



Position Paper on SoHO Regulation

Stanowisko PPTA w sprawie propozycji Komisji Europejskiej odnoszącej się do rozporządzenia UE dotyczącego bezpieczeństwa i jakości substancji pochodzenia ludzkiego przeznaczonych do stosowania u ludzi (Rozporządzenie SoHO)

PPTA cieszy się z przyjęcia przez Komisję Europejską propozycji Rozporządzenia SoHO (w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa substancji pochodzenia ludzkiego przeznaczonych do zastosowania u ludzi) i uważa, że jest to doskonała okazja na poprawę dostępu pacjentów do ratujących życie, wysokiej jakości osoczopochodnych produktów leczniczych (*plasma-derived medicinal products, PDMPs*), mając na uwadze przede wszystkim zdrowie i bezpieczeństwo pacjentów oraz dawców osocza.

Leki wytwarzane z osocza są niezbędne dla około 300 000 pacjentów w całej UE w codziennym leczeniu wielu rzadkich, przewlekłych i zagrażających życiu chorób.¹ Gdyby nie leki osoczopochodne, jakość życia wielu pacjentów byłaby znacznie niższa, a niektórzy mogliby nie przeżyć.

W wielu przypadkach stanowią one jedyną opcję stosowaną w zwalczaniu tych rzadkich schorzeń. Nowe wskazania terapeutyczne, udoskonalone techniki diagnostyczne, lepszy dostęp do leczenia w innych regionach świata i większe zużycie tych preparatów w terapii wtórnych niedoborów odporności wywołanych leczeniem przeciwnowotworowym, znacząco przyczyniają się do wzrostu zapotrzebowania klinicznego na leki osoczopochodne.

Z uwagi na fakt, że obecnie niemal 40% osocza potrzebnego do wyprodukowania leków osoczopochodnych na potrzeby mieszkańców Europy pochodzi ze Stanów Zjednoczonych, ważne jest, aby nowe ramy prawne były odpowiednio dostosowane do celu, jakim jest tak potrzebne zwiększenie poboru osocza na Starym Kontynencie.

300 000
pacjentów
w Europie nie byłoby w stanie funkcjonować bez ratujących życie leków osoczopochodnych.
W przypadku wielu rzadkich chorób
jest to jedyna opcja leczenia.

1. Zagwarantowanie zdrowia i bezpieczeństwa dawców osocza

Bezpieczeństwo dawców osocza ma kluczowe znaczenie dla przedstawicieli branży leków osoczopochodnych. W związku z tym PPTA z uznaniem przyjmuje, a jednocześnie wspiera działania i wprowadzane standardy chroniące zdrowie i bezpieczeństwo dawców.

PPTA nieustannie pozostaje aktywnie zaangażowane na rzecz zdrowia dawców, wdrażając dobrowolny program standardów branżowych – Międzynarodowy Program Jakości Osocza (*International Quality Plasma Program, IQPP*). Jeden z tych standardów obejmuje ocenę występowania DAE (zdarzeń niepożądanych u dawców, Donor Adverse Event) u dawców osocza: „Standard IQPP dotyczący rejestrowania zdarzeń niepożądanych u dawców – »Plasma Vigilance«². Dzięki wprowadzeniu tego standardu, od 2016 r. dostępny jest zbiór definicji służących do oceny i monitorowania DAE, powszechnie stosowany w całej branży leków osoczopochodnych.

