

# Společně k širšímu evropskému ekosystému dárcovství plazmy

## Posílení směrnice EU o krvi: uspokojení potřeb pacientů používajících léčivé přípravky pocházející z plazmy a dárců plazmy

Jedinečné aspekty lidské plazmy je třeba ve směrnici přesněji vymezit.

Revize právních předpisů Evropské unie o krvi, tkáních a buňkách přináší příležitost posílit tento právní rámec a podpořit nové přístupy, které zvýší odběry plazmy v celé Evropě, jež je potřebná k výrobě léčivých přípravků z plazmy.

Původní právní rámec EU pro krev a krevní složky nebyl vytvořen s ohledem na potřeby zvyšujícího se odběru plazmy. Rostoucí klinická potřeba léčivých přípravků vyráběných z plazmy a rostoucí závislost na plazmě z USA vyžaduje změnu politiky v oblasti odběru plazmy v Evropě.

Toto pojednání se zabývá oblastmi, v nichž lze směrnici posílit. Navrhované změny vycházejí z dlouholetých zkušeností, podrobných poznatků a vědeckých důkazů týkajících se dárcovství plazmy a jsou podloženy nově vznikajícími dárcovskými postupy.

Směrnice o krvi, související evropské právní předpisy a vnitrostátní předpisy v oblasti veřejného zdraví musí:

- **Výslovně uznat jedinečnou povahu plazmy, která se používá pro výrobu léčivých přípravků vyráběných z plazmy (PDMP)**, protože se zásadně liší od plné krve a dalších labilních složek krve.
- **Podpořit politiku EU „otevřené strategické autonomie“ a řešit závislost Evropy na plazmě z USA** podporou vytvoření silnějšího evropského ekosystému dárcovství plazmy.

Obnovená směrnice EU o krvi by měla:

- **Objasnit rozdíl mezi plazmou používanou pro transfuzi a plazmou používanou k výrobě léčivých přípravků z plazmy.** To je základem politik, které podpoří větší dostupnost plazmy.
- **Podpořit členské státy při zavádění specializovaných programů pro přímý odběr plazmy (plazmaferéza)**; a osvětové akce, které informují komunity o zásadním významu léčivých přípravků získaných z plazmy a o potřebě dárcovství plazmy.
- **Podpořit darování plazmy objasněním, že příspěvek s pevnou sazbou na kompenzaci dárců** – za výdaje a nepříjemnosti spojené s darováním – je v souladu se zásadou dobrovolného bezplatného dárcovství, podobně jako ve směrnici EU o tkáních a buňkách 2004/23/ES, čl. 12.1.
- **Podpořit koexistenci veřejných středisek pro odběr krve a plazmy spolu se soukromými středisky pro odběr plazmy.**

Asociace Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA – [www.pptaglobal.org](http://www.pptaglobal.org)), celosvětové průmyslové obchodní sdružení, zastupuje soukromý sektor výrobců plazmatických a rekombinantních analogových terapií, souhrnně označovaných jako plazmatické proteinové terapie, a sběratele zdrojové plazmy používané k frakcionaci. Tyto terapie využívají miliony lidí na celém světě k léčbě různých onemocnění a závažných zdravotních stavů. PPTA také spravuje standardy a programy, které pomáhají zajistit kvalitu a bezpečnost plazmatických proteinových terapií, dárců a pacientů.

# Současný stav dárcovství plazmy pro léky v EU

V nadcházejícím desetiletí bude stále více evropských pacientů potřebovat přístup k léčivým přípravkům odvozeným z plazmy.

