



Position Paper on SoHO Regulation

Stanovisko Asociace pro léčbu plazmatickými proteiny (PPTA) k návrhu nařízení EU o standardech jakosti a bezpečnosti látek lidského původu určených k použití u člověka (nařízení SoHO), navržené Evropskou komisí

Asociace PPTA vítá návrh Evropské komise týkající se nařízení SoHO a považuje jej za skvělou příležitost zlepšit přístup pacientů k život zachraňujícím, vysoce kvalitním léčivým přípravkům vyrobených z plazmy (PDMP) s tím, že středobodem návrhu je zdraví a bezpečnost pacientů a dárců plazmy.

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

V mnoha případech jsou PDMP jedinou možností léčby těchto vzácných onemocnění. Nové indikace, vylepšené diagnostické techniky, lepší přístup k léčbě v jiných oblastech světa a zvýšené využití u sekundární imunodeficiencie vyvolané onkologickou léčbou, nadále přispívají k rostoucí klinické potřebě PDMP.

Vzhledem k tomu, že téměř 40 % krevní plazmy pro výrobu léků dováží Evropa ze Spojených států, je naprosto zásadní, aby nový právní rámec vhodným způsobem umožnil navýšení odběru krevní plazmy v zemích EU. Jen tak bude možné zajistit dostupnou léčbu pro všechny pacienty.

300 000

pacientů v EU spoléhá na život zachraňující plazmoterapii

Jediná možnost léčby

při mnoha vzácných
onemocněních

1. Zajištění zdraví a bezpečnosti dárců plazmy

Bezpečnost dárců plazmy má pro odvětví zabývající se plazmou prvořadý význam. Asociace PPTA proto vítá a podporuje opatření a standardy, které zajistí ochranu zdraví a bezpečnost dárců.

Dlouhodobé závazky asociace PPTA v oblasti zdraví dárců průběžně ilustruje implementace Mezinárodního programu pro kvalitu plazmy (IQPP), dobrovolného programu oborových standardů. Jeden z těchto standardů hodnotí nežádoucí příhody u dárců (DAE) plazmy: „Standard programu IQPP pro zaznamenávání nežádoucích příhod u dárců – „PlasmaVigilance“.² Od roku 2016 poskytuje obecný soubor pravidel pro hodnocení a monitorování DAE napříč odvětvím zabývajícím se plazmou.

Zajištění harmonizace hodnocení nežádoucích příhod u dárců v celé EU

Na základě našich dlouhodobých, odborných poznatků v oblasti monitorování a hodnocení DAE u dárců plazmy, jednoznačně doporučujeme, aby tento nový systém byl zaveden v rámci celé EU (shromažďování dat, hlášení, hodnocení), což umožní harmonizaci, a umožní brát v úvahu specifika plazmaferézy³. Je důležité rozlišovat zdravotní

¹ V celé EU každý rok přibývá pacientů s diagnózou život ohrožujících poruch souvisejících s plazmatickými proteiny, jako jsou imunitní nedostatečnosti, imunitně zprostředkované periferní neuropatie, hereditární angioedém, deficity alfa-1 antitrypsinu, hemofilie a jiné krvácivé poruchy.

² Asociace PPTA: Standard programu IQPP pro zaznamenávání nežádoucích příhod u dárců, verze 2, duben 2018: https://www.pptaglobal.org/images/IQPP/Standards_Revisions/2018/IQPP_DAEERS_V2.pdf

³ Při plazmaferéze není nutné provádět předléčení. Lékařský zákrok (tj. flebotomie) je totéž co darování krve, avšak plazmaferézu zajišťuje mimotoční laboratorní technologie. Krevní buňky dárce se poté vracejí do těla. U dárců krve k tomu nedochází. Ve srovnání s dobou, kterou dárce krve potřebují k zotavení a nahrazení krevních složek, je navíc doba, kterou k zotavení a nahrazení odebraných plazmatických proteinů potřebují dárce plazmy, kratší.



Position Paper on SoHO Regulation

požadavky na dárce plazmy (kteří darují formou plazmaferézy) od požadavků na dárce plné krve a jednotlivých krevních složek. Existují také různé druhy aferéz⁴, které vyžadují odlišné metody přístupu k dárčům (a jejich zdraví).

