

Tous ensemble pour la création d'un plus grand écosystème de dons de plasma en Europe



Améliorer la directive de l'UE sur le sang : pour répondre aux besoins des patients dépendants des médicaments dérivés du plasma et des donneurs de plasma

Les caractéristiques uniques du plasma humain doivent être définies de manière plus précise dans cette directive

La révision de la législation de l'UE sur le sang, les tissus et les cellules permet de d'améliorer ce cadre juridique pour favoriser l'adoption de nouvelles approches qui faciliteront la collecte de plasma dans toute l'Europe, nécessaires à la fabrication de médicaments dérivés du plasma.

Le cadre juridique initial de l'UE concernant le sang et les composants sanguins n'a pas été développé en tenant compte de la nécessité d'accroître la collecte de plasma. Un besoin clinique croissant en médicaments dérivés du plasma, ainsi qu'une dépendance croissante au plasma provenant des États-Unis nécessitent un changement de politique dans la manière dont nous collectons le plasma en Europe.

Ce document traite des domaines où la directive peut être améliorée. Les changements proposés ici reposent sur des années d'expérience, des connaissances approfondies et des preuves scientifiques liées au don de plasma, et s'appuient sur les nouvelles pratiques en matière de dons.

La directive sur le sang, la législation européenne connexe et les réglementations nationales en matière de santé publique doivent :

- **Reconnaître explicitement la nature unique du plasma utilisé pour la fabrication des médicaments dérivés du plasma (PDMP)**, car il est fondamentalement différent du sang total et d'autres composants sanguins labiles.
- **Soutenir la politique d'« autonomie stratégique ouverte » de l'UE et répondre à la dépendance de l'Europe au plasma provenant des États-Unis**, en favorisant la création d'un écosystème renforcé de dons de plasma en Europe.

Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA - www.pptaglobal.org), une association sans but lucratif mondiale du secteur, représente les fabricants du secteur privé de traitements analogues recombinants et dérivés du plasma, collectivement connus sous le nom de traitements dérivés des protéines plasmatisées, et les dispositifs de collecte de plasma source utilisés pour le fractionnement. Des millions de personnes dans le monde utilisent ces traitements pour soigner diverses maladies et affections médicales graves. PPTA gère également plusieurs normes et programmes qui contribuent à garantir la qualité et la sécurité des traitements dérivés des protéines plasmatisées, des donneurs et des patients.

Une nouvelle directive de l'UE sur le sang doit :

- **Expliquer la différence entre le plasma utilisé pour la transfusion et le plasma utilisé pour fabriquer les médicaments dérivés du plasma.** Il s'agit là de la base des politiques qui privilégieront une meilleure disponibilité du plasma.
- **Soutenir les États membres lorsqu'ils mettent en place des programmes dédiés à la collecte directe de plasma (plasmaphérèse)**, et qu'ils mènent des actions de sensibilisation informant les populations de l'importance critique des médicaments dérivés du plasma et de la nécessité des dons de plasma.
- **Promouvoir les dons de plasma en précisant une rémunération à taux fixe visant à indemniser les donneurs** (au titre des frais et des désagréments liés aux dons) respecte le principe de don volontaire gratuit, à l'instar de l'article 12.1 de la Directive 2004/23/CE de l'UE sur les tissus et les cellules.
- **Promouvoir la coexistence des centres publics de collecte de sang et de plasma et des centres privés de collecte de plasma.**

La situation actuelle concernant les dons de plasma pour les médicaments dans l'UE

Dans la décennie à venir, un nombre croissant de patients en Europe aura besoin d'avoir accès aux médicaments dérivés du plasma.