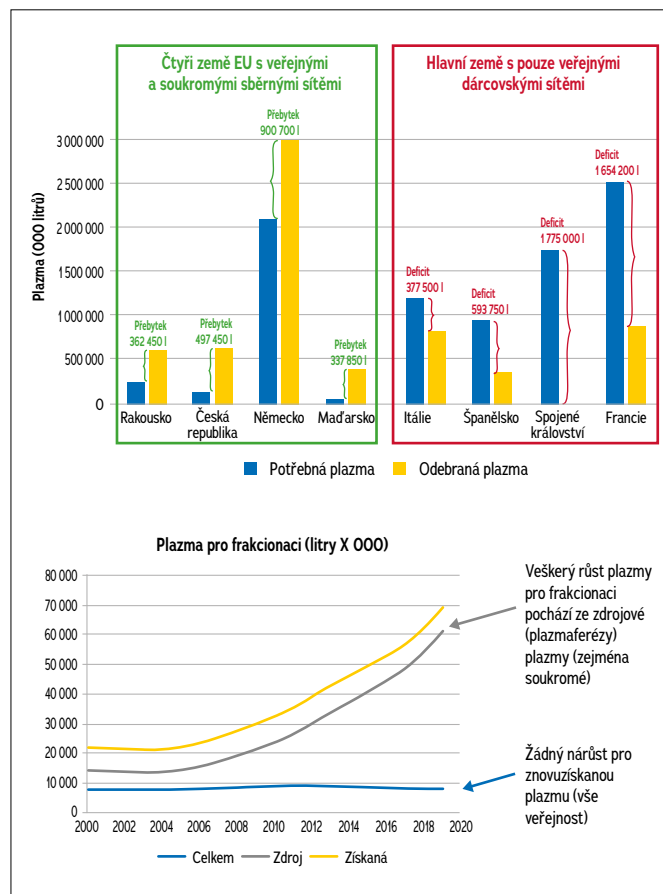
Léčivé přípravky odvozené z plazmy (PDMP) jsou jedinečné léčivé přípravky, které lze vyrobit pouze z lidské plazmy darované odhodlanými dárci. Za posledních 10 let se používání imunoglobulinů, které patří k nejčastěji používaným PDMP, téměř zdvojnásobilo\*. U mnoha zdravotních potíží jsou PDMP jedinou možnou léčbou.

Léky vyrobené z lidské plazmy od dárců jsou **nezbytné pro přibližně 300 000 pacientů** v celé EU, kteří jsou denně závislí na této léčbě při léčbě různých vzácných, chronických a život ohrožujících onemocnění.<sup>1</sup> Bez této léčby by se kvalita života mnoha pacientů podstatně snížila a někteří by nemuseli přežít.

**Deficit plazmy v EU.** V EU v současné době chybí 3,8 milionu litrů plazmy potřebné k výrobě životně důležitých léčivých přípravků z plazmy. V současné době pochází přibližně 30 % plazmy používané k výrobě PDMP pro pacienty v EU z USA.<sup>2</sup>

**Země, které mají kombinovaný model veřejného a soukromého dárcovství, přispívají k odběru plazmy v Evropě nejvíce.** Veřejný sektor v EU vykázal v posledním desetiletí jen malý nárůst odběrů plazmy. Naproti tomu soukromá dárcovská centra plazmy ve stejném období poskytla většinu zvýšeného počtu odběrů plazmy v EU, které jsou potřebné k uspokojení rostoucí klinické potřeby PDMP.

**Veřejné a soukromé plazmové systémy mohou existovat vedle sebe.** V Evropě je 62 % plazmy získáváno veřejnými a nevládními službami pro odběr krve, a to především z odběrů plné krve. Soukromý sektor shromažďuje v Evropě 38 % plazmy, ale pouze ve čtyřech zemích (Rakousko, Česká republika, Německo a Maďarsko), a to pomocí plazmaferézy. V těchto čtyřech zemích koexistují soukromá dárcovská centra pro plazmaferézu s veřejnými službami odebírajícími plnou krev a plazmu. **V porovnání s ostatními zeměmi se zde odebírá čtyřikrát více plazmy na 1000 obyvatel.**<sup>3</sup>



Údaje za celou EU ukazují, že země, které mají pouze veřejné programy na získávání plazmy z národních systémů dárcovství plné krve, neshromažďují dostatek plazmy pro potřeby svých pacientů. (Zdroj: Marketing Research Bureau 2018).

Evropská komise zdůrazňuje, že darování plazmy pomocí plazmaferézy je účinnější než získávání plazmy z plné krve.<sup>4</sup> Soukromý sektor je připraven podělit se o své zkušenosti s přístupy k provozování bezpečných, účinných a moderních programů plazmaferézy a aktivně přispět k tomu, aby se pro evropské pacienty získávalo více plazmy.

