au plasma américain ». <sup>13</sup>

La dépendance actuelle de l'UE vis-à-vis du plasma américain est de près de 40 % (soit environ 5 millions de litres).<sup>14</sup> De plus, les données démontrent que les niveaux de collecte de plasma « récupéré » (indirect) à partir de sang total ont diminué au fil du temps en raison de la baisse de la demande de sang et de la mise en œuvre de programmes de gestion personnalisé du capital sanguin du patient.<sup>15,16</sup> PPTA estime donc que l'UE devrait être plus ambitieuse et recommander aux États membres d'établir également des plans nationaux proactifs, répondant à la nécessité de collecter davantage de plasma par plasmaphérèse.<sup>17</sup> Cet appel soutient les objectifs de la stratégie pharmaceutique pour l'Europe, qui visent à réduire la dépendance aux matières premières pour les médicaments essentiels.

La croissance de la collecte de plasma dans l'UE au cours des vingt dernières années a été possible principalement grâce à la contribution du secteur privé afin de répondre au besoin clinique croissant en médicaments dérivés du plasma des patients en Europe.<sup>18</sup>

Actuellement, seulement quatre États membres de l'UE (Allemagne, Autriche, République tchèque et Hongrie) autorisent des modèles de collecte de plasma au sein desquels les secteurs public et privé peuvent opérer ensemble. Ces quatre pays contribuent à hauteur de 44 % (soit environ 4,3 millions de litres en 2020) des volumes de plasma totaux collectés dans l'UE.<sup>19</sup>

La proposition de règlement suggère que les États membres fassent « tous les efforts raisonnables pour promouvoir la participation du public aux activités de dons de SoHO, en particulier pour les SoHO critiques ». Dans ce contexte, il est crucial de combiner les efforts des secteurs public et privé pour augmenter la collecte de plasma en Europe pour répondre aux besoins croissants des patients.

~ 40 %

du plasma nécessaire dans l'UE provient des États-Unis<sup>14</sup>



La croissance de la collecte de plasma dans l'UE provient principalement du secteur privé<sup>18</sup>



44 %

des volumes de plasma totaux collectés dans l'UE proviennent de seulement quatre pays de l'UE<sup>19</sup>.

<sup>11</sup> Document de travail du personnel de la Commission - Évaluation de la législation de l'Union sur le sang, les tissus et les cellules (SWD(2019) EN376 final).

<sup>12</sup> Art. 62.1 : « Les États membres doivent élaborer des plans d'urgence nationaux pour les SoHO, en définissant des mesures à appliquer sans retard injustifié lorsque la situation d'approvisionnement pour les SoHO critiques présente ou est susceptible de présenter un risque grave pour la santé humaine ».

<sup>13</sup> Étude appuyant l'évaluation de l'impact de la révision de la directive 2002/98/CE et de la directive 2004/23/CE - [https://health.ec.europa.eu/publications/study-supporting-impact-assessment-revision-directive-200298ec-and-directive-200423ec\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/study-supporting-impact-assessment-revision-directive-200298ec-and-directive-200423ec_en)

<sup>14</sup> The Marketing Research Bureau, données 2021.

<sup>15</sup> The Marketing Research Bureau, données 2021.

<sup>16</sup> Document de travail du personnel de la Commission - Évaluation de la législation de l'Union sur le sang, les tissus et les cellules (SWD(2019) EN376 final).

<sup>17</sup> La Commission européenne a reconnu dans son rapport d'évaluation que la collecte de plasma par aphérèse (ou plasmaphérèse) est la méthode la plus efficace de collecte de plasma.

<sup>18</sup> The Marketing Research Bureau, données 2021.

<sup>19</sup> The Marketing Research Bureau, données 2021.



