

Європейська комісія

Генеральний директорат з питань охорони здоров'я та безпечності харчових продуктів

Директорат В – Системи охорони здоров'я, медичних продуктів та інновацій

В4 – Медичні продукти: якість, безпечність, інновації

Брюссель,
SANTE B4/DF/

Програма ЄС по забору та переливанню реконвалесцентної плазми COVID-19

Протокол по забору, тестуванню, переробці, зберіганню, розповсюдженню та контролю використання

Після проведення консультацій з компетентними органами з питань крові та компонентів крові, цей документ схвалили компетентні спеціалісти з експертної групи з питань контролю за речовинами людського походження (CASoHO E01718) та Європейський центр профілактики та контролю захворювань. Хоча цей документ не має юридичної сили, та він створений для того, аби країни-члени ЄС дотримувалися єдиного підходу до донації, забору, тестуванню, переробки, зберігання, розповсюдженню та контролю реконвалесцентної плазми для лікування Covid-19. Цей документ не обмежує дію вимог законодавства Союзу щодо крові, або більш жорстких чинних заходів на загальнонаціональному рівні в країні-члені та державних вимог щодо застосування такого лікування – це законодавство залишається чинним. В разі необхідності, цей протокол оновлюватиметься, згідно з науковими розробками.

Версія 1.0 від 4 квітня 2020

Контекст

Плазму, яку беруть в пацієнтів, котрі одужали від інфекційних захворювань, вже протягом багатьох десятиліть використовують для боротьби зі збудниками багатьох різних інфекцій, але дані щодо її ефективності та безпечності здебільшого обмежуються емпіричними звітами. Вона отримала назву – «реконвалесцентна плазма» і її можна переливати пацієнтам, які борються з інфекцією або використовувати для виготовлення концентратів імуноглобуліну (лікарських препаратів, виготовлені з плазми). В умовах спалахів вірусних інфекцій, що стрімко поширюються, велика кількість уразливого населення може захворіти на початку спалаху – ще до того, як ефективні вакцини чи антивірусні терапії стануть доступними. Згідно до заяв Мережі регуляторних органів крові ВООЗ, організована програма по забору реконвалесцентної крові чи сироватки

від осіб, які одужали від захворювання, може стати потенційно важливим емпіричним внеском, адже дані щодо ефективності та безпечності збираються шляхом здійснення структурованих клінічних випробувань.

Пандемія COVID-19 – це, безсумнівно, ситуація, в якій плазма пацієнтів, що одужали, може бути цінним ресурсом для сприяння лікуванню захворювання в рамках рандомізованих, клінічних досліджень «випадок-контроль» чи обсерваційних досліджень переливання крові та для розробки лікарських препаратів, отриманих з плазми. Використання реконвалесцентної плазми для профілактичного лікування груп населення з високим ризиком зараження може також здійснюватися в майбутньому, але в цьому документі це питання не розглядається.

Переливання реконвалесцентної плазми в якості безпосередньо доступного експериментального лікування не становить значного ризику і може вважатися першочерговим заходом, а його результати потрібно моніторити. Дані щодо спалаху SARS та попередні дані з Китаю щодо COVID-19^{iii, iv, v} свідчать про те, що таке лікування – багатообіцяюче, особливо тоді, коли ефективні лікарські препарати та вакцини все ще на стадії розробки та випробувань, хоча надійних наукових доказів та достовірних даних гемонагляду все ще немає. В ідеалі, безпечність та ефективність переливання реконвалесцентної плазми потрібно тестувати під час рандомізованих клінічних досліджень «випадок-контроль», а пацієнтів потрібно допускати до цих досліджень тільки, якщо вони відповідають критеріям придатності.

Проте в умовах теперішньої кризи, спричиненої COVID-19, беручи до уваги те, що для того, щоб отримати результати таких досліджень потрібно багато часу, і не всі лікарні зможуть брати в них участь, рекомендується паралельно здійснювати контрольоване використання цього методу лікування в обсерваційних дослідженнях^{vi}.