## Důkaz proveditelnosti koncepce: koexistence veřejné a soukromé sítě dárců plazmy.

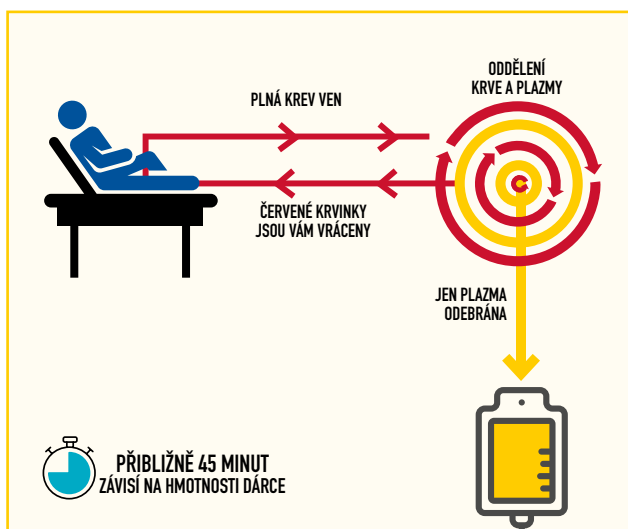
Neexistují žádné důkazy, které by potvrzovaly názor, že koexistence veřejných a soukromých programů dárcovství plazmy a kompenzace dárců za jejich výdaje a nepohodlí vede k poklesu dárcovství plné krve.<sup>3</sup> Výzkumy ukazují, že v zemích, které uplatňují model veřejného a soukromého dárcovství, nedošlo k poklesu darování plné krve. Některé národní studie ukazují, že profily dárců plazmy a dárců plné krve se liší. Dárci plazmy jsou spíše mladší a stejně jako dárcovská centra plazmy sídlí ve městech; na rozdíl od dárců plné krve, kteří darují krev hlavně v mobilních odběrových jednotkách, častěji ve venkovských oblastech.<sup>10</sup>

## Dobrovolné bezplatné dárcovství.

V současné době poskytuje 25 zemí EU dárcům plazmy určitou formu kompenzace. Pokrývá vzniklé náklady a uznává nepříjemnosti spojené s dárcovstvím podle zásady dobrovolného bezplatného dárcovství (VUD).<sup>5</sup> Ve čtyřech zemích EU (Rakousko, Česká republika, Německo a Maďarsko) uplatňují soukromá centra kompenzaci jako příspěvek s pevnou sazbou<sup>6\*\*</sup>. Tento přístup je analogický se směrnicí EU o tkáních a buňkách a je plně slučitelný se zásadou VUD, jak uznává zpráva Komise EU o provádění zásady VUD<sup>5</sup>, Průvodce bioetikou Rady Evropy DH<sup>7</sup>, Průvodce bioetikou Nuffieldské rady<sup>8</sup> a německý zákon o transfúzi.<sup>9</sup>



## Plazmaferéza



Plazmaferéza využívá specializované zařízení, které odděluje plazmu z krve dárce a krevní buňky vrací dárce.

## Navrhovaná objasnění a definice

### Uznání jedinečné povahy lidské plazmy ve směrnici EU o krvi

Revidovaná směrnice EU o krvi může poskytnout jasnější kontext pro plazmu. Měla by obsahovat přesnější definice týkající se jedinečných aspektů dárcovství plazmy a plazmy jako výchozího materiálu pro výrobu PDMP.

Zahrnutí navrhovaných aktualizovaných pojmů a přesnějších definic do textů směrnice umožní rozpoznat důležité rozdíly mezi plazmou pro výrobu PDMP a labilní krví a krevními složkami, které se používají pro transfuzi, pokud jde o biologické vlastnosti, zpracování a předpisy. Uznání toho, že lidská plazma je kritickým výchozím materiálem pro výrobu léčivých přípravků, navíc zapadá do vlastní strategie EU v oblasti farmacie. V rámci svého cíle *otevřené strategické autonomie* se EU snaží snížit závislost na dovozu výchozích materiálů ze zemí mimo EU.

### Pro podpoření většího dárcovství plazmy definovat a odlišit plazmu od plné krve a krevních složek pro transfuzi.

Plazma pro výrobu je krevní složka. Zásadně se však liší od krve a krevních složek, které se používají pro transfuzi. Tento rozdíl je třeba objasnit v definicích použitých v revidované směrnici o krvi. Konkrétně:

- Rozlišit zavedením následujících definic: plazma pro transfuzi; plazma pro výrobu a plazma pro frakcionaci; získaná plazma (z darované plné krve); plazmaferéza a transfuzní zařízení.
- Zajistit, aby inspekce mohly probíhat kdykoli, a to včetně inspekci na dálku, kontrolních opatření a přístupu založeného na rizicích a podporovaného agenturou EMA, který upravuje četnost nebo intervaly inspekci.
- Zajistit vzájemné uznávání inspekci s cílem zvýšit jejich účinnost zavedením změn, které by vedly k rozšíření dohod o vzájemném uznávání mezi EU a USA a zahrnovaly by léčivé přípravky získané z lidské krve nebo lidské plazmy.
- Zlepšit přijímání dárců revizí kritérií pro odložení dárcovství na základě nejnovějších vědeckých poznatků.