Zapewnienie harmonizacji systemów oceny zdarzeń niepożądanych u dawców w całej UE

Dotychczasowe doświadczenie branży leków osoczopochodnych w zakresie monitorowania i oceny DAE wśród dawców osocza wskazuje na konieczność usprawnienia każdego nowego systemu dawstwa osocza w UE (w zakresie zbierania danych, raportowania i oceny), aby umożliwić odpowiednią harmonizację. System taki powinien także uwzględniać specyfikę procesu plazmaferezy³. Ważne jest, aby odróżnić wymogi zdrowotne stawiane wobec

¹ Z każdym rokiem w krajach UE diagnozuje się coraz więcej pacjentów cierpiących na zagrażające życiu schorzenia spowodowane zaburzeniami funkcji białek osocza, takie jak niedobory odporności, neuropatie obwodowe o podłożu immunologicznym, wrodzony obrzęk naczynioruchowy, niedobór alfa1-antytrypsyny, hemofilia i inne zaburzenia krzepnięcia krwi.

² PPTA: Standard IQPP dotyczący rejestrowania zdarzeń niepożądanych u dawców, wersja 2, kwiecień 2018 r.: https://www.pptaglobal.org/images/IQPP/Standards_Revisions/2018/IQPP_DAEERS_V2.pdf

³ W przypadku plazmaferezy nie jest wymagana premedykacja. Interwencja medyczna (tj. flebotomia) jest identyczna jak w przypadku poboru krwi, niemniej jednak plazmafereza to zabieg pozaustrojowy wykonywany przy pomocy aparatury laboratoryjnej. W ramach plazmaferezy komórki krwi dawcy powracają do organizmu. W przypadku dawców krwi pełnej jest inaczej. Ponadto,



Position Paper on SoHO Regulation

dawców osocza (oddających osocze metodą plazmaferezy) od wymogów dotyczących dawców krwi pełnej i innych składników krwi. Istnieją również różne typy procesów aferezy⁴, które wymagają innych metod opieki nad dawcą (i kontroli jego stanu zdrowia).

Oddawanie osocza jest bezpieczne

PPTA jest zaniepokojone tezą sugerującą, że dawstwo osocza „uważa się za zabieg obciążony istotnym ryzykiem”, ponieważ stwierdzenie takie może być mylące. Badania naukowe dowodzą, że ryzyko zdarzeń niepożądanych u dawców osocza (DAE) jest niskie i zbliżone do ryzyka obserwowanego w przypadku oddawania krwi. Niedawne badanie obejmujące ponad 12 milionów dawców osocza, będące jednym z największych przeprowadzonych dotychczas badań z udziałem dawców wykazało, że zdarzenia niepożądane związane z oddawaniem osocza są bardzo rzadkie (około 16 zdarzeń na 10 000 donacji), przy czym większość z nich ma łagodne nasilenie: 90% przypadków to niskie ciśnienie krwi lub siniak w miejscu wkłucia. Ryzyko ich wystąpienia u dawców jest niewielkie i podobne do ryzyka wystąpienia DAE podczas oddawania krwi pełnej.⁵ Porównywalne wyniki uzyskano też w wielu innych badaniach naukowych.^{6,7,8,9}



Bezpieczne dla dawców

Zdarzenia niepożądane występują u zaledwie 0,16% dawców osocza. Oznacza to, że ryzyko jest równie małe jak u dawców krwi.

2. Zwiększenie poboru osocza w UE

Rozróżnienie pomiędzy osoczem a krwią

PPTA z radością przyjmuje wprowadzenie rozróżnienia pomiędzy osoczem a innymi składnikami krwi przeznaczonymi do transfuzji, w tym także utworzenie nowych definicji. Uznanie istnienia tych różnic daje podstawy do przyjęcia zasad wspierających zwiększenie dostępności osocza w Europie – takich, jak na przykład odmienne kryteria wykluczenia odnoszące się do dawców osocza.