Darování plazmy je bezpečné

Asociaci PPTA znepokojuje tvrzení, že darování plazmy se „považuje za významné riziko“. Takové tvrzení může být zavádějící – vědecké údaje naopak dokazují, že riziko nežádoucích příhod u dárců (DAE) je při darování plazmy nízké, podobně jako při darování krve. Nedávná studie zahrnující více než 12 milionů dárců plazmy, jedna z dosud největších studií provedených u dárců plazmy, prokázala, že nežádoucí příhody související s darováním plazmy jsou velmi vzácné (přibližně 16 příhod na 10 000 dárců) a většina z nich je mírná: 90 % představují hypotenze nebo modřiny v místě vpichu. Pro dárce představují nízké riziko a DAE jsou podobné jako při darování plné krve.⁵ Srovnatelné výsledky prokázaly i další vědecké studie.^{6,7,8,9}



Bezpečné pro dárce

Pouze u 0,16 % dárců plazmy dojde k nežádoucím příhodám. Jedná se o podobně nízké riziko iako u dárců krve.

2. Zvýšení míry sběru plazmy v EU

Rozlišování mezi plazmou a krví

Asociace PPTA vítá přístup rozlišující mezi plazmou a krevními složkami pro transfuzi, včetně nových definic. Pochopení těchto rozdílů je vytváří podmínky vedoucí ke zvýšení dostupnosti plazmy v Evropě. Jako příklad bychom uvedli stanovení jiných kritérií pro odložení darování u dárců plazmy.

Kompenzace dárců ve formě fixního příspěvku pokrývajícího výdaje a nepohodlí související s dárcovstvím

Asociace PPTA vítá upřesnění informací týkajících se kompenzace dárců „fixním příspěvkem“, pro něž členské státy stanoví podmínky, s tím, že je slučitelná se zásadou „dobrovolného bezúplatného dárcovství“. Asociace PPTA se však domnívá, že by bylo vhodnější, aby nařízení SoHO nadále obsahovalo znění směrnice EU o tkáních a buňkách, která uvádí, že „dárce mohou obdržet kompenzaci za výdaje a nepohodlí související s dárcovstvím“. Její text zahrnuje i výklad Nuffieldské rady pro bioetiku, která uvádí, že kompenzace se může vztahovat na finanční i nefinanční ztráty.¹⁰ V této souvislosti Evropská komise ve svém hodnocení směrnic o krvi, tkáních a buňkách uvádí, že míra nepohodlí a doba potřebná pro různé druhy dárcovství, včetně doby mezi darováním krve a plazmy, se mohou značně lišit.¹¹

Zajištění udržitelné míry odběru plazmy v EU prostřednictvím specializovaných plazmaferézních programů

Navrhované nařízení EU předpokládá, že členské státy musí povinně přikročit k „sestavení národních nouzových plánů zásobování SoHO“¹², které budou zahrnovat některá regulační a monitorovací opatření, jež je třeba přijmout. Studie Evropské komise o „podpoře posouzení dopadu revize legislativy v oblasti krve, tkání a buněk (BTC)“ však

⁴ Patří mezi ně aferéza erytrocytů, krevních destiček, granulocytů (s léčbou v době aferézy), lymfocytů, monocytů a kmenových buněk a plazmaferéza.

⁵ Schreiber G. B., Becker M., Fransen M., Hershman J., Lenart J., Song G. a kol. 2021 „Plazmavigilance – nežádoucí příhody mezi americkými dárci zdrojové plazmy.“ Transfusion. 2941–57

⁶ Gustafson M. Činnosti a výsledky v oblasti hemovigilance u dárců zdrojové plazmy. Dostupné na: https://www.pptaglobal.org/images/presentations/2017/Gustafson_PlasmaVigilance100817.pdf (pilotní studie).

⁷ Hartmann J., Ragusa M. J., Burchardt E. R., Manukyan Z., Popovsky M. A., Leitman S. F. Personalizovaný odběr plazmy od zdravých dárců: randomizované, kontrolované hodnocení nomografu s podporou nových technologií. Transfusion. 2021;61:1789–98.