### Odebrat více plazmy, vyjasnit oblast působnosti a odpovědnosti, stejně jako v jiných směrnících EU.

Při popisu rámce pro sběr plazmy by měla směrnice o krvi vyjasnit svou oblast působnosti a zahrnout příslušné definice, jako je tomu v jiných právních předpisech EU. Konkrétně:

- Objasnit, že směrnice EU o krvi upravuje fázi odběru a testování plazmy pro výrobu, zatímco právní předpisy EU v oblasti farmacie se vztahují na plazmu po vstupu do výrobní fáze; Revidovaná směrnice může tuto oblast působnosti vyjasnit křížovým odkazem na právní předpisy EU v oblasti farmacie 2001/83.\*\*
- Zavést definici zdravotnického pracovníka ze směrnice 2011/24/EU o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči, aby bylo jasné, že kromě lékařů mohou být za vyšetření zdravých dárců odpovědní i jiní zdravotničtí pracovníci (například registrované zdravotní sestry).
- Upřesnit, že kompenzace nákladů vzniklých dárčům plazmy a nepříjemností způsobených dárcovstvím je v souladu s koncepcí dobrovolného bezplatného dárcovství<sup>11</sup> a může být poskytována jako příspěvek s pevnou sazbou.<sup>8</sup>

### Odebrat více plazmy, stanovit cíle v právních předpisech EU v souladu s farmaceutickou strategií EU.

- Členské státy EU by měly přispět k dosažení cíle EU, kterým je otevřená strategická autonomie pro lidskou plazmu, výchozí materiál potřebný k výrobě PDMP pro pacienty v celé EU.
- Snížit závislost na zemích mimo EU, pokud jde o výchozí materiál (lidskou plazmu), který je potřebný k výrobě léků. Upřesnit, že to lze usnadnit použitím modelu kombinovaného systému veřejného a soukromého sektoru pro zvýšení dárcovství plazmy v těch zemích, kde vedle sebe existují sítě dárců krve a plazmy z veřejného a soukromého sektoru.

### Podrobné komentáře

#### Objasnění principů soběstačnosti

Současné odkazy na soběstačnost v právních předpisech EU by se měly týkat krve a krevních složek určených k přímé transfuzi, nikoli však plazmy a léčivých přípravků vyrobených z plazmy. Toto nedostatečné rozlišení způsobuje nedorozumění při řešení rostoucí klinické potřeby plazmy potřebné k výrobě léčivých přípravků odvozených z plazmy (PDMP) – jako je lidský imunoglobulin a další.

Všechny labilní krevní složky mají krátkou dobu použitelnosti a nelze je snadno přepravovat z jedné země do druhé. Plazma pro léky je jiná. Je součástí globálního dodavatelského řetězce, protože vyžaduje značné výrobní kapacity pro frakcionaci léků získaných z plazmy. Proto ji lze zmrazit, aby byla zajištěna stabilita terapeutických proteinů, a přepravovat.

*V právních předpisech by se pojem soběstačnosti měl vztahovat konkrétně na lidskou krev nebo krevní složky určené k transfuzi. U těchto přípravků se členské státy mohou zaměřit na vnitrostátní nebo regionální soběstačnost. Plazmu potřebnou pro výrobu léčivých přípravků z plazmy je však třeba považovat za součást politiky otevřené strategické autonomie EU. Farmaceutické a obchodní strategie EU vyžadují, aby se snížila závislost na výchozích materiálech ze zemí mimo EU. Zde by členské státy měly podpořit cíl EU snížit závislost na plazmě dovážené ze zemí mimo EU, protože se jedná o kritický výchozí materiál pro mnoho léčivých přípravků. Evropská komise již ve svém hodnocení právních předpisů týkajících se BTC z roku 2019 zdůraznila, že závislost na plazmě z USA představuje pro přístup Evropy k PDMP zranitelnost.*

#### Upřesnění pojmu „zdravotnickí pracovníci“ v centrech pro dárce plazmy

Podle právních předpisů EU je za vyšetření dárce zodpovědný kvalifikovaný „zdravotnický pracovník“. Několik zemí EU tuto kvalifikaci přeneslo do vnitrostátního práva jako „lékař“. V důsledku toho předpisy v mnoha evropských zemích vyžadují neustálou přítomnost lékaře v centrech pro dárce plazmy. V některých případech je stále obtížnější tato místa obsadit, což vede ke zkrácení otevírací doby center nebo brání otevření nových center.

