

### Забір реконвалесцентної плазми COVID-19:

придатність донора, переробка, маркування та розповсюдження

**В ЦЕЙ ПРОТОКОЛ ВНОСИТИМУТЬСЯ ЗМІНИ, КОЛИ УПМ<sup>2</sup> ОПРИЛЮДНЮВАТИМЕ НОВУ ІНФОРМАЦІЮ ПРО РОЗВИТОК ПАНДЕМІЇ. ПОСТІЙНО СЛІДКУЙТЕ ЗА ОНОВЛЕННЯМИ.**

**Нова інформація, яку УПМ оприлюднило 3 квітня 2020 року виділено.** Див.: [Експериментальне використання реконвалесцентної плазми COVID-19 - Екстрені ДНП](#)

Цей протокол по збору реконвалесцентної плазми COVID-19 (РПС) підготувала AABB<sup>3</sup> ґрунтуючись на інформації, яку надали члени робочої групи по забору РПС, та консультуючись з Центром біологічної оцінки та досліджень. Цей протокол доповнено такими документами: Огляд забору реконвалесцентної плазми (Додаток А) та Контрольним листом виготовлення реконвалесцентної плазми (Форма 1).

Цей документ потрібно **використовувати як протокол, переглянутий УПМ, який допоможе гарантувати, що забір РПС:**

- Здійснюється швидко згідно з належними практиками забору, виготовлення та розповсюдження.
- Належно координований як на національному так і на місцевому рівні, отже забезпечено належний облік та розширений доступ до методів лікування пацієнтів, дозволених УПМ.
- Відповідає критеріям УПМ та AABB, необхідним для :
  - о алогенної донації крові, включаючи згоду та безпеку донора, безпечність, чистоту та дієвість продукту;
  - о здійснення переливання для лікування пацієнта згідно з ДНП, затвердженим УПМ.
- Розповсюджується по лікарнях для використання згідно зі затвердженим УПМ чи для [екстреного ДНП для одного пацієнта](#).
- забирається і маркується як ліцензований\* компонент крові «свіжозаморожена плазма»(СЗП) чи «плазма заморожена протягом 24 годин після забору крові»:
  - о для того, щоб забезпечити безперешкодний доступ до РПС для лікування згідно з протоколами, під час здійснення якого використовуються існуючі процеси підготовки компонентів в ліцензованих закладах (більшість з закладів, які займаються забором крові є ліцензованими).
    - О і містять попереджувальний напис про те, що продукт призначений для використання тільки згідно з ДНП, та про кількість антитіл до COVID-19 (який використовується для контролю якості РПС), за можливості ці написи потрібно наносити до розповсюдження компонентів.
    - о АБО використано альтернативне маркування, на якому зазначено відповідний код ІССВВА (Міжнародна рада з уніфікації автоматизації банків крові) і вказано, що це – аферезна реконвалесцентна плазма.

\*Зареєстровані (а не ліцензовані) заклади визначають кроки, необхідні для маркування та розподілу зібраної РПС, з використанням тих же позначень та попереджувальних написів.

Для того, щоб вводити пацієнту РПС, потрібно, аби ДНП було затверджене УПМ, але для

<sup>1</sup> Всесвітня організація розвитку трансфузіології та кліткової терапії (прим. пер.)

<sup>2</sup> УПМ – Управління продовольства і медикаментів США( прим. пер.)

<sup>3</sup> AABB – Американська асоціація банків крові (прим. пер.)

здійснення забору, виготовлення та розповсюдження, такі ДНП – **не потрібні**. [Див.: [Звернення УПМ від 3го квітня](#)]

Цей протокол можуть використовувати ті заклади забору крові, що отримали акредитацію від AABB. Заклади, які не отримали акредитації від AABB, повинні дотримуватися стандартів AABB, щоб гарантувати здійснення забору РПС належним чином. AABB можуть запроваджувати додаткові вимоги (включно з вимогами щодо збору даних) для тих закладів, які займаються збором крові і постачають РПС в лікарні, де вона використовується для лікування пацієнтів згідно затвердженим ДНП.

