

Requalification du PFC-SD en médicament Samuel VALCKE

I. Rappel des faits et de la procédure

Au titre des missions que lui confie la loi, et aux côtés des concentrés de globules rouges et des concentrés de plaquettes, l'Établissement français du sang préparait et délivrait aux établissements de santé trois types de plasma à usage thérapeutique direct :

- le plasma frais congelé sécurisé (PFC-SE),
- le plasma frais congelé Intercept viro-atténué par l'Amotosalen (PFC-IA),
- le plasma frais congelé viro-atténué par solvant détergeant (PFC-SD).

Ces trois produits relevaient uniformément de la catégorie des **produits sanguins labiles**, autorisés par décision du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) du 20 octobre 2010 modifiée fixant la liste des produits sanguins labiles (en application de l'article L 1221-8 du code de la santé publique), dont seul l'EFS possédait le **monopole de la préparation et de la distribution** aux établissements de santé selon son circuit de distribution propre (sites de délivrance relevant de l'EFS ou dépôts hospitaliers).

L'un de ces trois produits, le PFC-SD, était préparé à partir d'un mélange de 100 dons subissant un traitement physico-chimique visant à atténuer les pathogènes.

Or, ce mode de préparation est généralement considéré en Europe comme un processus industriel faisant entrer le produit concerné dans le champ d'application de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Par recours introduit le 30 mai 2011, une société pharmaceutique européenne a demandé au Conseil d'Etat d'annuler la décision susmentionnée du directeur général de l'ANSM du 20 octobre 2010 au motif principal de sa contrariété à cette directive européenne.

En effet, ce laboratoire pharmaceutique s'était précédemment vu opposer par l'ANSM une décision de refus à sa demande d'octroi d'autorisation de mise sur le marché pour son plasma SD, ce produit relevant en France du régime juridique des PSL.

Toutefois, la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et de ses composants sanguins, dite « **directive sang** », s'applique au sang humain et aux composants sanguins lorsqu'ils sont **destinés à la transfusion**. Le plasma à finalité transfusionnelle entre donc bien, y compris lorsque son mode de préparation fait intervenir un processus industriel tel que le PFC-SD, dans les prévisions de cette directive.

Quelle était donc la **directive européenne applicable** au statut juridique du PFC-SD ?

Cette affaire a été jugée en trois temps.

1. Le **Conseil d'Etat**, par sa décision Société Octapharma France du 26 octobre 2012, a jugé que l'article L. 1221-8 était, a priori, incompatible avec les objectifs de la directive du 6 novembre 2001. Il a toutefois estimé que la question de l'articulation de celle-ci avec les dispositions de la directive du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins (« Directive sang ») présentait des difficultés sérieuses et justifiait que la Cour de justice de l'Union européenne soit saisie de deux **questions préjudicielles**.

La « directive médicament » semble régler ce **conflit de normes** puisqu'elle confère au **statut de médicament la primauté en cas de doute** sur la qualification d'un produit : « *En cas de doute, lorsqu'un produit, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, est susceptible de répondre à la fois à la définition d'un "médicament" et à la définition d'un*

produit régi par une autre législation communautaire, les dispositions de la présente directive s'appliquent ».

Toutefois, cette règle s'applique-t-elle uniformément ou dans la seule hypothèse où la réglementation communautaire spécifique (en l'occurrence la « directive sang ») est moins rigoureuse que la réglementation médicament ?

Dans la seconde hypothèse, la « directive sang » permet-elle d'introduire des mesures nationales permettant d'écarter tout ou partie de la directive médicament parce qu'elles soumettraient le plasma dans la fabrication duquel intervient un processus industriel à un régime plus strict que celui du médicament ?

2. Par un arrêt du 13 mars 2014, la **Cour de justice de l'Union européenne** a jugé que le **plasma dans la production duquel intervient un processus industriel** entre dans le champ d'application de la « **directive sang** » en ce qui concerne **sa collecte et son contrôle**, **mais** dans le champ de la « **directive médicament** » en ce qui concerne sa **transformation, sa conservation et sa distribution**. En outre, la Cour a précisé que la directive de 2003 ne permettait le maintien ou l'introduction de dispositions nationales soumettant le plasma dans la production duquel intervient un processus industriel à un **régime plus rigoureux** que celui des médicaments qu'en ce qui concerne **sa collecte et son contrôle**.

Il appartient au Conseil d'Etat, juridiction de renvoi, de vérifier que le plasma SD, et plus particulièrement le produit Octaplas, peut être qualifié de médicament au sens de la directive. La Cour indique que tel sera le cas, en particulier, si le plasma en cause peut être administré en vue de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

3. Le Conseil d'Etat, par une seconde décision Société Octapharma France du 23 juillet 2014, a donc tiré les conséquences de cet arrêt en jugeant « *que l'article L. 1221-8 du code de la santé publique ne saurait être interprété, sans méconnaître les objectifs de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments, que comme n'incluant pas dans les produits sanguins labiles dont il détermine le régime le plasma dans la production duquel intervient un processus industriel.* »

Il a ainsi annulé la décision du directeur général de l'ANSM du 20 octobre 2010 en ce qu'elle conférait le statut de produit sanguin labile au PFC-SD.