*Revidovaná směrnice EU o krvi by měla používat stávající definici zdravotnických pracovníků, která zahrnuje lékaře, ale také specifikuje: zdravotní sestru odpovědnou za všeobecnou péči, zubního lékaře, porodní asistentku nebo lékárníka, kteří jsou vyškoleni k provádění úkolů souvisejících s péčí o dárce a používáním zdravotnických prostředků pro odběr plazmy; s lékařem na telefonu pro případ dotazů nebo naléhavých situací.*

*PPTA navrhuje, aby směrnice o krvi používala definici použitou ve směrnici 2011/24/EU o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči. Zde čl. 3 písm. f) pro členské státy EU objasňuje, že zdravotnickými pracovníky mohou být míněni i jiní příslušníci zdravotnického povolání než lékaři.<sup>12</sup>*

#### Harmonizace pojetí kontrol s cílem snížit administrativní zátěž inspektorů a kontrolovaných subjektů.

V současné době se v EU uplatňuje různá škála kontrolních přístupů, což je do značné míry způsobeno různými zdroji v jednotlivých členských státech. K harmonizaci inspekcí a zavedení přístupů založených na riziku je zapotřebí lepšího přidělování zdrojů a účinných mechanismů dohledu. Tento nedostatek harmonizace se projevil zejména při kontrolách na

dálku a auditech zařízení během pandemie COVID-19, kdy platná hygienická opatření vytvářela překážky pro kontrolu (nových) středisek, což zvyšovalo složitost a nejistotu pro vnitrostátní orgány a odvětví.

*Přístup založený na riziku podporuje sdílení informací mezi vnitrostátními orgány a využívání inspekcí na dálku a fyzických inspekcí. Tento přístup je v souladu s přístupy EMA založenými na riziku pro inspekcce transfuzních zařízení ve třetích zemích. Práce agentury v této oblasti, která probíhá a je analogická s pokyny k farmakovigilančním auditům (Správná farmakovigilanční praxe – GVP Modul IV), by měla být zohledněna při revizi směrnice o krvi.*

#### Objasnění dobrovolného bezplatného dárce plazmy za darování plazmy

Všechny členské státy ve svých politikách a předpisech dodržují zásadu dobrovolného bezplatného dárce plazmy a jejich složek, včetně plazmy, jak ji podrobně popsala Evropská komise.<sup>5</sup> V souladu s touto zásadou mohou být dárce uhrazeny náklady, které jim vznikly, a mohou být kompenzovány nefinanční ztráty, například nepříjemnosti spojené s darováním. Země EU mají různé přístupy, které jsou v souladu s dobrovolným bezplatným dárce plazmy. Některé uplatňují příspěvky s pevnou sazbou, jiné proplácejí konkrétní výdaje nebo je kompenzují volně z práce, slevami na dani, poukázkami nebo jinými způsoby.

*PPTA navrhuje, aby směrnice o krvi upřesnila, že „příspěvek, který je omezen na úhradu výdajů a nepříjemností spojených s každým konkrétním typem dárce plazmy“, je v souladu s dobrovolným bezplatným dárce plazmy nebo dobrovolným bezpříspěvkovým dárce plazmy. Tento přístup je bioetickými orgány, jako je Výbor pro bioetiku Rady Evropy (DH-BIO)<sup>9</sup> a Nuffieldská rada pro bioetiku<sup>9</sup>, považován za eticky přijatelný.*



