

Immunoglobulines polyvalentes et immunoglobulines anti-D : aspects éthiques du donneur au receveur





UNIVERSITÉ
MARIE & LOUIS
PASTEUR



Pierre Tiberghien
Etablissement Français du Sang, La Plaine Saint-Denis
Université Marie et Louis Pasteur, Besançon
European Blood Alliance, Bruxelles

4eme Journée « Yves Brossard »
d'hémobiologie foétale et néonatale
24 Janvier 2025



Liens d'intérêt: salarié de
l'Etablissement Français du Sang,
établissement public en charge de
la collecte du plasma en France



EUROPEAN
BLOOD
ALLIANCE

Representing public and non-profit blood establishments across Europe

25 member countries, 4 candidate member countries, 1 observer

A Safe and Sustainable Blood Supply for Europe

Les valeurs de l'EBA:

- Le soin des patients
- La santé des donneurs
- Le don volontaire et gratuit
- Une approche collaborative grâce au partage d'informations
- L'excellence fondée sur les faits.



Greece



Norway



Albania



Hungary

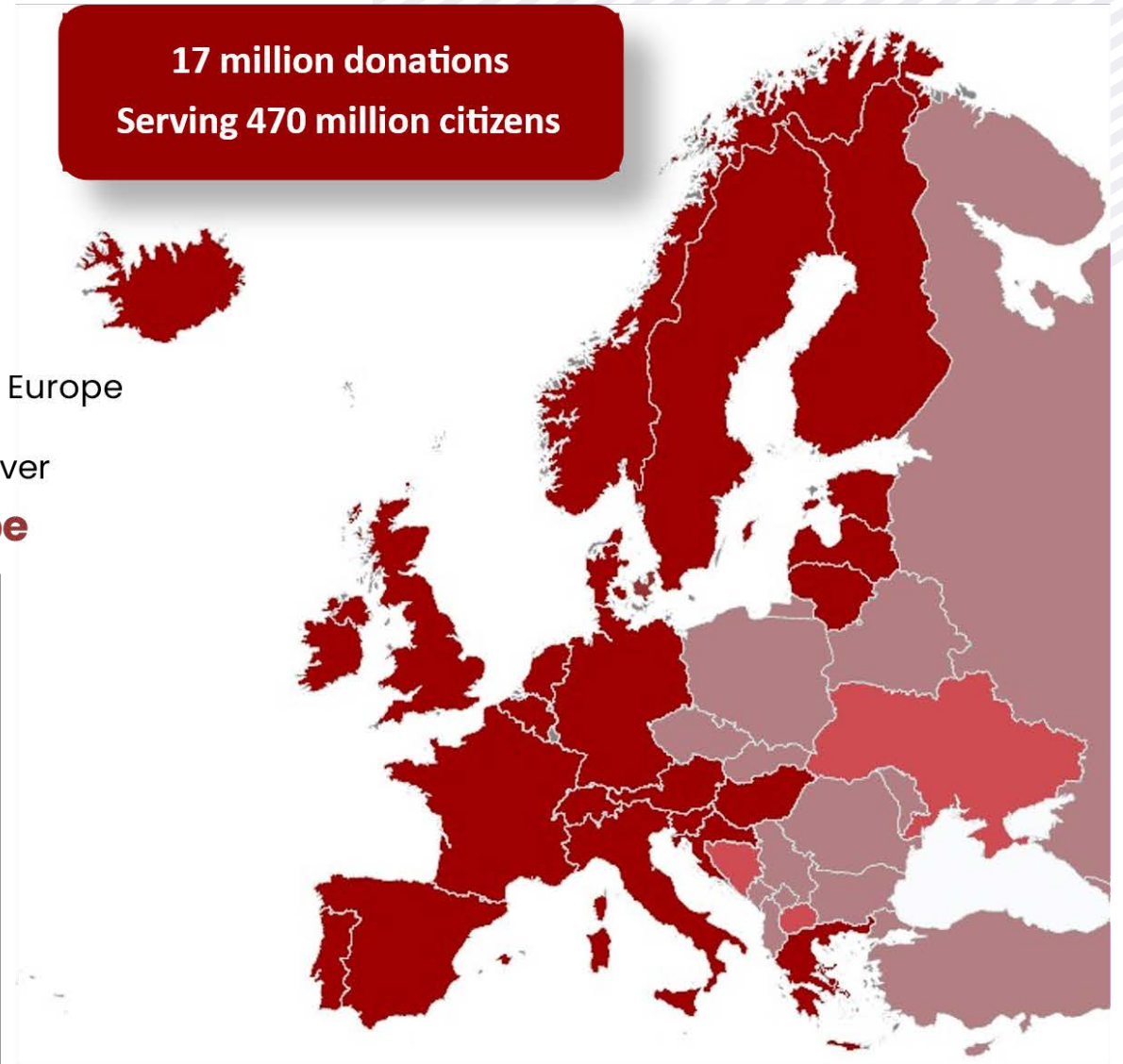


Slovenia



America's Blood Centers
It's About Life.

17 million donations
Serving 470 million citizens



A Safe and Sustainable Blood Supply for Europe

Immunoglobulines polyvalentes et immunoglobulines anti-D : aspects éthiques du donneur au receveur

Concilier deux exigences éthiques :

- Assurer l'accès des patients à des médicaments essentiels: les médicaments issus du plasma, grâce aux donneurs de plasma
- Assurer la santé, la dignité et la non-exploitation des donneurs de plasma, grâce au don volontaire et gratuit

Les immunoglobulines: des médicaments issus du plasma (ou médicaments dérivés du sang, MDS)

Immunoglobulines polyvalentes (iv ou sous-cutanés):


- Déficits immunitaires primitifs
- Déficits immunitaires secondaires
- Maladies auto ou allo - immunes et inflammatoires

Immunoglobulines (Ig) spécifiques:

- Ig anti-tétanique: prévention post-exposition et traitement du tétanos
- Ig anti-Hbs: prévention de l'hépatite B
- ...
- Ig anti-D: prévention d'allo-immunisation fœto-maternelle Rh(D)

**Les médicaments dérivés du plasma:
des médicaments pas comme les autres, un médicament issu du corps humain
(«a substance of human origin: « SOHO »)**

Pour exemple: les immunoglobines polyvalentes pour un déficit immunitaire primitif

Déficits immunitaires				HAS, 2019
Déficits immunitaires primitifs*	 [P]			0,4g/kg en une perfusion toutes les 3 à 4 semaines

	Un cycle de traitement par Ig (IgG)	
Posologie	0,4	g/kg
poids du patient	70	kg
Ig par traitement	28	g
IgG par litre de plasma après fractionnement	4	g/l
volume de plasma nécessaire	7	l
volume de plasma / don par aphérèse	0,75	l
nombre de dons d'aphérèse	9	
nombre de dons d'aphérèse / donneur / an	3	
nombre de donneurs mobilisés pendant un an	3	