⁸ Cho J. H., Rajbhandary S., van Buren N. L., Fung M. K., Al-Ghafry M., Frیده J. L. a kol. Bezpečnost při darování rekonvalescentní plazmy pro léčbu onemocnění COVID-19: multiinstitucionální studie hemovigilance u dárců. Transfusion. 2021;61(9):2668–76

⁹ Cho J. H., Hiskey M. Plazmavigilance: Zdrojová plazma vyslyší volání do zbraně. Transfusion. Říjen 2021;61(10):2803–2805. doi: 10.1111/trf.16668. PMID: 34605562.

¹⁰ Nuffieldská rada pro bioetiku – Lidská těla: dar pro medicínu a výzkum – https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Donation_full_report.pdf

¹¹ Pracovní dokument členů komise – hodnocení unijní legislativy v oblasti krve, tkání a buněk (konečná verze SWD(2019) EN376)

¹² Článek 62.1: „Členské státy vypracují vnitrostátní havarijní plány zásobování SoHO a vydají opatření, která se bez zbytečného odkladu uplatní v případě, že situace v zásobování kritickými SoHO představuje nebo by mohla představovat vážné riziko pro lidské zdraví.“



Position Paper on SoHO Regulation

potvrdila, že „monitorovací systém a předpokládaná regulační opatření nebudou dostačující k snížení závislosti EU na plazmě z USA“.¹³

Závislost EU na plazmě z USA dnes dosahuje téměř 40 % (neboli přibližně pět milionů litrů).¹⁴ Údaje navíc ukazují, že míra odběru „plazmy z plné krve“ (nepřímé) v průběhu času klesaly v důsledku klesající poptávky po krvi a implementaci programů řízení krevních zásob pro pacienty.^{15,16} Asociace PPTA se proto domnívá, že EU by měla být ambicióznější a doporučit členským státům, aby rovněž zavedly proaktivní národní plány, které budou řešit potřebu sběru většího množství plazmy formou plazmaferézy.¹⁷ Tento požadavek podporuje cíle farmaceutické strategie pro Evropu, jejichž smyslem je snížit závislost na výchozích materiálech pro kritické léky.

Nárůst míry odběru plazmy v EU za posledních dvacet let byl možný zejména díky přispění soukromého sektoru, který pomáhá s uspokojováním rostoucí klinické potřeby PDMP pro pacientů v Evropě.¹⁸

V současné době povolují pouze čtyři členské státy EU (Německo, Rakousko, Česká republika a Maďarsko) modely odběru plazmy, v rámci nichž mohou společně působit jak veřejný, tak soukromý sektor. Tyto čtyři země přispívají 44 % (přibližně 4,3 milionu litrů v roce 2020) celkového objemu plazmy odebrané v EU.¹⁹

Navrhované nařízení doporučuje, aby členské státy vynaložily „veškeré přiměřené úsilí na podporu veřejné účasti na aktivitách souvisejících s dárcovstvím SoHO, zejména pak těch kritických“. V této souvislosti je spojení úsilí veřejného a soukromého sektoru při zvyšování míry sběru plazmy v Evropě za účelem řešení rostoucích potřeb pacientů zásadní.

3. Optimalizace, objasnění a sladění rolí určených technických expertních orgánů (EDQM, ECDC, EMA, koordinační výbor SoHO) při rozhodování o předpisech souvisejících s plazmou

Zapojení zúčastněných stran do procesu konzultací za účelem vypracování pokynů týkajících se bezpečnosti dárcovství a zdraví dárců

Asociace PPTA vítá existenci nové koordinační komise SoHO spolu s rozšířenou rolí Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) a Evropského ústředí pro kvalitu léčiv a zdravotní péče Rady Evropy (EDQM) v rámci poskytování technických pokynů k zajištění bezpečnosti dárcovství a udržování zdraví dárců. Je však třeba dále objasnit jednotlivé role a povinnosti různých zúčastněných orgánů. Musí existovat jasné vymezení pravomocí

¹³ Studie podporující posouzení dopadu revize směrnic 2002/98/ES a 2004/23/ES – https://health.ec.europa.eu/publications/study-supporting-impact-assessment-revision-directive-200298ec-and-directive-200423ec_en

¹⁴ Úřad pro marketingový výzkum, údaje z roku 2021

¹⁵ Úřad pro marketingový výzkum, údaje z roku 2021

¹⁶ Pracovní dokument členů komise – hodnocení unijní legislativy v oblasti krve, tkání a buněk (konečná verze SWD(2019) EN376)

¹⁷ Evropská komise ve své hodnotící zprávě uznala, že aferéza plazmy (neboli plazmaferéza) je neúčinnější metodou odběru plazmy.