**Перед тим, як здійснювати забір РПС, заклади, які займаються збором крові, повинні звернути увагу на таке:**

#### **Підготовка програми забору РПС**

- Розробити СОП (стандартні операційні процедури) для забору РПС та підготовки компонентів, ґрунтуючись на інформації, наведеній в цьому документі та дотримуючись норм УПМ та стандартів AABB. Визначити необхідні стратегії забезпечення дотримання правил під час забору РПС.
- Провести навчання персоналу по нових СОП, звертаючи увагу на те, що процедура забору РПС повинна відповідати вимогам алогенної донації, а також додатковим спеціальним вимогам до РПС: документація тестування на первинну інфекцію та одужання від інфекції (належний стан здоров'я в день донації), управління запасами, спрямоване на легку ідентифікацію одиниць РПС, роздільне зберігання, вимоги до доставки та маркування, та розповсюдження виключно по лікарнях, які мають затверджене ДНП.
- Забезпечувати інформування працівників про унікальні характеристики РПС та про пацієнтів, яким необхідне лікування за допомогою РПС.
- **Постійно** говорити про безпеку донорів і персоналу та розвіювати перестороги, забезпечуючи їх інформацією щодо того, що донори РПС – це алогенні донори, **які вже не є хворими і їх результати тестування на COVID-19, здійснене перед візитом в донорський центр, були негативними.**
- Підготувати комп'ютерну систему закладу крові та процедури маркування.
  - о Оберіть ті коди ICCBVA, які відповідають вашому методу забору.
  - о Визначте спеціальні позначення та необхідні застережні написи.
  - о Встановіть обмеження та критерії розподілу.
- Потрібно гарантувати дотримання процедур документування для того, аби зібрати інформацію про придатність донора РПС та інформацію про забір, відповідно до вимог, застосованих до алогенних донорів крові.

#### **Залучення донорів**

Заклади забору крові повинні розробити план залучення тих донорів, які одужали від COVID-19. Ці плани мають відповідати місцевим умовам стосовно дотримання критеріїв придатності донора, і підходити для використання на загальнонаціональному рівні з метою здійснення належного лікування пацієнтів.

Координація ресурсів, доступних на місцевому рівні:

- Контактувати з департаментами громадського здоров'я, місцевими лікарнями та постачальниками послуг охорони здоров'я, що займалися лікуванням пацієнтів з COVID-19 з метою налагодження співпраці та залучення пацієнтів, що одужали, до добровільної донації РПС.
- Розробити належні процедури та порядок обміну повідомленнями, в рамках якого лікуючі лікарі та працівники сфери громадського здоров'я зможуть зв'язатися з пацієнтами, яких вже виписали з закладу охорони здоров'я, та з тими пацієнтами, які тільки недавно одужали і яких виписали.
- Рекомендувати місцевим партнерам видавати пацієнтам, що одужали, паперові довідки про позитивні результати первинного діагностичного тесту, а ТАКОЖ про негативний тест на SARS-CoV-2, зроблений після одужання. Див.: придатність донора.

- Налagodити контакт з місцевими ЗМІ оприлюднення звернень до громадськості, які закликатимуть пацієнтів, що одужали від COVID-19, зв'язатися із закладами, які займаються забором крові.