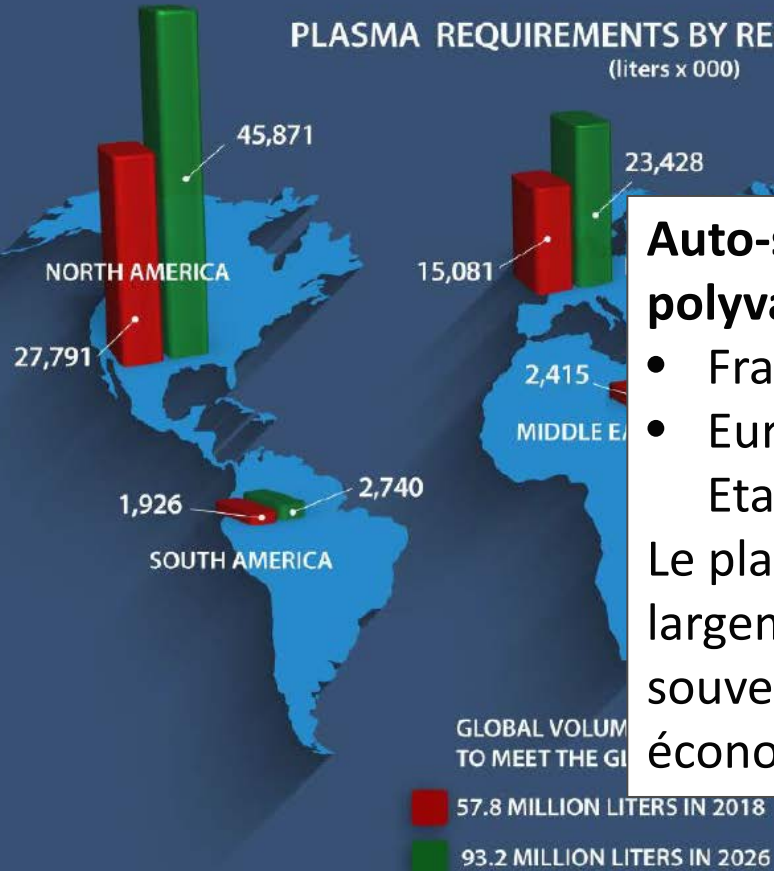
Un an de traitement:

- plus de 108 dons
- plus de 36 donneurs mobilisés pendant un an

Les immunoglobulines polyvalentes

PLASMA REQUIREMENTS BY REGION 2018 & 2026

(liters x 000)

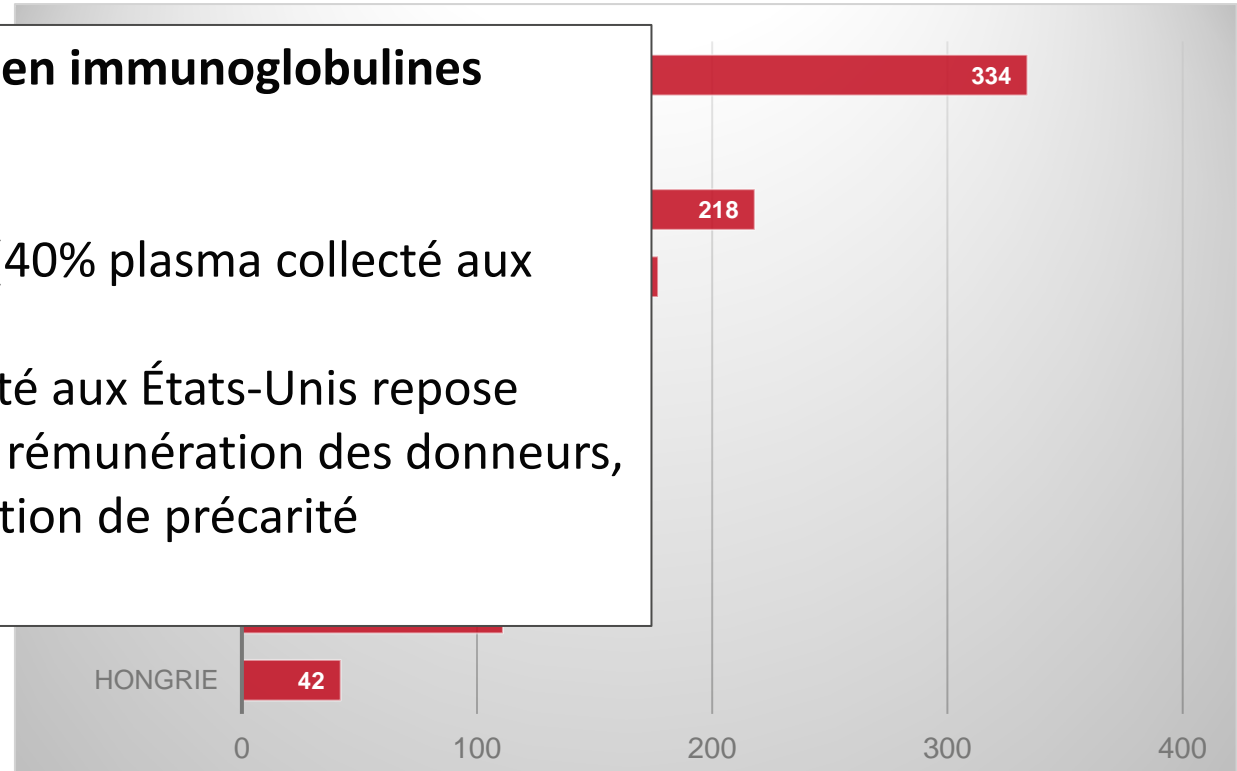


Consommation d'immunoglobulines (kg/10⁶ habitants), 2020

Auto-suffisance en immunoglobulines polyvalentes:

- France: 35%
- Europe: 60% (40% plasma collecté aux Etats-Unis)

Le plasma collecté aux États-Unis repose largement sur la rémunération des donneurs, souvent en situation de précarité économique.



MRB, Mai 2023

Des pénuries en immunoglobulines polyvalentes

**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search

Medicines ▾ Human regulatory ▾ Veterinary regulatory ▾ Committees ▾ News & events ▾ Partners & networks ▾ About us ▾

Home > Medicines > Human normal immunoglobulins - supply shortage

Human normal immunoglobulins - supply shortage

human normal immunoglobulins

Shortage Human

Share

Ongoing

Reason for shortage

There have been shortages of several medicines containing human normal immunoglobulins given by injection or infusion into a vein or under the skin. The causes of the shortages are multifactorial and include an unexpected increase in demand. These shortages affect medicines authorised across the EU/EEA as well as several medicines authorised at national level. They are expected to occur throughout 2024.