Rekompensaty dla dawców wg stałych stawek, uwzględniających ponoszone koszty i niedogodności związane z dawstwem

PPTA docenia zamieszczenie w treści propozycji, że wypłacanie dawcom rekompensat o stałej stawce – na zasadach określonych przez Państwa Członkowskie – jest zgodne z zasadą „Dobrowolnego Nieodpłatnego Krwiodawstwa”. Jednocześnie PPTA uważa, że bardziej odpowiednie byłoby zachowanie w Rozporządzeniu SoHO sformułowań zamieszczonych w unijnej dyrektywie w sprawie tkanek i komórek. Wskazuje ona, że „dawcy mogą otrzymywać rekompensatę, która ogranicza się wyłącznie do zwrotu wydatków i zadośćuczynienia za niedogodności związane z dawstwem”. Tekst w takim brzmieniu odzwierciedla także interpretację Rady ds. Bioetyki w Nuffield, wg której rekompensata może stanowić zadośćuczynienie za straty finansowe i straty o charakterze innym niż finansowe.¹⁰ W tym kontekście dokonana przez Komisję Europejską ocena dyrektyw w sprawie krwi oraz tkanek i

dawcy osocza potrzebują mniej czasu na regenerację i odtworzenie pobranych białek osocza w porównaniu z czasem potrzebnym na regenerację i odtworzenie składników krwi u dawców krwi pełnej.

⁴ Dotyczy to aferezy krwinek czerwonych, aferezy płytek krwi, aferezy granulocytów (z leczeniem w trakcie aferezy) aferezy limfocytów, aferezy monocytów, aferezy komórek macierzystych i plazmaferezy.

⁵ Schreiber GB, Becker M, Fransen M, Hershman J, Lenart J, Song G i in. 2021 „Plasmavigilance – Adverse events among U.S. source plasma donors.” Transfusion 2941-57

⁶ Gustafson M. Source Plasma Donor Hemovigilance Activities and Results. Dostępny pod adresem:

https://www.pptaglobal.org/images/presentations/2017/Gustafson_PlasmaVigilance100817.pdf (badanie pilotażowe).

⁷ 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.

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

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

¹⁰ The Nuffield Council on Bioethics - Human bodies: donation for medicine and research - https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Donation_full_report.pdf



Position Paper on SoHO Regulation

komórek wskazuje na możliwość zaistnienia znacznych różnic pomiędzy niedogodnością i czasem poświęconym na różne rodzaje dawstwa¹¹, w tym w odniesieniu do oddawania krwi i osocza.

Zapewnienie zrównoważonego systemu poboru osocza w UE w ramach dedykowanych programów plazmaferezy

Proponowane Rozporządzenie UE przewiduje, że Państwa Członkowskie muszą stworzyć „krajowe plany awaryjne dot. SoHO”,¹² w których przewidziane zostaną konieczne środki regulacyjne i monitorujące. Niemniej jednak, badanie Komisji Europejskiej dotyczące „wsparcia oceny skutków zmiany przepisów dotyczących BTC (*blood, tissues, cells* [krewi, tkanek i komórek])”, potwierdziło, że „system monitorowania i przewidziane środki regulacyjne nie wystarczyłyby do zmniejszenia zależności UE od osocza ze Stanów Zjednoczonych”.¹³

Zależność od osocza pochodzącego ze Stanów Zjednoczonych w UE wynosi obecnie blisko 40% (czyli około 5 milionów litrów).¹⁴ Co więcej, dane pokazują, że ilość osocza „odzyskanego” (pośrednio) z krwi pełnej z czasem zmniejszyła się ze względu na malejące zapotrzebowanie na krew pełną i wdrażanie programów zarządzania krwią pacjentów.^{15,16} PPTA uważa w związku z tym, że UE powinna być bardziej ambitna i powinna zarekomendować Państwom Członkowskim, by one również ustanowiły proaktywne plany krajowe ukierunkowane na pobór większej ilości osocza metodą plazmaferezy.¹⁷ Propozycja ta wpisuje się w cele Strategii farmaceutycznej dla Europy, obejmujące m.in. zmniejszenie zależności, jeśli chodzi o materiały wyjściowe dla leków o krytycznym znaczeniu.