**Критерії придатності донорів та документація** – див. [Звернення УПМ від 3го квітня](#), якщо немає інших вказівок:

- Необхідні такі документи, що підтверджують інфікування SARS-CoV-2 (діагностування та одужання):
  - Діагностичний тест (напр. мазок з носоглотки), зроблений під час хвороби, АБО
  - Позитивний серологічний тест на антитіла SARS-CoV-2 після одужання, якщо первинний діагностичний тест не проводили в той період, коли підозрювалося інфікування COVID-19.
  - Документи в письмовій формі муть бути «на руках» в потенційного донора.
- Одужання донора:
  - Цілковите зникнення симптомів щонайменше за 28 днів до донорства (визнаний придатним для алогенного донорства згідно з [профілактичними заходами, опублікованими у зверненні УПМ від 11го березня](#)). АБО
  - Цілковите зникнення симптомів щонайменше за 14 днів до донорства, а ТАКОЖ негативні результати перевірки на COVID-19, підтверджені одним або кількома зразками мазків з носоглотки чи молекулярним діагностичним тестом крові.
  - Відсутність симптомів щонайменше протягом 14 днів, а ТАКОЖ 2 негативні результати тестів, зроблених у різні дні (під час забору може бути низький рівень антитіл) [*\*Цей варіант не зазначено в зверненні УПМ від 3го квітня*]
  - Частковий перелік доступних тестів можна знайти за цим посиланням <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medicaldevices/emergency-use-authorizations>.
- Перед процедурою донорства потрібно підтвердити, що донор одужав від COVID-19, за допомогою результатів тестів та встановивши, чи зникли симптоми, для того, щоб:
  - гарантувати безпеку інших донорів та персоналу;
  - отримати підтвердження того, що в день донорства потенційний донор є абсолютно здоровим, адже ця вимога зазначена в критеріях придатності донора [у випадках, якщо останні симптоми потенційного донора зникли менше, ніж 28 днів тому]. Згідно з [рекомендаціями УПМ від 11го березня](#) не потрібно проводити тест на COVID-19 для донорів, якщо забір крові здійснюється після того, як пройшло 28 днів з моменту зникнення останніх симптомів. Однак, заклад може дотримуватися більш суворих критеріїв в будь-який час.
- Виявлено титри нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2 (напр. значення вище, ніж 1:80)
  - Якщо аналіз на титри нейтралізуючих антитіл не можна провести заздалегідь, то потрібно розглянути варіант зберігання контрольного зразка зданої реконвалесцентної плазми для того, щоб визначити титри антитіл пізніше.
- Донорами мають бути чоловіки або жінки, які не народжували, або ті, у яких не виявлено антитіл до людських лейкоцитарних антигенів [визначається за результатами тестів, зробленими після останньої вагітності]. Ця стратегія зменшення ризику розвитку гострого пост-трансфузійного ураження легень відповідає стандартам AABB для закладів, що здійснюють забір крові і отримали акредитацію AABB.
- Донори РПС повинні також відповідати критеріям придатності для алогенної донорства крові в день, коли вони здають кров.
- Згідно з критеріями придатності для алогенної донорства, донори РПС можуть здавати плазму раз на 28 днів. Кожен директор по медичній частині повинен визначити частоту здійснення донорства плазми і розробити політику, спрямовану на забезпечення безпеки донорів та доступності РПС. Вибір найкращого плану дій має ґрунтуватися на місцевих факторах, що зараз значно відрізняються. УПМ не надало жодних спеціальних вказівок щодо скорочення інтервалів між донорствами.

**Забір плазми** – див. [Звернення УПМ від 3го квітня](#), якщо немає інших вказівок:

Перед тим, як здійснювати процедуру донації, потрібно отримати згоду донора (а також заповнити Опитувальник ААВВ по медичній історії донора).

- Відповідно до чинних норм, потрібно отримати окрему згоду, якщо здійснюється додатковий забір матеріалів для перевірки за допомогою експериментальних тестів АБО для проведення досліджень.
- Забір РПС здійснюється шляхом аферезу і маркується як ліцензований компонент крові СЗП чи плазма заморожена протягом 24 годин після забору крові. Допускається виготовлення цих продуктів з цільної крові.
- Заклади, що займаються забором крові, можуть дотримуватися своїх власних чинних правил забору та карантину. Див. [Необов'язкові запобіжні заходи УПМ від 11 березня](#)