Завдання, обсяг та цінність для ЄС

Цей документ – це спроба об'єднати інформацію від компетентних спеціалістів ЄС з питань крові та компонентів крові, Європейського центру профілактики та контролю захворювань, закладів крові ЄС та Європейської комісії для того, щоб відреагувати на кризу, спричинену COVID-19, і забезпечити розробку варіантів лікування за допомогою препаратів на основі крові. Його завдання – запровадити координований і ефективний підхід до забору реконвалесцентної плазми на території ЄС, розвивати можливості для лікування пацієнтів з гострою формою захворювання (чи пацієнтів, у яких високий ризик розвитку гострої форми захворювання) за допомогою плазми в рамках обсерваційних досліджень, рандомізованих досліджень чи досліджень «випадок-контроль», і в довгостроковій перспективі – сприяти розробці концентратів імуноглобуліну на промислових підприємствах.

Широкомасштабна співпраця між членами ЄС під час розробки єдиних протоколів для залучення донорів, донації та збору даних про результати сприятиме збору доказів щодо безпечності та якості реконвалесцентної плазми для переливання. В теперішніх

умовах потрібно дотримуватися чинних положень та стандартів забору, тестування, переробки, зберігання та розповсюдження крові та компонентів крові, включно з дотриманням принципу добровільної безоплатної донації, на додачу до технічних протоколів, визначених в цьому документі, та будь-яких інших більш суворих вимог, визначених в законодавстві країни-члена.

Дозвіл на забір, тестування, переробку, зберігання та розповсюдження реконвалесцентної плазми

Заклади крові, що відповідають нижчеописаним критеріям щодо **донації, забору, переробки та тестування**, повинні отримати дозвіл від їх компетентного органу, якщо тільки країна-член не встановила жорсткіші вимоги або якщо чинний дозвіл вже не охоплює такі види робіт з переливання плазми (включно з реконвалесцентною плазмою). Таким чином можна швидко сформувати національні та всеєвропейські запаси реконвалесцентної плазми COVID-19.

Заклади крові, які запровадили системи для збору даних про результати досліджень, що свідчать про безпеку та якість, як визначено нижче, повинні отримати дозвіл на **розповсюдження** реконвалесцентної плазми, якщо тільки країна-член не встановила жорсткіші вимоги або якщо чинний дозвіл вже не охоплює такі види роботи з переливання плазми (включно з реконвалесцентною плазмою).

Придатність донора

Донорів реконвалесцентної плазми потрібно залучати за допомогою національних реєстрів пацієнтів, які були інфіковані COVID-19 і одужали, якщо такі реєстри існують. Альтернативний варіант – донорів потрібно визначати сумісно з лікарнями. Стратегії поширення персональних даних мають відповідати державним правилам та правилам ЄС щодо захисту даних. Потрібно застосовувати такі критерії придатності донора:

1. Документальне підтвердження первинного діагнозу COVID-19 за допомогою лабораторних аналізів або історія хвороби з вираженими симптомами COVID-19 (якщо тести не доступні).
2. Прошло щонайменше 14 днів з моменту цілковитого одужання чи щонайменше 14 днів після лабораторного підтвердження відсутності РНК вірусу у зразках, взятих у верхніх дихальних шляхах. Особи з асимптомним перебігом лабораторно підтвердженого захворювання на COVID-19, також можуть здавати реконвалесцентну плазму після того, як пройшло щонайменше 14 днів з моменту закінчення їх превентивної ізоляції чи періоду карантину (який становить 14 днів з моменту позитивного результату тестування). Заклади крові можуть відкладати забір плазми до того часу, поки дані щодо часу оптимального та максимального вироблення антитіл в тих осіб, котрі одужали від COVID-19, не стануть доступними.
3. Донорами можуть бути особи, які не мають попередньої історії переливання крові та жінки-донори, які ніколи не були вагітними, або яких перевірили і виявили негативні результати на анти- HLA/HPA/HNA- антитіла за допомогою

затверджених аналізів. Донор повинен відповідати стандартним критеріям для донорства крові чи плазми.

4. Поінформована згода.