Wzrost poboru osocza w UE w ciągu ostatnich dwudziestu lat, służący zaspokojeniu rosnącego zapotrzebowania klinicznego na leki osoczopochodne wśród pacjentów w Europie, zawdzięczamy głównie sektorowi prywatnemu.¹⁸

Obecnie tylko cztery Państwa Członkowskie UE (Austria, Czechy, Niemcy, i Węgry) wprowadziły model pobierania osocza, w którym sektor publiczny współistnieje z sektorem prywatnym. Te cztery kraje zapewniają 44% (około 4,3 mln litrów w 2020 r.) łącznej ilości osocza pobranego w UE.¹⁹

W proponowanym Rozporządzeniu zaleca się, aby Państwa Członkowskie dołożyły „wszelkich uzasadnionych starań, aby zachęcać sektor publiczny do włączenia się w działania związane z dawstwem SoHO, zwłaszcza w zakresie kluczowych SoHO (substancji pochodzenia ludzkiego przeznaczonych do stosowania u ludzi)”. W tym kontekście połączenie wysiłków sektora publicznego i prywatnego w celu zwiększenia poboru osocza w Europie ma kluczowe znaczenie dla zaspokojenia rosnącego zapotrzebowania ze strony pacjentów.

Okolo 40%

osocza potrzebnego w UE
pochodzi ze Stanów
Zjednoczonych.¹⁴



Wzrost poziomu poboru osocza w UE jest zasługą głównie sektora prywatnego¹⁸



44%

łącznej ilości osocza pobranego
w UE pochodzi tylko z czterech
krajów UE¹⁹.

¹¹ Dokument roboczy dla personelu komisji — ocena przepisów unijnych dotyczących krwi, tkanek i komórek (SWD(2019) EN376 ostateczny)

¹² Art. 62.1: „Państwa członkowskie opracują krajowe plany awaryjne SoHO, określając środki, które należy zastosować bez zbędnej zwłoki, gdy sytuacja związana z podażą kluczowych SoHO stanowi bądź może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkiego”

¹³ Badanie oceniające wpływ zmian dyrektywy 2002/98/WE oraz dyrektywy 2004/23/WE – https://health.ec.europa.eu/publications/study-supporting-impact-assessment-revision-directive-200298ec-and-directive-200423ec_en

¹⁴ The Marketing Research Bureau, dane z 2021 r.

¹⁵ The Marketing Research Bureau, dane z 2021 r.

¹⁶ Dokument roboczy dla personelu komisji — ocena prawodawstwa unijnego dotyczącego krwi, tkanek i komórek (SWD(2019) EN376 wersja ostateczna)

¹⁷ W swoim raporcie z oceny Komisja Europejska stwierdziła, że najwydajniejszą metodą pobierania osocza jest afereza (lub plazmafereza) osocza.

¹⁸ The Marketing Research Bureau, dane z 2021 r.

¹⁹ The Marketing Research Bureau, dane z 2021 r.



Position Paper on SoHO Regulation

3. Optymalizacja, wyjaśnienie i dostosowanie ról technicznych organów eksperckich (EDQM, ECDC, EMA, Rada Koordynacyjna SoHO) w podejmowaniu decyzji regulacyjnych związanych z osoczem

Zaangażowanie interesariuszy branżowych w proces konsultacji mających na celu opracowanie wytycznych dotyczących bezpieczeństwa krwiodawstwa i zdrowia dawców.

PPTA z zadowoleniem przyjmuje pomysł utworzenia nowej Rady Koordynacyjnej ds. SoHO, a także zwiększenia roli Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) oraz Europejskiej Dyrekcji ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM*) w zapewnianiu wsparcia technicznego mającego na celu zagwarantowanie bezpieczeństwa dawstwa i ochronę zdrowia dawców. Konieczne są jednak dokładniejsze wyjaśnienia na temat kompetencji i obowiązków poszczególnych zaangażowanych organów. Konieczne jest jasne rozgraniczenie uprawnień i podział odpowiedzialności oraz kompetencji, z jak najmniejszym nakładaniem się na siebie. Niezbędne jest także przedstawienie skonkretyzowanego poglądu na to, które z regulacji mają zastosowanie do osocza przeznaczonego do frakcjonowania, a które do pełnej krwi/składników krwi wykorzystywanych do natychmiastowej transfuzji.