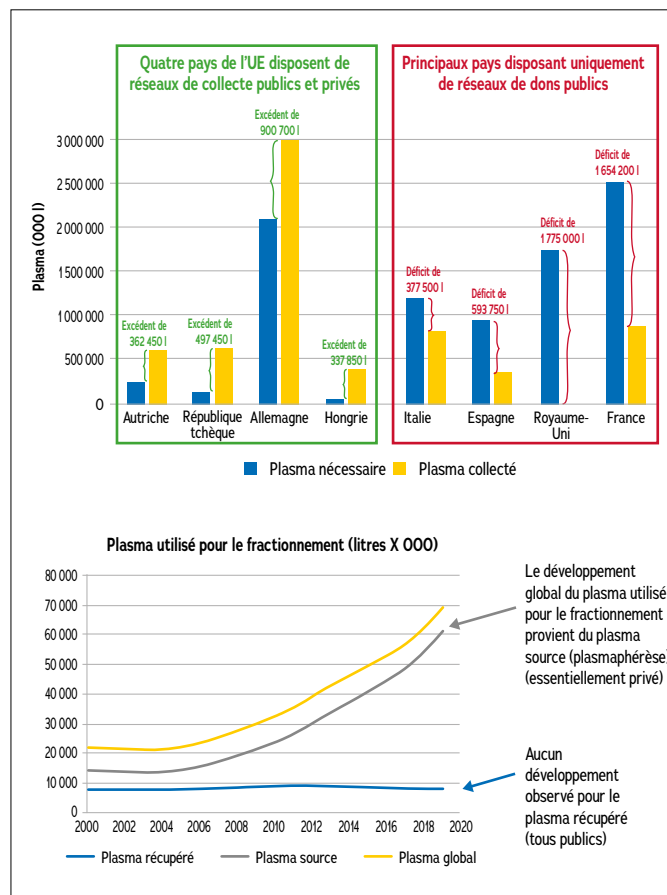
Les médicaments dérivés du plasma (PDMP) sont des médicaments uniques ne pouvant être fabriqués qu'à partir de plasma humain provenant de donneurs. Ces 10 dernières années, l'utilisation de l'immunoglobuline pour fabriquer les PDMP les plus couramment utilisés a quasiment doublé.* Les PDMP constituent la seule alternative de traitement contre les maladies de nombreux patients.

Les médicaments fabriqués à partir de dons de plasma humain sont **essentiels pour quelque 300 000 patients** dans toute l'UE, qui dépendent tous les jours de ces traitements pour soigner diverses maladies rares, chroniques et mettant en jeu le pronostic vital.¹ Sans ces traitements, de nombreux patients auraient une qualité de vie considérablement réduite ; certains pourraient même ne pas survivre.

La pénurie de plasma dans l'UE. L'UE présente actuellement une pénurie de 3,8 millions de litres de plasma nécessaire à la fabrication essentielle des médicaments dérivés du plasma. Aujourd'hui, environ 30 % du plasma utilisé pour fabriquer les PDMP pour les patients de l'UE provient des États-Unis.²

Les pays appliquant un modèle combiné de dons publics et privés contribuent le plus aux collectes de plasma en Europe. Le secteur public de l'UE a affiché un développement limité de la collecte de plasma au cours de la dernière décennie. En revanche, sur cette même période, la plupart des dons de plasma en augmentation dans l'UE provenaient de centres de don de plasma privés. Ces dons sont nécessaires pour répondre au besoin clinique croissant en PDMP.

Les structures de don de plasma publiques et privées peuvent coexister. En Europe, 62 % du plasma est collecté par des services de collecte publics et assurés par des ONG, essentiellement récupéré de dons de sang global. Le secteur privé collecte 38 % du plasma en Europe, mais seulement dans quatre pays (l'Autriche, la République tchèque, l'Allemagne et la Hongrie), dans le cadre de la plasmaphèrese. Dans ces quatre pays, les centres de don par plasmaphèrese privés coexistent avec les services publics qui collectent le sang global et le plasma. **Ici, quatre fois plus de plasma est prélevé pour 1 000 habitants par rapport aux autres pays.**³



Les chiffres à l'échelle de l'UE montrent que les pays disposant uniquement de programmes publics de récupération du plasma issu de leurs systèmes nationaux de don de sang total ne collectent pas suffisamment de plasma pour répondre aux besoins de leurs patients. (Source : Marketing Research Bureau 2018).

La Commission européenne souligne que le don de plasma par plasmaphèrese est plus efficace que la récupération de plasma provenant de dons de sang global⁴. Le secteur privé est prêt à partager son expertise concernant les approches de l'exploitation de programmes de plasmaphèrese fiables, efficaces et à la pointe de la technologie, et à contribuer activement à la collecte de plus de plasma pour les patients européens.

Validation de principe : coexistence de réseaux de dons de plasma publics et privés.

Aucune donnée ne permet de prouver que la coexistence de programmes de dons de plasma publics et privés, ainsi que la rémunération des donneurs au titre des frais et des désagréments, entraîne une chute des dons de sang global³. Des études montrent que les dons de sang global n'ont pas diminué dans les pays appliquant le modèle public-privé. Certaines études nationales indiquent que les profils des donneurs de plasma et de sang sont différents. Les donneurs de plasma ont tendance à être plus jeunes et, comme les centres de don de plasma, basés en ville, contrairement aux donneurs de sang total, qui se rendent principalement dans des centres mobiles de collecte de sang, en général dans les zones rurales¹⁰.