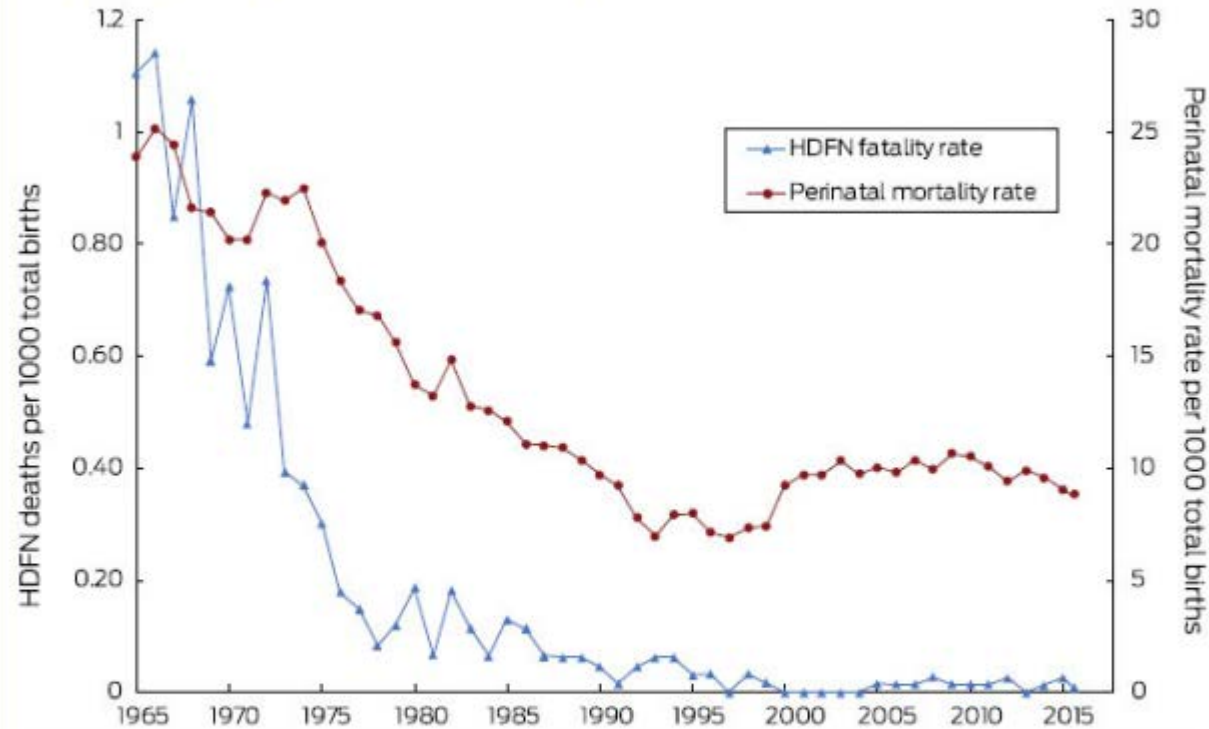
The shortages are not related to a quality defect of the products or a safety issue.

Member States affected

The following countries are affected by the shortages: Austria, Belgium, Croatia, France, Hungary, Italy, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain and Sweden.

Les immunoglobulines spécifiques anti-D

4 Rates of death from haemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) and perinatal mortality rate in Victoria, 1965–2016



Source: Consultative Council on Obstetric and Paediatric Mortality and Morbidity.⁵ The anti-D program with post-natal prophylaxis began in Australia in 1967, and intrauterine transfusion was also introduced. A staged implementation of antenatal, in addition to post-natal, prophylaxis occurred from 2002 to 2006. ♦

Auto-suffisance en immunoglobulines anti-D:

- France: 0%
- Europe: < 2% (> 98% plasma anti-D collecté aux Etats-Unis)

Kobie von Wielligh, Rh program in Australia, EDQM meeting, 2023

Des pénuries en immunoglobulines spécifiques anti-D



News & Resources

News —

[AABB Newsfeed](#)

[AABB News Magazine](#)

[TRANSFUSION Journal](#)

Resources +

REGULATORY UPDATE: FDA ANNOUNCES SHORTAGES OF RHO(D) IMMUNE GLOBULIN

February 14, 2024

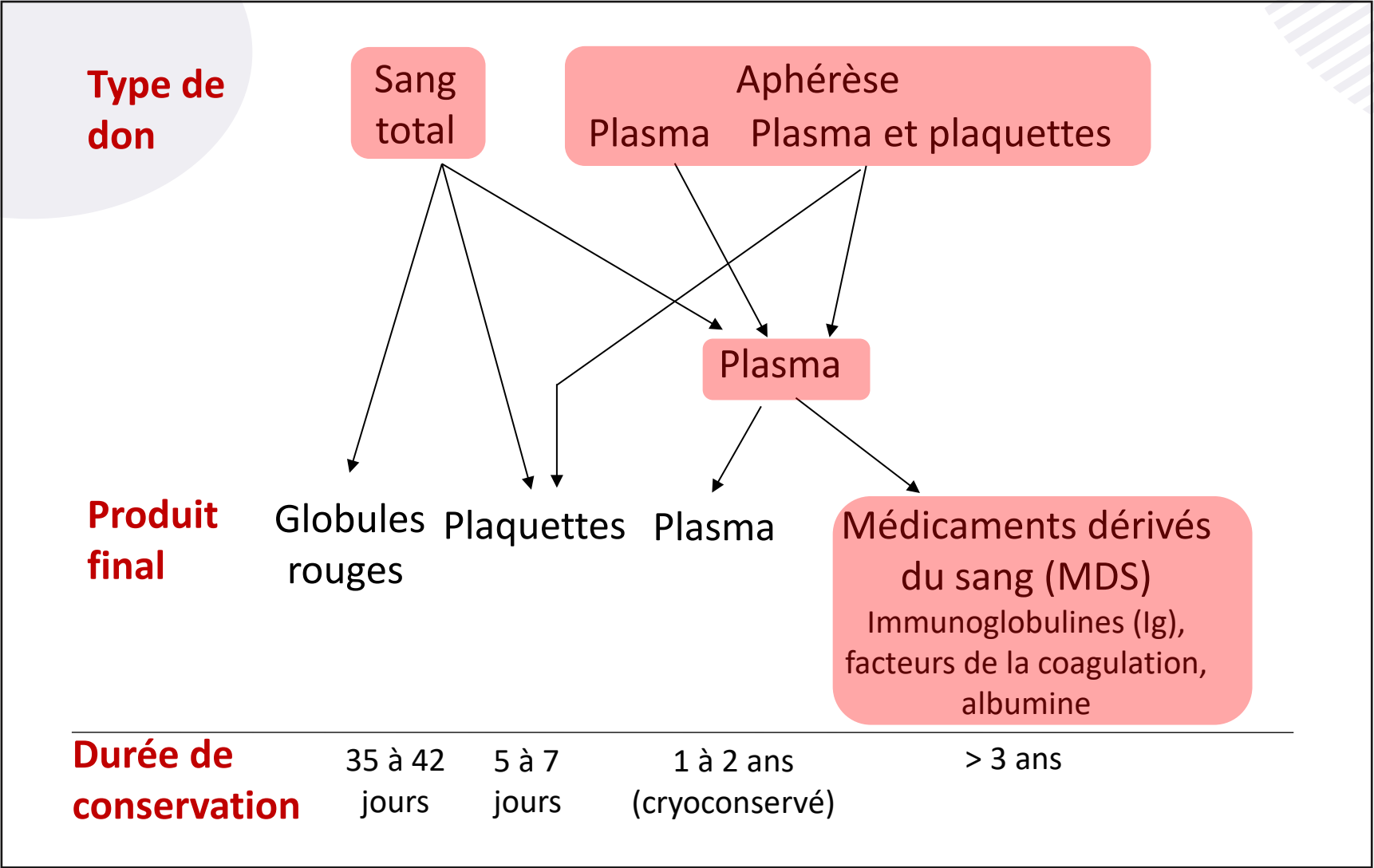
The Food and Drug Administration recently issued [information about current shortages](#) of several products that are regulated by its Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), some of which have relevance to the blood and biotherapies community.

Of particular note, FDA reported that there is currently a shortage of Rho(D) Immune Globulin. According to FDA, this shortage is caused by “a reduction of supply due to increase in demand.”

Le don de sang ou de plasma pour la production de médicaments dérivés du sang



Sanquin



Le cadre européen: les Directives « Sang » 2002



Directive 2002/98/CE — Normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins

QUEL EST L'OBJET DE CETTE DIRECTIVE?

- Elle établit des **normes de qualité et de sécurité concernant le sang humain et les composants sanguins** en vue d'assurer un **haut degré de protection de la santé**.