Збір, переробка та зберігання

В ідеалі, донори повинні здавати плазму шляхом плазмаферезу, але якщо це неможливо, то можна також здійснювати збір цільної крові, а потім проводити сепарацію плазми в закладі крові. Після стандартної процедури донації ті особи, котрі здійснюють донацію шляхом плазмаферезу більше, ніж раз, повинні дотримуватися стандартних інтервалів між донаціями. Перед заморожуванням плазму, отриману шляхом плазмаферезу потрібно розділити на 2-3 окремі одиниці (напр. 3x 200 мл). Кінцевий продукт потрібно належним чином промаркувати, вказавши, що це – реконвалесцентна плазма/крові¹ COVID-19, і зберігати в спеціальному місці. Потрібно дотримуватися тих процедур підготовки плазми до переливання, що системно використовуються в країні чи закладі крові². Саме тому, потрібно здійснювати процедуру знищення патогенів, тільки якщо вона є стандартною процедурою в закладі крові, і не потрібно запроваджувати здійснення цієї процедури для цього конкретного компоненту крові, якщо вона не здійснюється під час стандартної підготовки плазми для переливання³.

Потрібно негайно повідомляти компетентні органи про будь-які серйозні побічні реакції в донора.

Перевірка зданої плазми

Наполегливо рекомендується вимірювати титри ідентифікованих нейтралізуючих антитіл до SARS-CoV-2 в зібраній плазмі. Вважається, що оптимальний рівень титрів нейтралізуючих антитіл має бути більшим, ніж 1:320, але нижчі значення теж можуть бути дієвими. В тих закладах, де неможливо здійснити таку перевірку, можна здійснити збір плазми, заморозити і дозволити її використання після того, як буде здійснено перевірка архівного зразка і надійде результат. Якщо показники титрів нейтралізуючих антитіл вважаються занадто низькими, то плазму потрібно використати для інших цілей (в ідеалі для фракціонування). Якщо немає тестів на перевірку нейтралізуючих антитіл, то, в ідеалі, потрібно провести перевірку на наявність анти- HLA/HPA/HNA- антитіл перед тим, як допускати їх до використання. В екстрених випадках, коли плазму видано для переливання без проведення перевірки на антитіла, архівні зразки потрібно перевірити пізніше, як тільки проведення такого тестування стане можливим.

¹ Для тих, то використовує ISBT 128, ICCBBA видала ряд кодів опису продуктів для реконвалесцентної плазми COVID-19, інші коди ще розробляються у відповідь на запити користувачів. Оновлені доступні коди можна зайти на веб-сайті ICCBBA. Ті, хто використовують інші стандарти кодування, повинні звернутися до організацій, які займаються розробкою стандартів.

² Згідно з вимогами деяких країн-членів плазма має перебувати на карантині, а донори мають бути повторно протестовані. Такі заходи не можливо вживати для реконвалесцентної плазми COVID-19.

³ Судячи з усього, в даний час, користь від запровадження процедури інактивації патогенів не обґрунтовує ризиків, пов'язаних зі значними змінами методів переробки в даний час.

Якщо виявлено адекватне співвідношення нейтралізуючої активності та імуноферментного аналізу, то перевірку на нейтралізуючі антитіла можна не проводити.

Рекомендується зберігати додаткові архівні зразки зданої плазми для референс-досліджень, напр. 10x 0.5 мл заморожених аліквот зі зразків плазми взятих під час донації.

Якщо донори звертаються для здійснення повторної донації шляхом плазмаферезу, то служби повинні надавати перевагу здійсненню забору плазми в тих, донорів, в яких виявлено вищі титри під час попередньої донації, якщо кількість донорів, що звертаються, є достатньою для цього.

Розповсюдження реконвалесцентної плазми COVID-19

Заклади крові повинні надавати реконвалесцентну плазму потрібно на запит лікарні за таких умов:

- В певного пацієнта є лабораторно підтверджений COVID-19;
- Його госпіталізували через гостру форму захворювання чи ризик розвитку гострої форми захворювання;
- Він надав поінформовану згоду.