Une question centrale n'est toutefois tranchée ni par le juge européen, ni par le juge français et laisse les opérateurs dans une forme d'insécurité juridique quant à la qualification de leurs produits : il s'agit de la définition du « **processus industriel** ». Cette notion recouvre-t-elle le poolage de dons et à partir de combien, la stabilité du produit et la reproductibilité de ses caractéristiques intrinsèques, l'application d'un traitement physico-chimique (critères appliqués seuls ou cumul).

Le plasma SD quittant donc la catégorie juridique des produits sanguins labiles pour celle des médicaments dérivés du sang, le droit français a, par divers textes législatifs et réglementaires, été mis en conformité avec le droit européen.

Cette requalification a également emporté diverses conséquences pour la filière et les opérateurs.

II. Les impacts pour la filière et les opérateurs

A. Impact pour la filière plasma et pour l'EFS

Dès lors que le PFC-SD a quitté la catégorie des « produits sanguins labiles » pour devenir un « médicament dérivé du sang », l'EFS, soumis au principe de spécialité et n'étant pas établissement pharmaceutique, s'est retrouvé dans l'impossibilité juridique de continuer à produire et distribuer ce produit.

Au-delà de modalités particulières de gestion transitoire, il en résulte l'apparition de deux filières de production et distribution parallèles pour des produits appartenant à deux catégories juridiques différentes mais possédant les mêmes propriétés et finalité thérapeutiques :

- PFC-SE et PFC-IA, produits unitaires relevant de la catégorie des produits sanguins labiles sur lesquels l'EFS détient un monopole de droit, préparés et distribués, à l'ensemble des établissements de santé dans le cadre de son réseau de distribution/délivrance et soumis aux procédures d'hémovigilance ;
- PFC-SD, devenu médicament dérivé du sang soumis à autorisation nationale ou centralisée de mise sur le marché, produit par des groupes pharmaceutiques, cédés au prix du marché aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé après réponse à appel d'offres et soumis aux procédures de pharmacovigilance.

L'impact essentiel est donc la **remise en cause du système unifié et cohérent** de préparation et distribution, au-delà de leur régime juridique, de produits destinés à la transfusion.

Par ailleurs, dans la mesure où les trois types de plasmas thérapeutiques, nonobstant leur statut juridique, sont considérés comme substituables l'un à l'autre, l'application stricte de la réglementation des marchés publics impose aux établissements publics de santé la mise en concurrence de l'ensemble des produits répondant au même besoin, quand bien même deux de ces produits seraient couverts par un monopole de droit.

Dans ce contexte, la requalification du PFC-SD en médicament a emporté l'ouverture du marché du plasma thérapeutique à la libre concurrence et a mis fin, de fait, au monopole légal de l'EFS sur la préparation et la distribution de l'ensemble des plasmas thérapeutiques.

B. Impacts pour les autres producteurs de plasma SD : le respect des principes éthiques en matière de prélèvement de plasma

Attaché aux principes éthiques régissant la collecte et pour favoriser le don gratuit, la France a imposé une **condition supplémentaire à l'Autorisation de Mise sur le Marché** d'un produit dérivé du sang sur son territoire liée « **au respect de l'éthique à l'origine du produit** ». Ainsi, une AMM ne peut être attribuée à un médicament dérivé du sang que lorsqu'il est préparé à partir de sang ou de composants du sang issus de dons volontaires et bénévoles et répondant aux exigences de sécurité sanitaires (article L.5121-11). Cette AMM de droit commun a une durée de validité de 5 ans.

Cependant une AMM peut, **à titre exceptionnel et par dérogation**, être délivrée à un médicament préparé à partir de sang ou de composants du sang prélevés à partir notamment de dons rémunérés et non anonymes, si ce médicament apporte une amélioration en termes d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou, si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires. Dans ce cas, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée de deux ans qui ne peut être renouvelée qu'en cas de persistance des conditions d'octroi (A noter que la conformité de ce texte aux dispositions de la Directive médicaments a été contestée mais non remise en cause à ce jour).

Toutefois, ce dispositif n'est valable que pour les AMM octroyées par l'autorité nationale française et laisse en toute hypothèse la possibilité d'obtenir une **AMM centralisée au niveau européen dont le respect des principes éthiques n'est pas une condition d'octroi**.

* *
*

Cet arrêt de la CJUE a donc eu deux conséquences :

1. Il a remis en cause un système unifié et cohérent de préparation et distribution, au-delà de leur régime juridique, de produits destinés à la transfusion ;
2. Combiné avec le système européen d'octroi d'AMM, il créé un risque de brèche majeure dans la protection des principes éthiques applicables à la transfusion sanguine en Europe.