### Переробка реконвалесцентної плазми

- У Додатку А наведено способи переробки, які можна використовувати. Заклади, що займаються забором крові, повинні дотримуватися чинних СОП по забору ліцензованої СЗП чи плазми замороженої протягом 24 годин після забору крові.
- РПС – це алогенний матеріал, до забору якого застосовуються норми УПМ щодо тестування, переробки, зберігання та відстеження походження матеріалів. [Див. [Звернення УПМ від 3го квітня](#)]. **Продукти з реконвалесцентної плазми повинні містити маркування, щоб уможливити ідентифікацію одиниці, що має зберігатися на окремому складі для РПС.**

**Маркування РПС як СЗП чи плазми, замороженої протягом 24 годин після забору крові** – див. [Звернення УПМ від 3го квітня](#):

- Заклади, які здійснюють забір крові, повинні забирати аферезну плазму, придатну для виготовлення компонентів СЗП чи плазми, замороженої протягом 24 годин після забору крові, **а також розповсюджувати ці одиниці по лікарнях.**
- Лікарня повинна видавати одиницю продукту для лікування пацієнта з COVID-19 згідно з встановленими шляхами ДНП; лікарні також можуть запроваджувати допустиму норму кількості антитіл до SARS-CoV-2, щоб цю одиницю можна було використовувати як РПС .
- Проте, може бути необхідно дозволити переливання РПС до того, як здійснено визначення рівня антитіл.
- Таку РПС потрібно промаркувати як СЗП чи плазму, заморожену протягом 24 годин після забору крові і нанести застережний напис (**якщо є можливість, то рівень антитіл бажано вказувати перед розповсюдженням, але це не обов'язково**).

Маркування цих ліцензованих компонентів крові **має**:

- **Може** містити позначку із зазначенням результатів тестів на антитіла цієї партії крові: «Цей продукт містить антитіла SARS-CoV-2, кількість яких було виміряно за допомогою експериментального випробовування» (якщо застосовно) і на маркуванні можна вказати рівень антитіл.
- Має містити застереження, яке можна написати на маркуванні: «Увага! Новий препарат призначений для експериментального застосування згідно з обмеженнями, встановленими Федеральними законами (або загальнодержавними законами США) ».
- Може містити **полікоди** ISBT (*Міжнародне товариство з переливання крові*):
  - Якщо потрібно, можна зазначати відповідні полікоди ISBT партії реконвалесцентної плазми на маркуванні;
  - Ці коди змінюються, тому для того, щоб з'ясувати чинні коди, заклади повинні перевіряти веб-сайт ICCBBA за цим посиланням: [www.iccbba.org](http://www.iccbba.org).

**Альтернативне маркування забраної СЗП чи плазми, замороженої протягом 24 годин після забору крові, як одиниці РПС можна здійснювати використовуючи коди продуктів ІССВВА:**

Заклади, які займаються забором крові, можуть вказувати назву «Реконвалесцента плазма» на маркуванні вищеописаних продуктів. Такі продукти не будуть ліцензованими, але їх можна вивозити за межі штатів для того, щоб переливати пацієнтам згідно з ДНП, дозволеним УПМ (Номер ДНП можна вказати на бирці). Див. [Звернення УПМ від 3го квітня](#).

Вимоги до маркування та приклад етикетки 4x4

- Має містити такий напис: «Увага! Новий препарат призначений для експериментального застосування згідно з обмеженнями, встановленими Федеральними законами (або загальнодержавними законами США)»
- Результати кількісного вимірювання антитіл до SARS-CoV-2, якщо вони є.
- Переконайтеся, що номер ліцензії замінено на реєстраційний номер УПМ і вказано іншу інформацію, необхідну для доставки в рамках дослідження, якщо застосовно.
- Усунути посилання на інформаційну записку.