PARMI LES POINTS CLÉS

Les pays de l'UE doivent veiller à ce que:

- Les mesures nécessaires soient prises afin **d'encourager les dons de sang volontaires et non rémunérés**

(23) Les dons de sang volontaires et non rémunérés constituent un facteur pouvant contribuer à assurer **un niveau élevé des normes de sécurité** du sang et des composants sanguins et, partant, la **protection de la santé publique**. Il conviendrait de tenir compte de la **définition du don volontaire et non rémunéré retenue par le Conseil de l'Europe**.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=LEGISSUM:c11565>

Définition du don volontaire et non rémunéré selon le Conseil de l'Europe

COUNCIL OF EUROPE



CONSEIL DE L'EUROPE

Logotype du Conseil de l'Europe.



États membres du Conseil de l'Europe

Le don de sang, de plasma ou de composants cellulaires est considéré comme **volontaire et non rémunéré** lorsqu'il est fait par une personne **de son plein gré** et qu'il ne donne lieu à **aucun paiement** en espèce ou toute autre forme équivalente. Il en serait ainsi de l'octroi d'un **congé compensatoire** qui dépasserait le temps raisonnablement nécessaire pour le don et le déplacement. De **modestes marques de reconnaissance**, des rafraîchissements et le remboursement des frais liés au don sont compatibles avec le don volontaire et non rémunéré

Conseil de l'Europe, Committee of Ministers, Recommendation No. R (95) 14 on the protection of health of donors and recipients in the area of blood transfusion, 1995

Le principe de neutralité financière pour définir un don guidé par l'altruisme

Guide for the implementation
of the principle of prohibition
of financial gain with respect
to the human body and its parts
from living or deceased donors



Council of Europe, 2018

Human bodies: donation for medicine and research

NUFFIELD
COUNCIL ON
BIOETHICS

The Nuffield Council on Bioethics is an independent body that examines and advises on ethical issues arising from developments in bioscience and health.

It was established by the Trustees of the Nuffield Foundation in 1991, and since 1994 it has been funded jointly by the Foundation, Wellcome and the Medical Research Council.

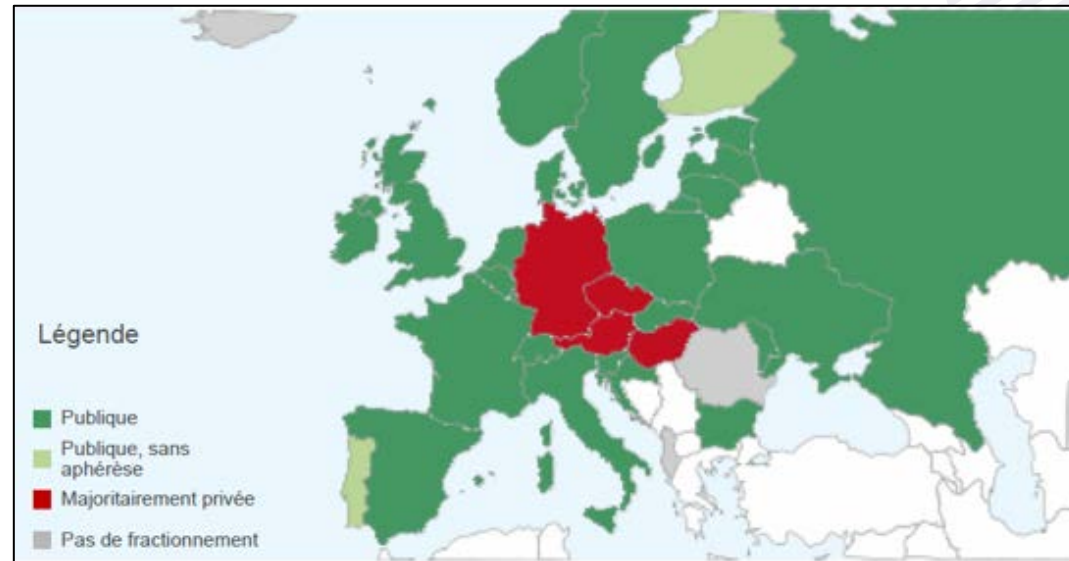
Non-altruist
focused

Altruist
focused

- 6 financial incentives that leave the donor in a better financial position as a result of donating
- 5 interventions offering associated benefits in kind to encourage those who would not otherwise have contemplated donating to consider doing so
- 4 interventions as an extra prompt or encouragement for those already disposed to donate for altruistic reasons
- 3 interventions to remove barriers and disincentives to donation experienced by those disposed to donate
- 2 recognition of, and gratitude for, altruistic donation, through whatever methods are appropriate both to the form of donation and the donor concerned
- 1 information about the need for the donation of bodily material for others' treatment or for medical research

« Echelle de Nuffield »

La collecte de plasma en Europe: des opérateurs publics et privés



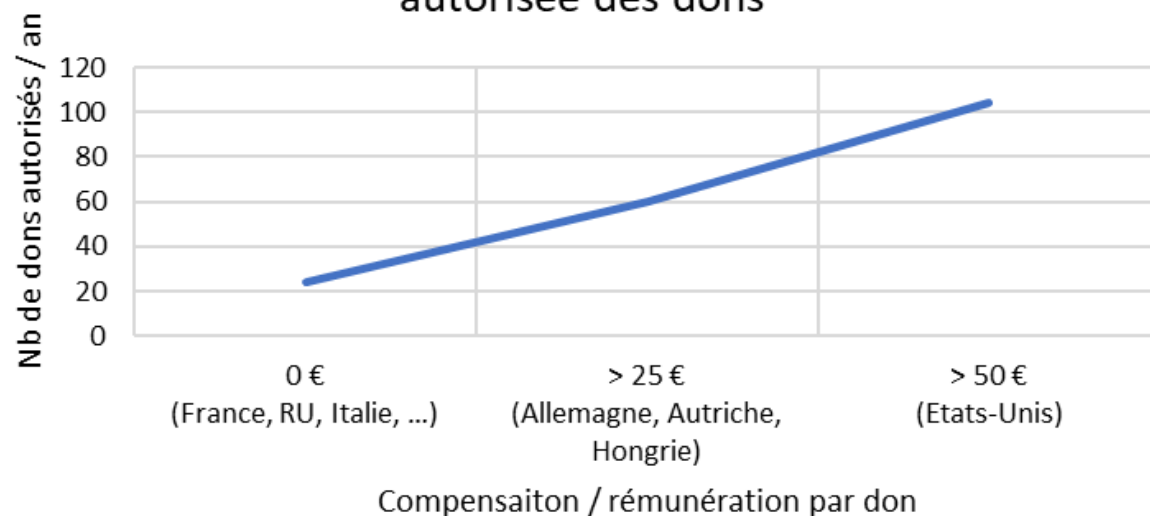
Des opérateurs privés en Allemagne, Autriche, Hongrie et Tchéquie

- “Compensation” financière
- Don de plasma fréquent autorisé / encouragé
 - Allemagne : jusqu’à 60 dons / an
 - Autriche: 50 dons / an
 - Hongrie : 33 dons / an
 - Tchéquie: 24 dons / year