Don volontaire non rémunéré.

Aujourd'hui, 25 pays de l'UE proposent un type de rémunération aux donneurs de plasma. Cette rémunération couvre les frais engagés et compense les désagréments liés aux dons, conformément au principe de don volontaire non rémunéré (DVN)⁵. Dans quatre pays de l'UE (l'Autriche, la République tchèque, l'Allemagne et la Hongrie), les centres privés appliquent une indemnisation sous forme de rémunération à taux fixe^{6**}. Cette approche est identique à celle de la directive de l'UE sur les tissus et les cellules, et entièrement compatible avec le principe de DVN, tel qu'il est mentionné dans le rapport de la Commission européenne sur l'application du principe de DVN⁵, le Guide de bioéthique DH du Conseil de l'Europe⁷, le Guide du Conseil de Nuffield sur la bioéthique⁸ et la législation allemande sur les transfusions⁹.



Explications et définitions proposées

Reconnaître la nature unique du plasma humain dans la directive de l'UE sur le sang

Une nouvelle directive de l'UE sur le sang peut fournir un contexte plus clair concernant le plasma. Elle doit inclure des définitions plus précises liées aux aspects uniques du don de plasma et du plasma utilisé comme matière première pour fabriquer les PDMP.

Intégrer les concepts mis à jour proposés et des définitions plus précises au texte de la directive permettra de reconnaître les différences importantes entre le plasma utilisé pour la fabrication des PDMP et le sang et les composants sanguins labiles utilisés à des fins de transfusion dans le cadre des caractéristiques biologiques, du traitement et de la réglementation. En outre, reconnaître le caractère essentiel du plasma humain utilisé comme matière première pour fabriquer des médicaments s'inscrit dans la stratégie pharmaceutique de l'UE. Avec son objectif d'*autonomie stratégique ouverte*, l'UE vise à réduire la dépendance aux matières premières importées des pays en dehors de l'UE.

Promouvoir davantage les dons de plasma, définir et différencier le plasma du sang global et des composants sanguins utilisés pour la transfusion

Le plasma qui sert pour la fabrication est un composant sanguin. Toutefois, il est fondamentalement différent du sang et des composants sanguins utilisés pour la transfusion. Cette différence doit être expliquée dans les définitions utilisées dans la nouvelle directive sur le sang. En particulier :

- **Faire la distinction en ajoutant les définitions suivantes :** plasma utilisé pour transfusion, plasma utilisé pour la fabrication et plasma utilisé pour le fractionnement, plasma récupéré (à partir de don de sang), plasmaphérèse et établissements de collecte de sang.
- **Veiller à ce que les inspections puissent avoir lieu à tout moment** en prévoyant des inspections à distance, des mesures de contrôle et une approche axée sur les risques, soutenue par l'EMA et régissant la fréquence ou la régularité des contrôles.
- **Garantir la reconnaissance mutuelle des inspections pour améliorer leur efficacité** en apportant des modifications qui visent à déclencher l'extension des accords de reconnaissance mutuelle entre l'UE et les États-Unis, et à protéger les médicaments dérivés du sang ou du plasma humain.
- **Augmenter le nombre total de donneurs** en modifiant les critères d'exclusion les concernant sur la base des dernières données scientifiques.

Préciser le champ d'application et les objectifs, comme dans d'autres directives de l'UE, pour collecter davantage de plasma

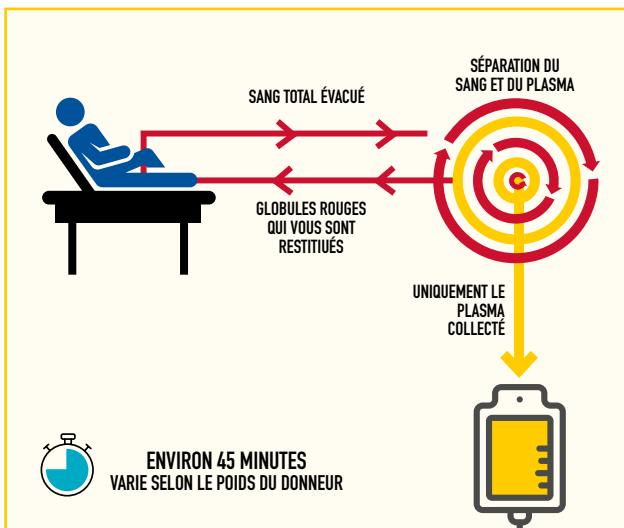
Dans la description du cadre de collecte du plasma, la directive sur le sang doit préciser son champ d'application et inclure les définitions appropriées, comme c'est le cas dans d'autres textes de loi de l'UE. En particulier :