Kluczowe jest również to, aby wszelkie postanowienia i wytyczne, które zostaną w przyszłości opracowane, były oparte na najnowszych dowodach i badaniach naukowych. Jako PPTA, z chęcią podzielimy się z tymi organami naszą wiedzą, zachowując przy tym całkowitą transparentność. Zależy nam bowiem, by przepisy dotyczące oddawania osocza i zabiegu plazmaferezy uwzględniały istotne różnice pomiędzy oddawaniem osocza a oddawaniem pełnej krwi, bądź składników krwi do transfuzji – także w odniesieniu do wykluczenia dawców, obowiązkowych testów, jak też wytwarzania i przechowywania. W związku z tym PPTA apeluje do wyznaczonych Podmiotów Ekspertkich, by wdrożyły zasady zaangażowania interesariuszy, podobne do zasad angażowania interesariuszy stosowanych przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency, EMA*)^{20,21,22}. Ponadto, apelujemy także o wprowadzenie rygorystycznego procesu weryfikacji naukowej w przypadku wydawania monografii, w tym dotyczących osocza do frakcjonowania – proces taki jest już stosowany zarówno w EMA, jak i w Komisji Farmakopei Europejskiej EDQM. Umożliwi to otwarty i konstruktywny dialog z udziałem interesariuszy posiadających odpowiednią wiedzę i rozumiejących zagadnienia związane z plazmaferezą.

Określenie, które wytyczne naukowe powinny być stosowane przez podmioty SoHO w celu przestrzegania standardów technicznych dotyczących pobierania osocza i procesu frakcjonowania.

Projekt Rozporządzenia przewiduje, że wytyczne naukowe określone przez EDQM i ECDC dla podmiotów SoHO „należy traktować jako metodę wykazania zgodności ze standardami technicznymi”. Jednak projekt Rozporządzenia przewiduje również, że „podmioty SoHO powinny mieć możliwość stosowania się do innych wytycznych, o ile osiągną taki sam poziom jakości, bezpieczeństwa i skuteczności”. PPTA pragnie podkreślić, że chociaż odpowiedni przewodnik EDQM dotyczący krwi²³ przedstawia użyteczne parametry i standardy dotyczące składników krwi do transfuzji, to obecnie nie uwzględnia on w dostatecznym stopniu istotnych różnic między krwią pełną, składnikami krwi do transfuzji a osoczem do frakcjonowania (wytwarzania) leków osoczopochodnych. Aby podmioty SoHO i inni interesariusze mieli pewność co do zasad regulacyjnych, konieczne jest zatem wyjaśnienie, w jakich przypadkach można zastosować alternatywne wytyczne do przepisów EDQM i/lub ECDC.

Na zakończenie pragniemy podkreślić, że PPTA pozostaje zaangażowane w otwarty i konstruktywny dialog ze wszystkimi decydentami i interesariuszami, mający na celu uchwalenie europejskiego Rozporządzenia SoHO, które poprzez swoje przepisy odpowiednio wdrożone w UE pomoże ochronić zdrowie i bezpieczeństwo dawców,

²⁰ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf

²¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/framework-interaction-between-european-medicines-agency-industry-stakeholders_en.pdf

²² https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-module-2-engagement-stakeholders_en.pdf

²³ Przewodnik dotyczący krwi EDQM: <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>



Position Paper on SoHO Regulation

zwiększyć pobór osocza w UE i ostatecznie poprawić dostęp pacjentów do niezbędnych, ratujących życie leków osoczopochodnych w UE.