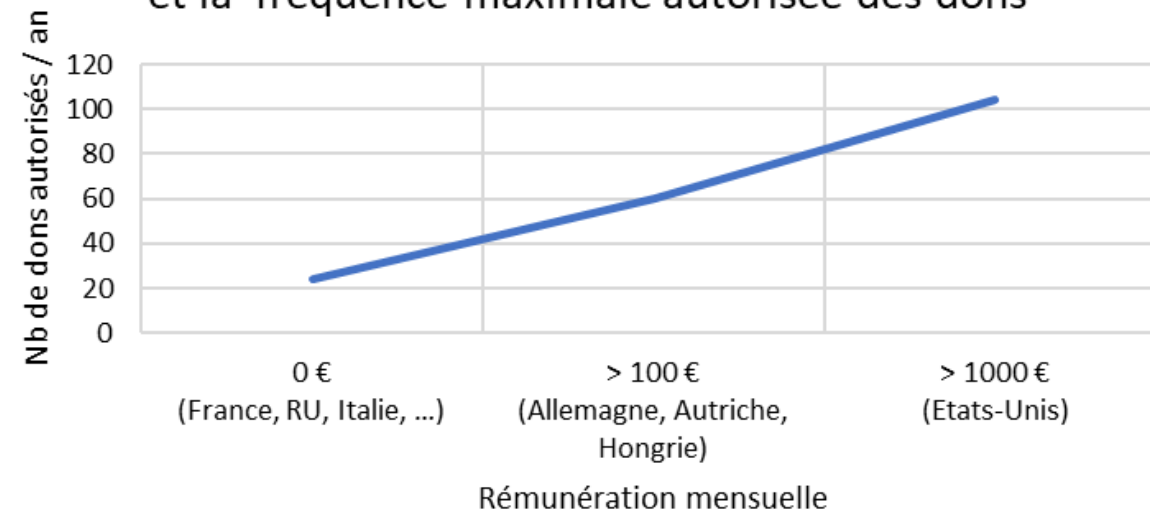
Ailleurs en Europe: 12 à 24 dons / an

La compensation financière / rémunération pour permettre un don de plasma fréquent à très fréquent

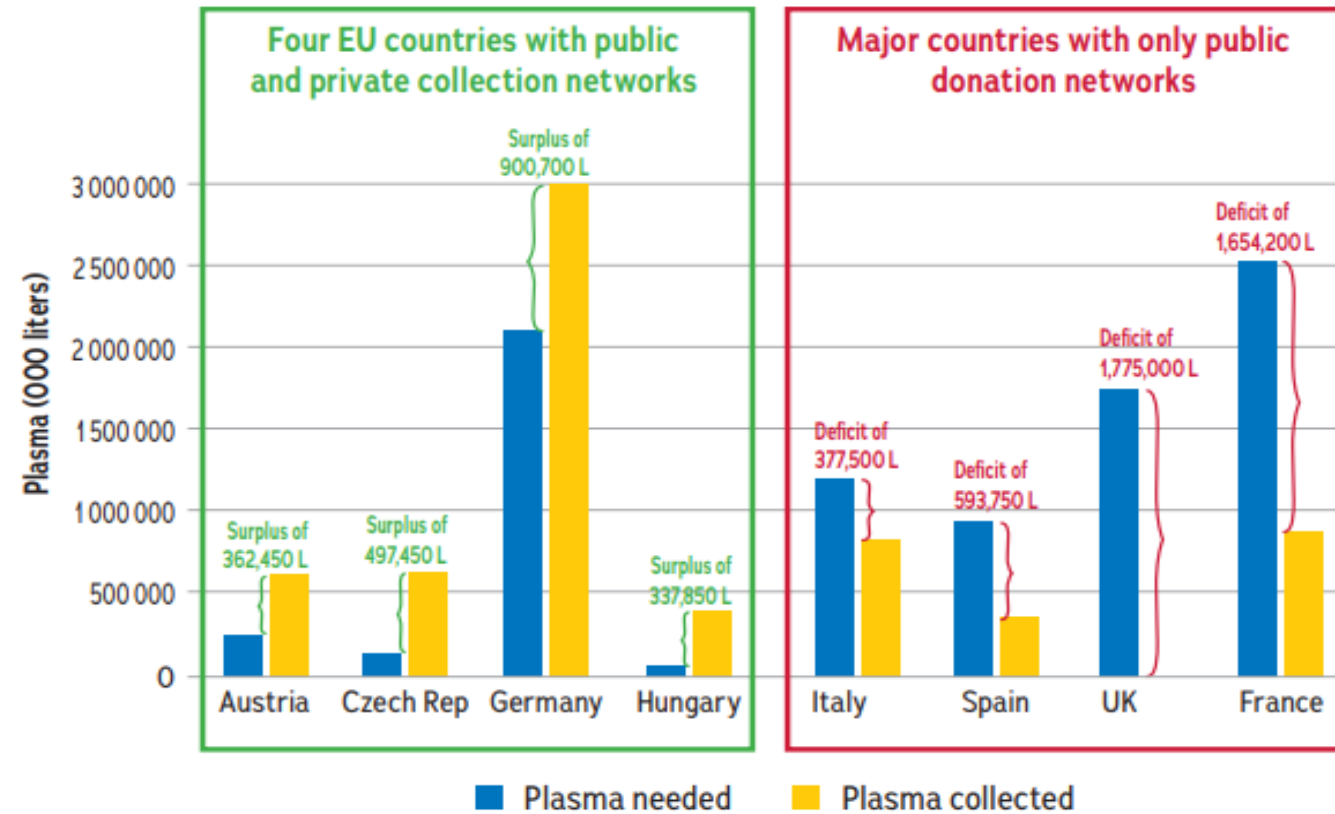
Relation entre la compensation / rémunération par don de plasma et la fréquence maximale autorisée des dons



Relation entre le potentiel de compensation / rémunération mensuelle des donneurs de plasma et la fréquence maximale autorisée des dons



La collecte de plasma en Europe: un apport important des opérateurs privés



PPTA, Market Research Bureau 2018)