# Position Paper on SoHO Regulation

## 3. Optimiser, clarifier et aligner les rôles des organismes d'experts techniques désignés (EDQM, ECDC, EMA, Comité de coordination des SoHO) dans la prise de décisions réglementaires liées au plasma

Impliquer les parties prenantes de l'industrie dans le processus de consultation pour l'élaboration de directives sur la sécurité des dons et la santé des donneurs

PPTA accueille favorablement le nouveau Comité de coordination des SoHO ainsi que le rôle accru du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) et de la Direction européenne de la qualité des médicaments et soins de santé (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) pour fournir des conseils techniques dans le but d'assurer la sécurité des dons et de préserver la santé des donneurs. Toutefois, il convient de clarifier davantage les attributions et les responsabilités individuelles des différents organismes impliqués. Il doit y avoir une délimitation claire de l'autorité et des responsabilités avec le moins de chevauchement possible et la fourniture d'une vision limitée et restreinte de ce qui est applicable au fractionnement du plasma par opposition au sang total/aux composants sanguins pour une transfusion immédiate.

Il est essentiel que toutes les dispositions et lignes directrices qui seront élaborées soient fondées sur les preuves et données scientifiques les plus récentes. Nous sommes impatients de partager notre expertise avec ces organismes en toute transparence, afin de garantir que les dispositions relatives au don de plasma et à la pratique de la plasmaphérèse tiennent compte des différences substantielles, y compris dans les domaines de l'exclusion des donneurs, des tests obligatoires, de la fabrication et de la conservation par rapport au sang total ou aux composants du sang transfusables. PPTA appelle donc à la mise en œuvre des principes d'engagement des parties prenantes par les Organismes d'experts désignés, similaires aux principes d'engagement des parties prenantes de l'EMA<sup>20,21,22</sup>, et à un processus d'examen scientifique rigoureux, tel qu'il est déjà en place à la fois au sein de l'EMA et de la Commission européenne de la pharmacopée de l'EDQM pour la publication de monographies, y compris pour le plasma destiné au fractionnement. Cela garantira un dialogue ouvert et constructif, avec la participation des parties prenantes possédant une expertise et une compréhension pertinentes de la pratique de la plasmaphérèse.

Préciser quelles directives scientifiques doivent être utilisées par les entités des SoHO pour se conformer aux normes techniques de prélèvement et de fabrication du plasma

Le projet de règlement prévoit que les orientations scientifiques établies par l'EDQM et l'ECDC pour les entités des SoHO « devraient être considérées comme un moyen de démontrer la conformité aux normes techniques ». Cependant, le projet de Règlement prévoit également que « les organismes SoHO devraient être autorisés à suivre d'autres lignes directrices, à condition qu'elles atteignent le même niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité ». PPTA souhaite souligner que, bien que le Guide sur le sang de l'EDQM<sup>23</sup> fournisse des paramètres et des normes utiles pour les composants sanguins transfusables, il n'aborde pas actuellement de manière adéquate les différences importantes entre le sang dans sa totalité et les composants sanguins destinés à la transfusion, et le plasma destiné au fractionnement pour les médicaments dérivés du plasma (fabrication). Pour garantir la sécurité réglementaire des entités SoHO et des autres parties prenantes, il est donc nécessaire de clarifier dans quels cas des orientations alternatives aux dispositions de la DEQM et/ou de l'ECDC peuvent être appliquées.

Enfin, PPTA reste engagée dans un dialogue ouvert et constructif avec tous les décideurs politiques et les parties prenantes concernées afin de parvenir à un règlement SoHO de l'UE qui contribuera, par le biais de ses dispositions mises en œuvre de manière appropriée dans toute l'UE, de préserver la santé et la sécurité des donneurs, d'augmenter la collecte de plasma dans l'UE et, au final, d'améliorer l'accès des patients aux médicaments dérivés du plasma essentiels dans l'UE.

<sup>20</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf)

<sup>21</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/framework-interaction-between-european-medicines-agency-industry-stakeholders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/framework-interaction-between-european-medicines-agency-industry-stakeholders_en.pdf)

<sup>22</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-module-2-engagement-stakeholders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-module-2-engagement-stakeholders_en.pdf)

<sup>23</sup> Guide sur le sang de l'EDQM : <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>