## Odkazy

- 1 V celé EU je každý rok diagnostikováno více pacientů s život ohrožujícími poruchami souvisejícími s plazmatickými proteiny, jako jsou imunitní deficity, periferní neuropatie zprostředkované imunitou, hereditární angioedém, deficit alfa 1-antitrypsinu, hemofilie a další krvácivé poruchy. V mnoha případech jsou PDMP jedinou možností léčby těchto vzácných onemocnění. Nové indikace, vylepšené diagnostické techniky, větší využití na rozvíjejících se trzích a zvýšené použití u sekundární imunodeficiency vyvolané onkologickou léčbou dále přispívají k rostoucí klinické potřebě PDMP.
  - 2 The Marketing Research Bureau (MRB) – 2019. Včetně Spojeného království činila závislost EU na plazmě z USA 38 %. Po brexitu: závislost EU na plazmě z USA je stále 30 % a každoročně roste; po brexitu se Spojené království stalo 100% závislé na plazmě z USA a rozhodlo se začít odebírat plazmu ve Spojeném království.
  - 3 Vintura White Paper: *Key economic and value considerations for plasma-derived medicinal products (PDMPs) in Europe*. <https://bit.ly/VINTURA>
  - 4 Prohlášení Evropské komise: *Koronavirus: Evropská komise navyšuje podporu na léčbu prostřednictvím plazmy pacientů vyléčených z koronaviru*. [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip\\_20\\_1435](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1435) (přístup září 2021)
  - 5 Pracovní dokument útvarů Komise pro provádění zásady dobrovolného a neplaceného dárčovství lidské krve a krevních složek podle směrnice 2002/98/ES o stanovení norem jakosti a bezpečnosti pro odběr, testování, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a o změně směrnice 2001/83/ES. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:52016SC0130>
  - 6 Za stanovení podrobností a podmínek odškodnění odpovídá každý členský stát. Pojem „kompenzace s pevnou sazbou“ je definován v Průvodci výkladem zásady zákazu finančního prospěchu DH BIO. <https://rm.coe.int/guide-for-the-implementation-of-the-principle-of-prohibition-of-financ/16807af9a3>
- \* *To představuje roční nárůst o přibližně 8 %, přičemž v roce 2019 se téměř zdvojnásobila spotřeba na 60 tun v porovnání s 32 tunami v roce 2009 (data Marketing Research Bureau, 2019). Tento nárůst je způsoben: inovacemi v lékařském výzkumu, zlepšením a včasnou diagnostikou, prodloužením délky života pacientů díky včasné léčbě a snahou o zvýšení používání imunoglobulinů ve východních zemích EU, které stále zaostává za používáním v západních zemích.*
- \*\* *Ve všech zemích, kde jsou dárči odškodňováni, včetně zemí, které uplatňují pevnou sazbu odškodnění, určují podmínky členské státy.*

## Odkazy

- 7 Výbor pro bioetiku (DH-BIO) - Průvodce prováděním Zásady zákazu finančního zisku s ohledem na lidské tělo a jeho části jako takové od žijících nebo zemřelých dárců (článek 23, 24). <https://rm.coe.int/guide-for-the-implementation-of-the-principle-of-prohibition-of-financ/16807af9a3>
  - 8 Rada Nuffield pro bioetiku – Lidská těla: dárcovství pro medicínu a výzkum. [https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/HumanBodies\\_report\\_developments\\_web.pdf](https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/HumanBodies_report_developments_web.pdf)
  - 9 Německý zákon o transfuzi, článek 10 – [https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/\\_10.html](https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/_10.html)
  - 10 Hlášení KCE 120A – Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor Belgen verzekeren?  
<https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/d20091027357.pdf>  
kapitola 2.1.1: Klíčové body
  - 11 To potvrzuje také: směrnice EU o tkáních a buňkách (článek 12); pracovní dokument útvarů Evropské komise o provádění zásady dobrovolného a bezplatného dárcovství lidské krve a krevních složek; Bioetický výbor DH Rady Evropy – Průvodce prováděním zásady zákazu finančního zisku s ohledem na lidské tělo a jeho části od žijících nebo zemřelých dárců (článek 23, 24); německý transfuzní zákon.
  - 12 *Tato definice je použita v jiných právních předpisech EU: směrnice Evropského parlamentu 2011/24/EU a směrnice Rady ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči, zde čl. 3 písm. f) upřesňuje pro členské státy EU, že zdravotnickými pracovníky mohou být kromě lékařů i jiné osoby.*
- \*\*\* Tento přístup se shoduje s přístupem směrnice o tkáních a buňkách (směrnice 2004/23/ES), která upřesňuje, že na vyrobené produkty se vztahují jiné směrnice. Farmaceutická legislativa EU již předpokládá odkazující článek (článek 109a – směrnice 2001/83/ES) na směrnici EU o krvi.**