La collecte de plasma par les opérateurs publics en Europe

Le facteur limitant actuel n'est pas un défaut de compensation / rémunération

4 Historical overview plasma donations Belgian Red Cross

Donations for plasma apheresis, #donations

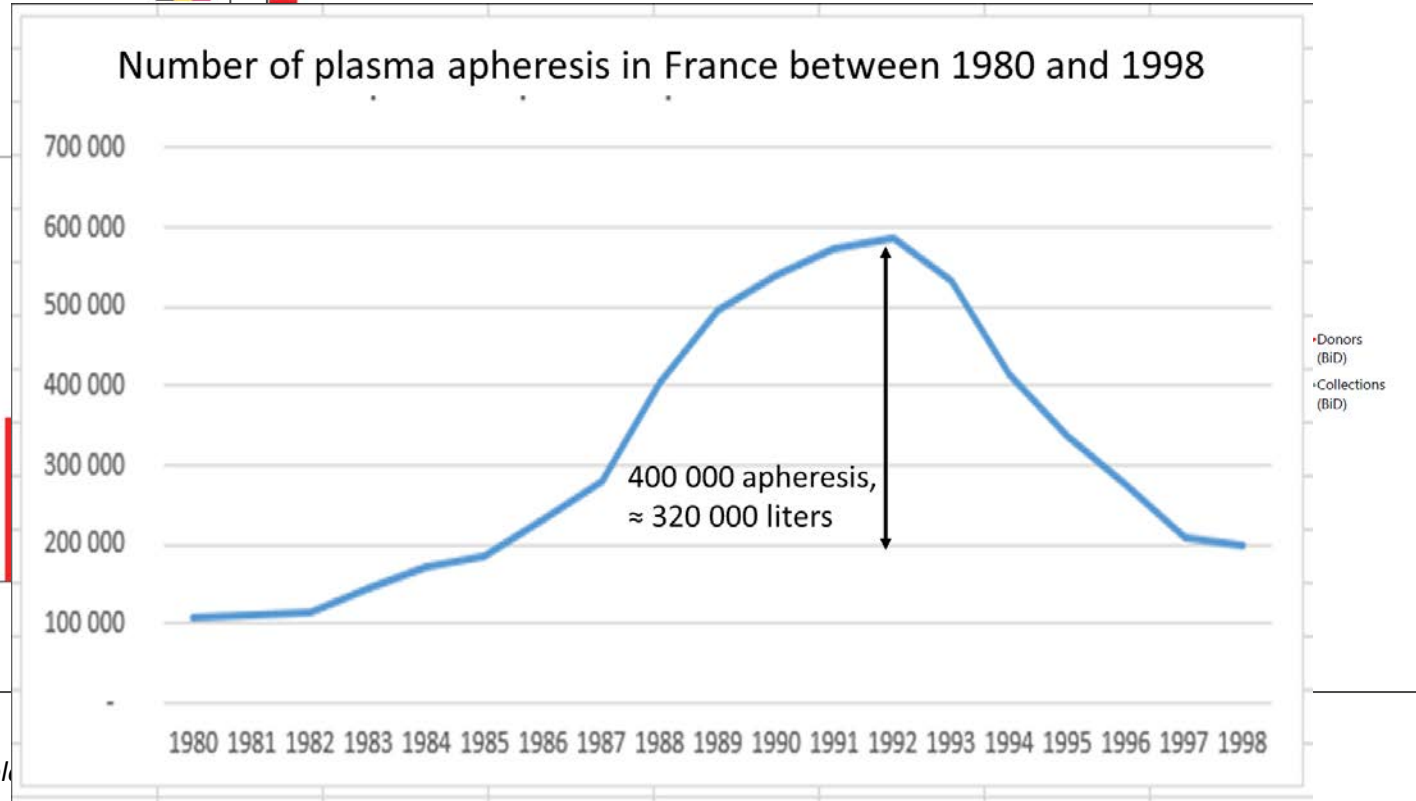


Note: Only donations for Belgian Red Cross-Flanders are shown here (~60% of total in Belgium)

Belgian & Danish self-sufficiency: was 100% before 1993

https://europeanbloodalliance.eu/wp-content/uploads/2023/01/EBAevent_Sustainable-components-on-a-VNRD-basis_PhilippeVandekerckhove.pdf

Number of plasma apheresis in France between 1980 and 1998



1993: introduction du marché commun de l'UE, sans mesures associées pour assurer le maintien d'une collecte de plasma par le secteur public au sein de l'UE

Le don de plasma basse fréquence vs haute fréquence

Secteur privé
(Industrie du fractionnement)

Secteur public
(Service public,
Croix Rouge, ...)

Don de plasma haute fréquence (jusqu'à 24 à 60/an en Europe, 104/an aux Etats-Unis)

Don rémunéré, par des établissements à but lucratif

- Sollicitation fréquente d'un nombre restreint de donneurs
- Repose au moins partiellement sur l'insécurité financière et la vulnérabilité
- Possible risques pour la santé des donneurs: risques mal évalués
- Teneur moindre en protéines (dont les immunoglobulines)
- Modalité de collecte du plasma provenant des Etats-Unis : risque de rupture d'approvisionnement en lien avec un risque infectieux émergent, une compétition pour la ressource ou des troubles géopolitiques

Don de plasma basse fréquence (≤ 12 / an le plus souvent)

Don non-rémunéré, par les établissements de transfusion à but non lucratifs

- Sollicitation moins fréquente d'un nombre plus important de donneurs
- Un don plus respectueux de l'éthique et de la santé des donneurs
- Une seule base donneur gérée par les établissements de transfusion
- Un même dispositif de gestion de la sécurité donneur, une même Hémovigilance donneur

Plasma d'aphérèse

Donneurs

Plaquettes d'aphérèse

Par les établissements de transfusion
à but non- lucratif
Dons non-rémunérés

Sang total

+ Plasma
(≤ 12 /an)

Plasma

CGR

Plaquettes

≈55%

- Risque sur la
disponibilité des
produits sanguins
labiles par érosion et
fragmentation de la
population des
donneurs de sang

≈15%

≈ 30%

100%

Fractionnement

Médicaments dérivés du sang

Besoins croissants
Nécessité d'un
approvisionnement continu

Patients

Produits sanguins labiles

Courté durée de
conservation
Nécessité d'un
approvisionnement continu

ebla
EUROPEAN
BLOOD
ALLIANCE

Evaluation de la santé des donneurs de plasma: au-delà du court terme

reba

Safety and protection of review and evidence gap

Schroyens et al, Vox Sanguinis, 2021

Balancing Do of the Impact

D'Aes et al, Transfus

Scoping review - Take home messages?



Research gaps

- Preventive measures
- Factors potentially affecting the occurrence of adverse events
- Long-term health effects of plasma donation
- Different donation frequencies and the effect on donor safety



Future directions

More high-quality controlled ((quasi-)experimental) studies



This report is part of the project "101056988SUPPLY" which has received funding from the European Union's EU4Health Programme (2021-2027). The content of this report represents the views of the author only and is his/her sole responsibility; it can not be considered to reflect the views of the European Commission and/or the European Health and Digital Executive Agency (HaDEA) or any other body of the European Union. The European Commission and the Agency do not accept any responsibility for use that may be made of the information it contains.

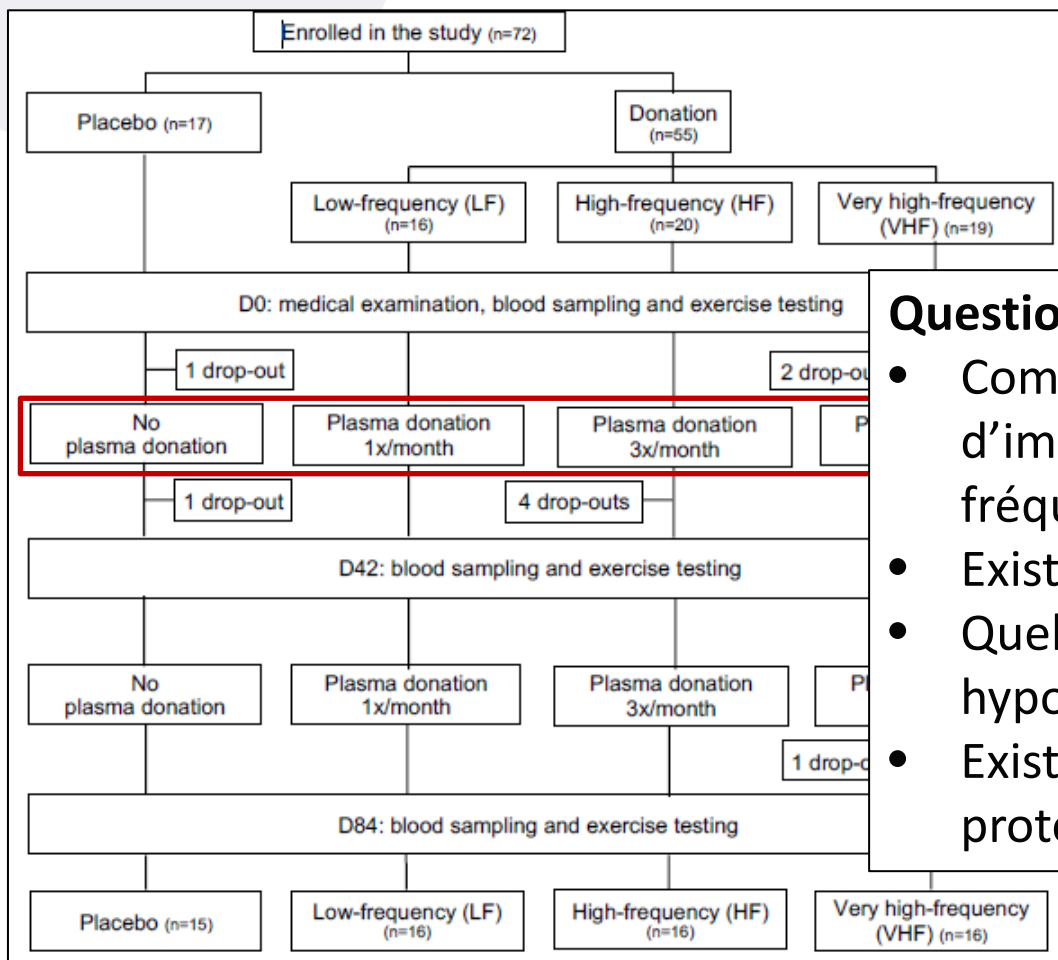
Very-high frequency plasmapheresis and donor health –absence of evidence is not equal to evidence of absence