- **Expliquer que la directive de l'UE sur le sang régit la phase de collecte et d'analyse du plasma utilisé pour la fabrication**, alors que la loi de l'UE sur les produits pharmaceutiques s'applique au plasma après le passage à la phase de fabrication. La nouvelle directive peut préciser ce champ d'application par référence croisée à la loi 2001/83 de l'UE sur les produits pharmaceutiques.^{***}
- **Ajouter la définition de professionnel de la santé** provenant de la Directive 2011/24/UE sur l'application des droits des patients en matière de soins transfrontaliers. L'objectif est d'expliquer que, outre les médecins, d'autres professionnels de la santé (par exemple, le personnel infirmier qualifié) peuvent être chargés d'examiner les donneurs.
- **Indiquer que l'indemnisation des donneurs de plasma au titre des frais engagés et des désagréments liés aux dons est compatible avec le concept de don volontaire non rémunéré¹¹**, et qu'elle peut être versée sous forme de rémunération à taux fixe⁸.

Collecter davantage de plasma, fixer des objectifs dans la législation de l'UE, conformément à la stratégie pharmaceutique de cette dernière

- **Les États membres de l'UE doivent contribuer à atteindre l'objectif de l'UE d'autonomie stratégique ouverte** concernant le plasma humain, une matière première nécessaire pour fabriquer les PDMP destinés aux patients sur l'ensemble du territoire de l'UE.
- **Réduire la dépendance vis-à-vis des pays extérieurs à l'UE pour s'approvisionner en matière première (plasma humain)** nécessaire à la fabrication des médicaments. Expliquer que ce processus peut être facilité en appliquant le modèle d'un système combiné public-privé pour augmenter le nombre de dons de plasma, dans les pays où les réseaux de dons de sang et de plasma des secteurs public et privé coexistent.

Plasmaphérèse



La plasmaphérèse utilise un équipement spécialisé permettant de séparer le plasma du sang du donneur, et de restituer les cellules sanguines à ce dernier.

Explications et définitions proposées

L'utilisation du plasma dans le cadre de la révision de la directive européenne sur le sang

Commentaires détaillés

Expliquer les principes d'autosuffisance

Les références actuelles à l'autosuffisance dans la législation de l'UE doivent concerner le sang et les composants sanguins destinés à la transfusion directe, mais pas le plasma et les médicaments dérivés de ce dernier. Ce manque de clarté visant à les différencier crée des malentendus pour répondre au besoin clinique croissant en plasma nécessaire à la fabrication des PDMP, telles que l'immunoglobine humaine, etc.

Tous les composants sanguins labiles ont une durée de conservation courte et ne peuvent pas être transportés facilement d'un pays à l'autre. Le plasma utilisé pour les médicaments est différent. Il fait partie d'une chaîne d'approvisionnement mondiale, car le fractionnement des médicaments dérivés du plasma nécessite des capacités de fabrication importantes. Par conséquent, il peut être congelé pour garantir la stabilité des protéines thérapeutiques et transporté.

Dans la législation, le concept d'autosuffisance doit être spécifique au sang ou aux composants sanguins humains destinés à la transfusion. Pour ces produits, les États membres peuvent viser l'autosuffisance nationale ou régionale. Toutefois, le plasma nécessaire à la fabrication des médicaments qui en sont dérivés doit être considéré comme s'inscrivant dans les politiques d'autonomie stratégique ouverte de l'UE. Les stratégies pharmaceutiques et commerciales de cette de l'UE exigent qu'elle soit moins dépendante des pays en dehors de l'UE pour l'approvisionnement en matières premières. En l'occurrence, les États membres devraient soutenir l'objectif de l'UE de réduire la dépendance au plasma importé de pays non membres de l'UE, car cette matière première est essentielle pour un grand nombre de médicaments. L'évaluation par la Commission européenne de la législation BTC de 2019 a déjà souligné que sa dépendance au plasma provenant des États-Unis constituait un point faible en matière d'accès de l'Europe aux PDMP.