**Зразок базової етикетки продукту**

**Шрифт етикетки – Sans serif**

**Термін придатності – 1 рік з дати забору**

Чотири дюйми (10.16 см)

<p>Штрих-код W 000 12 123456 Точно вказати центр крові Вказати місце, США Реєстраційний номер УПМ 1234567 Правильно вкажіть цільового реципієнта. Показання, протипоказання, застереження та методи вливання вказано в Інформаційній записці та Екстрений дозвіл на застосування/ДНП. Цей продукт може містити збудників інфекцій. Тільки за призначенням лікаря</p>	<p>Штрих-код 0600 А <b>Rh-НЕГАТИВНИЙ</b></p>
<p>Штрих-код (це не справжній штрих-код ISBT-128) E9747V00 <b>Аферезна реконвалесцентна плазма</b>  ____мл містить прибл. ____мл АЦД-А  Зберігати при -18°C чи нижче  <b>УВАГА! НОВИЙ ПРЕПАРАТ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЗГІДНО З ОБМЕЖЕННЯМИ, ВСТАНОВЛЕНИМИ ФЕДЕРАЛЬНИМИ ЗАКОНАМИ (АБО ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНИМИ ЗАКОНАМИ США)</b></p>	<p>Штрих-код Придатний до 0130312359  <b>27 БЕР 2021</b>  Взято в донора, в якого вже були антитіла до SARS-CoV-2  Титр рівня вказано на маркуванні</p>

Чотири дюйми (10.16 см)

Окремих кодів для упаковок зараз ще немає. Під час розподілу зібраної реконвалесцентної

плазми COVID-19, потрібно використовувати коди для поділу. Інформацію про маркування плазми можна знайти за посиланням [Консенсусний виробничий стандарт Сполучених Штатів щодо уніфікованого маркування крові та компонентів крові за допомогою ISBT 128](#)

**Придатність продукту** – див. [Звернення УПМ від 3 квітня](#):

- Потрібно виконувати всі вимоги щодо придатності продукту, і будь-яку одиницю можна видати закладу тільки з затвердженням ДНП.
- Об'єм продукту може різнитися і його не можна вважати однією дозою під час вливання.

**Національний реєстр продуктів:**

Після вироблення РПС, заклади крові повинні зареєструвати наявні продукти, щоб їх можна було використовувати на загальнонаціональному рівні, за цим посиланням: [www.aabb.org/covid19registry](http://www.aabb.org/covid19registry).

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ** - посилання:

**Звернення УПМ:**

1. [Експериментальне використання реконвалесцентної плазми COVID-19 – Екстрені ДНП](#) – 03 квітня 2020
2. [Оновлена інформація для закладів крові щодо спалаху нового коронавірусу](#) – 11 березня 2020
3. Частковий перелік доступних тестів можна знайти за посиланням: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>
4. [Експериментальне використання реконвалесцентної плазми COVID-19 – Найпоширеніші запитання про екстрені ДНП](#) – 26 березня 2020

**Інші джерела:**

5. Веб-сайт ICCBVA: [www.iccbva.org](http://www.iccbva.org)
6. [Консенсусний виробничий стандарт Сполучених Штатів щодо уніфікованого маркування крові та компонентів крові за допомогою ISBT 128](#)
7. Веб-сайт Cerus та [листки-кладки в упаковках](#) для тих, хто вирішив застосувати технологію знищення патогенів.
8. [Додаткові джерела](#) буде опубліковано на веб-сайті AABB про [Реконвалесцентну плазму COVID-19](#), як тільки з'явиться нова інформація.



## Додаток А - Огляд забору реконвалесцентної плазми COVID-19

Лікарі направляють потенційних донорів, в яких не було проявів будь-яких симптомів  $\geq 14$ , за наявності документальних підтверджень ЯК позитивного результату аналізу (під час хвороби) ТАК і негативного результату аналізу (після одужання), в заклади, які займаються забором крові, (місцева програма для закладів забору крові, національна програма для органів крові, департаменту громадського здоров'я, професійні асоціації, міністерство охорони здоров'я та соціальних служб і т.д.). За можливості провести попередній скринінг шляхом заповнення Опитувальника по медичній історії донора (ОМІД).