Van Remoortel et al, Transfusion, 2023

L'impact de la fréquence des dons de plasma sur la depletion en immunoglobulines

Effects of plasmapheresis frequency on health status and exercise performance in men: A randomized controlled trial

Mortier et al, 2023, Vox Sanguinis



D 12
11

- Placebo
- Low-frequency
- High-frequency
- Very-high frequency

Questions persistantes :

- Combien de temps persiste la diminution du taux d'immunoglobuline induite par l'aphérèse à haute fréquence?
- Existe-t-il des variations interindividuelles ?
- Quels sont les effets à long-terme d'une hypogammaglobulinémie par déplétion?
- Existe-t-il des risques associés à la déplétion d'autres protéines plasmatiques?

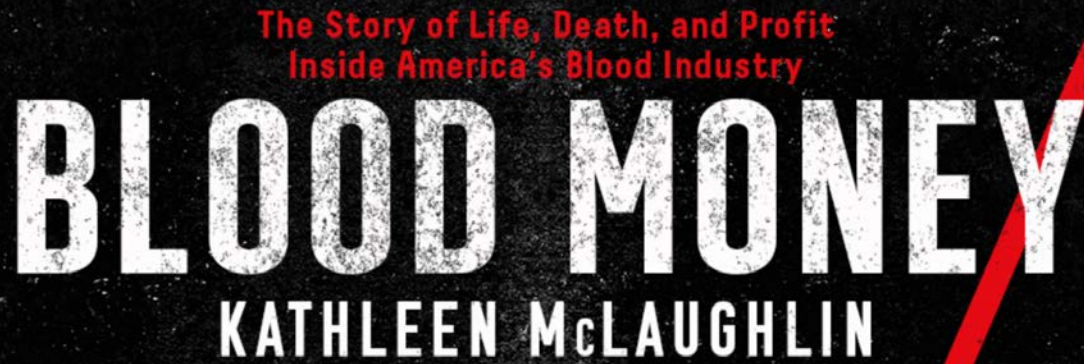
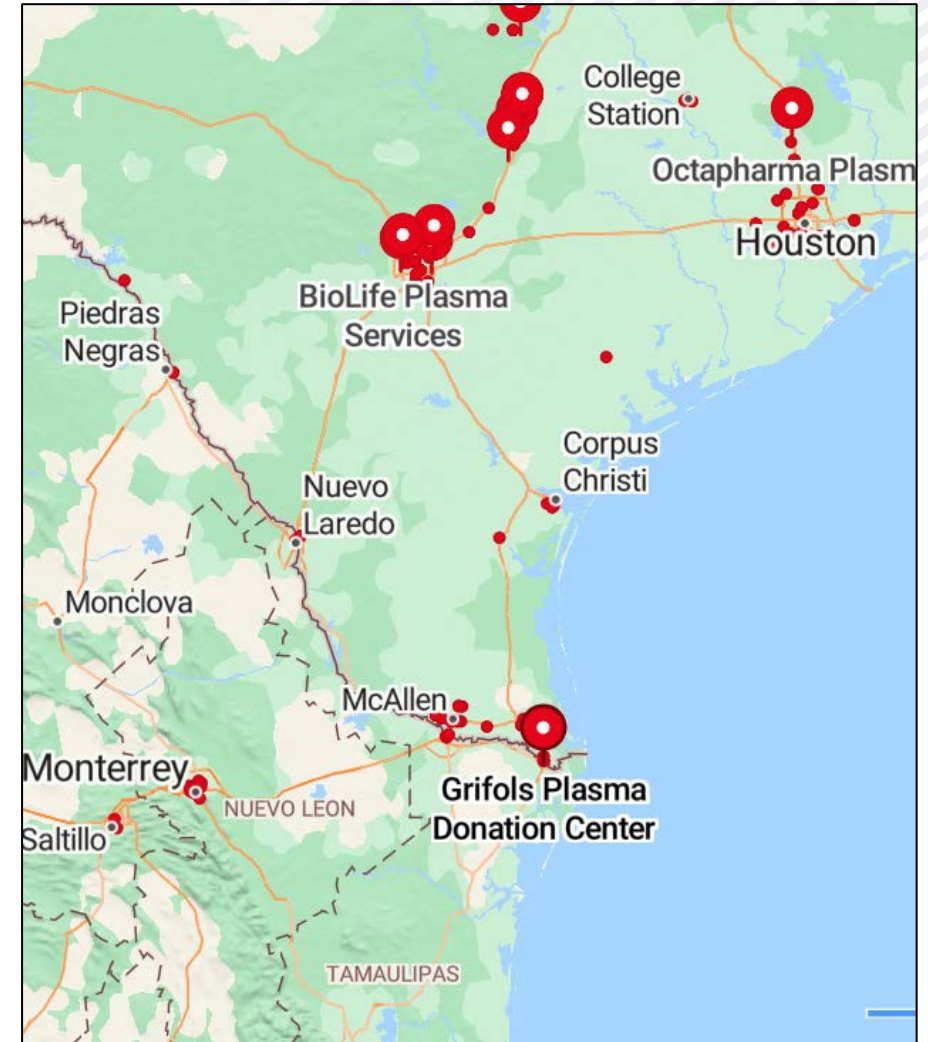
HEALTH & MEDICINE

Plasma Donation Is a Bloody Business at the Border

Thousands of Mexicans routinely cross into Texas to sell their vital bodily fluids for cash. Is that arrangement symbiotic—or exploitative?

By Aaron Nelsen

July 2023



Le don de plasma rémunéré: le risque d'exploitation des populations vulnérables



Hungary's most deprived people donate blood plasma to survive - photo essay

The UK-based Hungarian Roma documentary photographer Béla Váradi spent months photographing the lives of blood plasma donors after he realised several old friends saw payment for plasma donation as a way of getting by

« Pour beaucoup, et notamment la population la plus marginalisée: les Roms, le don de plasma sanguin est devenu un moyen de survie »

- En Hongrie, la collecte de plasma a considérablement augmenté. Plus de 50 centres de collectes privés de plasma sont répartis dans le pays
- Selon la loi, les donneurs peuvent être rémunérés que 7 500 forints (environ 18 €) en espèces, mais aucune réglementation ne limite les incitations supplémentaires.
- Bien que la loi hongroise n'autorise que deux dons de plasma par semaine, aucun mécanisme efficace ne permet de suivre la fréquence réelle des dons et encore moins la santé des donneurs.
- Des dons de plasma bien plus fréquents sont rapportés (jusqu'à 300 fois / an,...), avec un impact sur la santé des donneurs.