Préciser le statut des « professionnels de la santé » dans les centres de don de plasma

Dans la législation de l'UE, la responsabilité d'examiner les donneurs incombe à un « professionnel de santé » qualifié. Plusieurs pays de l'UE assimilent cette qualification à celle de médecin dans le droit national. Par conséquent, les réglementations de nombreux pays européens exigent la présence d'un médecin à tout moment dans les centres de don de plasma. Dans certains cas, il devient de plus en plus difficile de recruter pour pourvoir ces postes, ce qui entraîne des heures d'ouverture plus courtes du centre ou empêche l'ouverture de nouveaux centres.

Une définition existante du terme « professionnel de la santé » englobant les médecins doit être utilisée dans le cadre d'une nouvelle directive de l'UE sur le sang. Elle doit également préciser s'il s'agit d'une infirmière chargée de prodiguer des soins généraux, d'un dentiste, d'une sage-femme ou d'un pharmacien formés pour réaliser des tâches liées aux soins des donneurs et à l'utilisation de dispositifs médicaux visant à collecter le plasma, ou encore d'un médecin de garde pour répondre aux questions ou traiter les urgences.

Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) propose que la directive sur le sang reprenne la définition utilisée dans la Directive 2011/24/UE relative à l'application des droits des patients en matière de soins transfrontaliers. L'article 3 (f) stipule pour les États membres de l'UE que les professionnels de santé peuvent aiguiller vers d'autres types de praticiens que les médecins¹².

Harmoniser la notion de contrôle pour alléger la charge administrative des inspecteurs et des entités contrôlées.

Une multitude d'approches de contrôle est actuellement appliquée dans l'UE, en grande partie en raison de la diversité des ressources dans les différents États membres. Une meilleure répartition des ressources et des mécanismes de vérification efficaces sont nécessaires pour harmoniser les inspections et introduire des approches axées sur les risques. Ce manque d'harmonisation a été particulièrement flagrant lors

des contrôles à distance et des audits d'installations réalisés durant la pandémie de COVID-19, où les mesures sanitaires mises en place ont compliqué le contrôle de (nouveaux) centres, en s'ajoutant aux difficultés et aux incertitudes auxquelles le secteur et les autorités nationales devaient déjà faire face.

Une approche axée sur les risques favorise l'échange d'informations entre les autorités nationales et le recours aux contrôles physiques et à distance. Cette approche est conforme aux approches axées sur les risques de l'Agence européenne des médicaments (EMA) concernant le contrôle des établissements de collecte de sang dans les pays tiers. Les travaux en cours de l'EMA dans ce domaine, conformes aux recommandations sur les audits de pharmacovigilance (Module IV des Bonnes pratiques de pharmacovigilance, BPP), doivent être pris en compte dans le cadre de la révision de la directive sur le sang.

Clarifier le concept de don de plasma volontaire non rémunéré

Dans leurs politiques et réglementations, tous les États membres respectent le principe du don volontaire et non rémunéré de sang et de composants sanguins, y compris pour le don de plasma, comme la Commission européenne l'explique en détail⁵. Selon ce principe, les donneurs peuvent se faire rembourser les frais qu'ils ont engagés et se faire indemniser au titre des pertes non financières subies, telles que les désagréments liés au don. Les pays de l'UE ont différentes approches conformes au don volontaire non rémunéré. Certains appliquent une rémunération à taux fixe, d'autres remboursent certains frais ou compensent par des jours de congé, des réductions d'impôts, la distribution de bons ou par d'autres moyens.

PPTA propose que la directive sur le sang prévoie « qu'une indemnité limitée aux frais et aux désagréments liés à chaque type de don spécifique » soit conforme aux dons volontaires gratuits, ou aux dons volontaires non rémunérés. Les instances de bioéthique, telles que le Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe (DH-BIO)⁸ et le Conseil de Nuffield sur la bioéthique⁹, considèrent cette approche comme acceptable d'un point de vue éthique.