¹⁸ Úřad pro marketingový výzkum, údaje z roku 2021

¹⁹ Úřad pro marketingový výzkum, údaje z roku 2021

~40 %

plazmy potřebné v EU
pochází z USA¹⁴



Nárůst míry sběru plazmy v EU
pochází zejména ze soukromého
sektoru¹⁸



44 %

celkového objemu plazmy
odebrané v EU pochází z pouhých
čtyř zemí EU.¹⁹



Position Paper on SoHO Regulation

a odpovědností, s co nejmenším překrýváním. Je třeba zajistit zcela jasný pohled na to, co se týká plazmy pro frakcionaci, a co naopak plné krve / krevních složek pro okamžitou transfuzi.

Je klíčové, aby všechna ustanovení a pokyny, které budou vypracovány, vycházely z nejnovějších podkladů a vědeckých poznatků. Jsme připraveni sdílet se všemi institucemi veškeré naše odborné znalosti, abychom zajistili, že ustanovení týkající se darování plazmy a plazmaferézní praxe zohlední zmiňované podstatné rozdíly ve srovnání s odběrem plné krve nebo transfuzními složkami krve, zejména v oblasti odložení darování, povinného testování, výroby a skladování. Asociace PPTA tedy vyzývá k implementaci principů zapojení zúčastněných stran určenými odbornými orgány, podobně jako je to v zásadách participace zúčastněných stran agentury EMA^{20,21,22}. Asociace PPTA také vyzývá k zavedení striktně vědeckého procesu hodnocení pro vydávání monografií, včetně plazmy pro frakcionaci, tak jak je již zaveden jak v rámci agentury EMA, tak v Evropské lékopisné komisi ústředí EDQM. Jedině tak bude možné zajistit otevřený a konstruktivní dialog, do něhož se zapojí zúčastněné strany s příslušnými odbornými znalostmi a povědomím o plazmaferézní praxi.

Stanovení vědeckých pokynů, které by měly subjekty v oblasti SoHO používat, aby vyhověly technickým standardům sběru a zpracování plazmy

Návrh nařízení předpokládá, že vědecké pokyny stanovené ústředím EDQM a centrem ECDC pro subjekty v oblasti SoHO by měly být považovány za prostředek, kterým lze prokázat vyhovění technickým standardům. Návrh nařízení však také předpokládá, že „subjekty v oblasti SoHO by měly mít možnost řídit se jinými pokyny za předpokladu, že dosáhnou stejné úrovně kvality, bezpečnosti a účinnosti“. Asociace PPTA by ráda zdůraznila, že ačkoli příslušný průvodce darováním krve ústředí EDQM²³ uvádí užitečné parametry a standardy transfuzních složek krve, v současné době dostatečně neřeší důležité rozdíly mezi plnou krví a krevními složkami pro transfuzi a plazmou pro frakcionaci a (výrobu) PDMP. Aby tedy bylo možné zajistit regulační jistotu pro subjekty v oblasti SoHO a další zúčastněné strany, je třeba objasnit, kdy lze použít alternativní pokyny k ustanovením ústředí EDQM a/nebo centra ECDC.

A konečně, asociace PPTA je i nadále odhodlána vést otevřený a konstruktivní dialog se všemi rozhodujícími osobami a příslušnými zúčastněnými stranami, aby bylo možné dosáhnout vytvoření takového nařízení EU v oblasti SoHO, které prostřednictvím svých ustanovení vhodně implementovaných v celé EU pomůže ochránit zdraví a bezpečnost dárců, zvýšit množství odebrané plazmy v EU a v konečném důsledku zlepšit přístup pacientů v EU k základním PDMP, které zachraňují jejich životy.

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 Průvodce darováním krve ústředí EDQM: <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>