« Un système d'auto-exploitation, subtilement encouragé par les entreprises, minimise les risques et glorifie la noble idée de "sauver des vies" »

Un don de plasma qui peut conduire à l'organisation d'une pénurie



Organisation for Economic Co-operation and Development

DAF/COMP/AR(2022)50

Unclassified

English - Or. English

28 May 2024

Directorate for Financial and Enterprise Affairs
COMPETITION COMMITTEE

[https://one.oecd.org/document/DAF/COMP/AR\(2022\)50/en/pdf](https://one.oecd.org/document/DAF/COMP/AR(2022)50/en/pdf)

Rapport par la Roumanie:

Sanction pour pratique anti-concurrentielle

- Sanction de **cinq entreprises multinationales** fournissant des immunoglobulines et d'autres médicaments dérivés du plasma humain (et collectant du plasma dans un modèle rémunéré), ainsi que l'association sectorielle représentative
- Sanction en raison de « l'adoption d'une stratégie coordonnée de **limitation sévère des quantités de produits d'immunoglobuline mis sur le marché**, motivée commercialement par l'**obtention de profits plus élevés**. Ceci a eu pour conséquence d'avoir limité et même **interrompu l'approvisionnement en immunoglobulines sur le marché roumain** ».
- Des amendes de plus de 71 millions d'euros.

Accroître la collecte de plasma par les établissements de transfusion à but non lucratif en Europe

Accroître la collecte de plasma par les établissements de transfusion à but non lucratif en Europe:

- Pour assurer une autosuffisance européenne en sang
- Pour préserver la santé des donneurs et notre sang qui repose sur le don non-rémunéré
- Pour sauvegarder l'approvisionnement en produits sanguins

Le don de plasma non rémunéré en Europe:

- Un enjeu stratégique européen qui réclame une action spécifique de la Commission Européenne et des États membres
- Un Service d'Intérêt Général de l'Union Européenne (service public, possible aides d'Etat)
- Une priorité pour l'EBA

SUPPLY project Strengthening unpaid plasma collection capacity in Europe



SUPPLY PROJECT KICK-OFF: EBA LEADS EU PROJECT TO STRENGTHEN VOLUNTARY NON-REMUNERATED PLASMA COLLECTION CAPACITY IN EUROPE

Des Directives Sang au Règlement SOHO

Sécurité et qualité des substances d'origine humaine

Publié au JO de l'EU en Juillet 2024, implémenté en Aout 2027



<https://data.consilium.europa.eu/doc/document/PE-8-2024-INIT/fr/pdf>

THE KEY MEASURES

STRENGTHENED LEVELS OF HEALTH PROTECTION



A wider scope to cover blood, tissues, and cells, together with other SoHO (like human breast milk or faecal microbiota)



High standards for safety and quality, implemented through **technical guidelines** developed mostly by expert bodies¹ based on up-to-date scientific evidence



Renewed commitment to the **principle of voluntary and unpaid donation**, protecting donors from exploitation and from risks to their own health without discouraging donations



Improved reporting and follow-up on adverse reactions

FACILITATION OF INNOVATION



Common EU-wide authorisation procedures for innovative SoHO preparations



Body providing advice on regulatory status of a substance or a product



HARMONISATION, SIMPLIFICATION & SUPPORT



Implementation of risk-based oversight, for more efficient use of resources (for authorising establishments and activities, carrying out of inspections...)



Application of **common technical guidelines** while safeguarding Member States' possibility to have more stringent rules



Collection of information on supply, quality and safety of SoHO for oversight, policy and research



EU support to Member States through training for authorities, joint activities and advisory mechanism

DIGITALISATION



Common IT Platform to facilitate data reporting and information sharing

Le principe du don volontaire et non rémunéré est réaffirmé

- Une **incitation financière au don n'est pas autorisée**.
- La compensation est autorisée dans la limite de la neutralité financière.
- Si la compensation est autorisée par un Etat membre, la limite supérieure doit être fixée par la loi, selon des critères établis par le SOHO coordinating board (SCB).
- Les conditions de compensations doivent être partagées entre les Etats membres (via le SCB).
- Les activités de promotion du don ne peuvent pas s'appuyer sur la compensation.

L'importance de la protection des donneurs est affirmée

La nécessaire **résilience de la base donneurs** ainsi que des **dispositifs d'approvisionnement en PSL et en MDS** pour mieux servir les besoins des patients en Europe sont mises en exergue

Immunoglobulines polyvalentes et immunoglobulines anti-D : aspects éthiques du donneur au receveur

Deux exigences éthiques:

- *Assurer l'accès des patients à des médicaments essentiels: les médicaments issus du plasma, grâce aux donneurs de plasma*
- *Assurer la santé, la dignité et la non-exploitation des donneurs de plasma, grâce au don volontaire et gratuit*

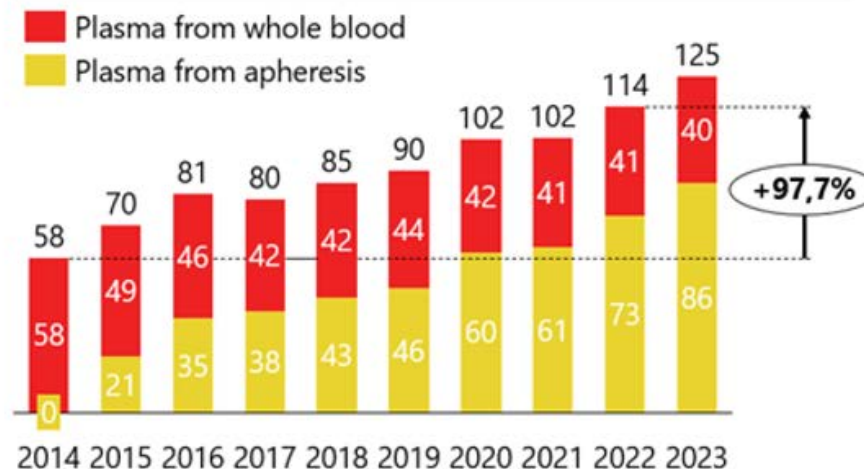
- L'accès des patients aux médicaments essentiels et la santé des donneurs sont des droits fondamentaux.
- L'autosuffisance européenne en médicament issus du plasma est un enjeu de souveraineté sanitaire majeur.
- Le don de plasma volontaire et gratuit est un élément contributif essentiel à la santé des donneurs
- Une mise en cause de la santé des donneurs mettra en danger le don de plasma (et sang) et ainsi obérer l'accès des patients à ces médicaments essentiels.
- Le don de sang et de plasma, un don impliquant la personne humaine, devrait relever intégralement de la sphère publique.
- Les établissements de transfusion public européens sont engagés dans une augmentation de la collecte de plasma.
- Une reprise de la collecte de plasma anti-D en Europe apparaît nécessaire.
- L'engagement et le soutien financier des pouvoirs publics au côté des établissements de transfusion et des donneurs de plasma sont déterminants.

Règlement SOHO :

« Afin de renforcer l'**autosuffisance européenne** dans le domaine des SoHO, il convient d'inviter instamment les États membres à **accroître leur capacité de prélèvement** et leur **base de donneurs** pour les SoHO critiques, en particulier le **plasma**, en mettant en place des programmes de **plasmaphérèse publics et à but non lucratif** »

Danemark: collecte de plasma public exclusive, dons non rémunérés, **auto-suffisance 100% prévue avant 2030**

Danemark: ~100% growth in <10 years (#KG, 000s)



Un grand merci aux donateurs de sang et
de plasma pour leur geste altruiste et
solidaire