Références

- 1 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 angio-œdèmes héréditaires, les déficits en alpha-1-antitrypsine, les hémophilies et autres troubles hémostatiques. En général, les médicaments dérivés du plasma (Plasma-Derived Medicinal Products, PDMP) représentent la seule option de traitement contre ces maladies rares. Les nouvelles indications, les techniques diagnostiques améliorées, ainsi que l'utilisation croissante sur les marchés émergents et en matière d'immunodéficiência secondaire induite par le traitement anticancéreux contribuent à répondre davantage aux besoins cliniques croissants en PDMP.
 - 2 The Marketing Research Bureau (MRB) – 2019. Dans l'UE, Royaume-Uni compris, la dépendance au plasma provenant des États-Unis s'élevait à 38 %. Après le Brexit, cette dépendance restait à 30 % pour augmenter chaque année ; le Royaume-Uni, quant à lui, dépendant alors à 100 % du plasma provenant des États-Unis, prit la décision de commencer à collecter le plasma sur son territoire.
 - 3 Vintura White Paper: *Key economic and value considerations for plasma-derived medicinal products (PDMPs) in Europe*. <https://bit.ly/VINTURA>
 - 4 Déclaration de la Commission européenne : *Coronavirus: la Commission européenne renforce le soutien au traitement par plasma de convalescents*. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1435 (consulté en septembre 2021)
 - 5 Document de travail du personnel de la Commission sur la mise en œuvre du principe de don volontaire gratuit de sang et de composants sanguins humains, tel que prévu dans la Directive 2002/98/CE relative à la définition de normes de qualité et de sécurité pour la collecte, l'analyse, le traitement, la conservation et la distribution du sang et des composants sanguins humains, et modifiant la Directive 2001/83/CE. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:52016SCO130>
 - 6 Il incombe à chaque État membre de définir les détails et les conditions de rémunération. Le concept de rémunération à taux fixe est défini dans le Guide d'interprétation DH-BIO du principe d'interdiction de gain financier. <https://rm.coe.int/guide-for-the-implementation-of-the-principle-of-prohibition-of-financ/16807af9a3>
- * *Cela représente une augmentation annuelle d'environ 8 %, l'utilisation doublant quasiment en 2019 pour atteindre 60 tonnes, contre 32 tonnes en 2009 (source : Marketing Research Bureau, 2019). Cette augmentation s'explique par les innovations réalisées dans le domaine de la recherche médicale, un diagnostic amélioré et précoce, l'allongement de l'espérance de vie des patients lié aux traitements sans délais et les efforts déployés pour accroître l'utilisation de l'immunoglobine dans les pays de l'est de l'UE, laquelle reste à la traîne dans les pays occidentaux.*
- ** *Dans tous les pays où les donneurs sont rémunérés, y compris les pays qui appliquent une rémunération à taux fixe, les États membres définissent les conditions.*

Références

- 7 Comité de bioéthique (DH-BIO) - Guide sur l'application du principe d'interdiction de gain financier concernant les différentes parties proprement dites du corps des donneurs vivants ou décédés (articles 23 et 24) <https://rm.coe.int/guide-for-the-implementation-of-the-principle-of-prohibition-of-financ/16807af9a3>
 - 8 Conseil de Nuffield sur la bioéthique - Le corps humain : les dons pour la recherche en médecine. https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/HumanBodies_report_developments_web.pdf
 - 9 Article 10 de la loi allemande sur les transfusions – https://www.gesetze-im-internet.de/tfg_10.html
 - 10 Rapports du KCE 120A – Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor België verzekeren?
<https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/d20091027357.pdf>
chapitre 2.1.1 : Points clés
 - 11 Ces informations sont également confirmées dans : la directive de l'UE sur les tissus et les cellules (article 12) ; le document de travail du personnel de la Commission européenne sur l'application du principe de don volontaire non rémunéré du sang et des composants sanguins humains ; le guide sur l'application du principe d'interdiction de gain financier concernant les différentes parties du corps proprement dites des donneurs vivants ou décédés (articles 23 et 24) du Comité de bioéthique du Conseil de l'Europe ; la loi allemande sur les transfusions.
 - 12 *Cette définition est utilisée dans d'autres lois de l'UE : la Directive 2011/24/UE du Parlement européen et la Directive du Conseil du 9 mars 2011 sur l'application des droits des patients en matière de soins transfrontaliers ; en l'occurrence, l'article 3 (f) stipule pour les États membres de l'UE que les professionnels de santé peuvent être d'autres praticiens que des médecins.*
- *** Cette approche fait écho à celle de la directive sur les tissus et les cellules (Directive 2004/23/CE), qui stipule que les produits fabriqués sont protégés par d'autres directives.*
- La loi de l'UE sur les produits pharmaceutiques prévoit déjà un article de référence (article 109a – Directive 2001/83/CE) à la directive de l'UE sur le sang.*