Згідно з результатами скринінгу за допомогою ОМІД, донор придатний і відповідає всім критеріям для алогенного донорства. Забір потрібно здійснювати в чоловіків або жінок, які не народжували, або тих, в яких виявлений титр антитіл до людських лейкоцитарних антигенів є більшим, ніж 1:80, або можна взяти зразок для того, аби провести аналіз на титр антитіл пізніше

Результат молекулярного аналізу мазка з носоглотки негативний (проводиться якщо немає даних від лікаря)

ТА

Кількісний аналіз показує позитивний результат на антитіла до COVID та їх належний рівень, якщо можна провести такий аналіз (перевірка перед або після донації)

Трубки потрібно здавати у дослідницький склад. Додаткова згода донора та план взяття зразків.

Плазмаферез (на противагу цільній крові) із взяттям зразків на перевірку антитіл до COVID, якщо такий аналіз не проведено перед

Лікарні, які не можуть отримати матеріал на місцевому рівні можуть скористатися посиланням на екстрений ДНП УПМ\*\*

Промаркувати та розповсюдити як ліцензований\* компонент крові «свіжозаморожена плазма»(СЗП) чи «плазма заморожена протягом 24 годин після забору крові» ЧИ альтернативним способом, застосовним для РПС (коди ISBT-128 зараз розробляються) з нанесенням спеціальних позначень (наявність антитіл, якщо є інформація), застережних написів [номер ДНП, затвердженого УПМ, чи розширеного доступу/екстрене ДНП\*\* якщо лікарня подала такий запит]

Можна здійснити знищення патогенів, якщо це передбачено в місцевими процедурами.

Оцінку інших типів продуктів можна здійснювати згідно з місцевими правилами.

Перелік одиниць в національній базі даних по запасах можна знайти за онлайн посиланням AABB

Зберігання на місцях з можливістю експорту

А ТАКОЖ/або

Зберігання на складі/розширений доступ/екстрені ДНП

Видається для переливання (лікар відповідає за запит на ДНП)

\* Зареєстровані заклади крові визначають кроки, необхідні для видачі зібраної РПС, яку збрали як СЗП чи плазму заморожену протягом 24 годин після забору крові, з використанням відповідних позначень та попереджувальних написів

## **Форма 1: Контрольний лист виготовлення реконвалесцентної плазми**

**Цей шаблон контрольного листа потрібно модифікувати так, щоб він відображав методи , роботи та процедури, які використовуються в закладі**

### **Підготовка**

- Розробити загальну процедуру для реконвалесцентної плазми, використовуючи протоколи, які можна знайти в цьому документі та в Додатку А
- Розробити принципи організації робочого процесу під час виробництва продукту
- Застосування кодів ISBT
- Розробити етикетки для продукту
- Організувати навчання персоналу по нових СОП, придатності донорів, сегрегації продуктів, вимог до доставки та маркування, та управління запитами
- Сприяти внутрішньому навчанню щодо вимог до забору, виробництва та розповсюдження
- Розроблено процедуру документування всіх дій (кваліфікація донора шляхом розподілу)

### **Придатність донора та забір**

- Розроблено процедури залучення донорів
- Розроблено процедуру скринінгу донорів (алогенні + додаткові вимоги та документи)
- Згода донора на забір та експериментальне використання/дослідження (якщо застосовно)

### **Переробка реконвалесцентної плазми**

- Розроблено процедуру для виробництва та зберігання реконвалесцентної плазми (знищення патогенів, якщо воно здійснюється)
- Розроблено процедуру для сегрегації реконвалесцентної плазми від інших заморожених запасів

### **Маркування, випуск та розповсюдження**

- Визначено процедуру забезпечення належного маркування продуктів
- Визначено процедуру постачання тільки в лікарні з ДНП
- Визначено процедуру чинних НВП (належні виробничі практики) та контролю якості
- Визначено процедуру отримання та виконання замовлень клієнтів на реконвалесцентну плазму