Потенційних реципієнтів потрібно повідомляти про те, що ефективність лікування хворих на COVID-19 за допомогою реконвалесцентної плазми не доведено, незалежно від того, чи беруть вони участь в клінічних випробуваннях чи просто приймають лікування під наглядом лікаря. Це потрібно робити для того, щоб уникнути формування необґрунтованих очікувань і гарантувати, що потенційні реципієнти приймають рішення щодо лікування, отримавши вичерпну інформацію.

Служби крові повинні намагатися видавати компоненти з найвищими титрами антитіл з тих, що в них є. Характеристики дози плазми, що переливається, потрібно скоригувати відповідно до титру нейтралізуючих антитіл і об'єму плазми реципієнта.

Наполегливо рекомендується, щоб ті пацієнти, які отримали реконвалесцентну плазму, брали участь в дослідженнях чи перебували під наглядом, шляхом передачі закодованих даних через відкриту базу даних ЄС, описану нижче.

Реконвалесцентну плазму, яка використовується в дозволених клінічних дослідженнях «випадок-контроль» чи рандомізованих дослідженнях потрібно розповсюджувати згідно з протоколом даного дослідження та, якщо застосовно, згідно з державними законами.

Для того, щоб засвідчити безпечність і щоб сприяти покращенню протоколів по забору, тестуванню, переробці та зберіганню, лікарні повинні дати згоду на надання визначених даних щодо результатів тому закладу крові, що постачає компоненти. Дані щодо результатів повинні містити щонайменше таку інформацію:

1. Стать, вікова категорія(30-39, 40-49 тощо), супутні захворювання.
2. Час, коли здійснюється переливання (в днях від початку захворювання).
3. Кількість, об'єм та титр антитіл перелитих одиниць.
4. Лікування, яке пацієнт паралельно отримував (не враховуючи підтримуючу терапію).
5. Клінічні симптоми та лабораторні показники – згідно зі шкалою прогресування захворювання (Додаток 1) в такий час:
 - До переливання
 - > 5 днів після переливання
 - При виписці (якщо пацієнт вижив)
6. Будь-які серйозні побічні реакції чи події які можуть бути потенційно пов'язаними з переливанням⁴.
7. Тривалість госпіталізації (якщо пацієнт не помер).

Вище перелічені дані щодо результатів потрібно повідомляти закладам крові, а вони, в свою чергу, внесуть їх у відкриту базу даних ЄС, щоб компетентні особи ЄС могли сформувати цілісне уявлення про такий метод лікування. Дані контрольованих клінічних досліджень потрібно спершу проаналізувати згідно з планом аналізу, визначеним в протоколі клінічного дослідження, та оприлюднити якомога швидше. В цих умовах вище перелічені мінімальні дані щодо результатів потрібно також подавати в Європейську базу даних, аби пізніше можна було здійснити мета аналіз більшої кількості даних.

Повідомлення про серйозні побічні реакції та події (СПРП), які лікарні надають закладам крові, потрібно також негайно і проактивно надавати компетентним органам, а також вносити в щорічний звіт ЄС про СПРП для Європейської комісії, незалежно від того, чи переливання плазми здійснювалося в контрольованому клінічному дослідженні чи обсерваційному дослідженні.

Звітність та агрегація даних на рівні ЄС

Європейська комісія, Генеральний департамент інформаційних технологій, розробляє і забезпечує хостинг для баз даних⁵ згідно з регламентами про захист даних 2016/679 та 2018/17/25 з метою забезпечити моніторинг донорії та використання реконвалесцентної плазми. База даних розробляється у співпраці з Європейським альянсом крові (ЕАК). Як тільки базу даних буде запущено, ЕАК стане відповідальним за координацію внесення даних всіма закладами крові по всьому ЄС.

Внесення даних про донорію

Департамент інформаційних технологій надаватиме доступ до бази даних для

⁴ Зокрема, ризик пасивної передачі антитіл може підсилити гіперзапалення, типове для важкого перебігу COVID-19, його не можна виключити, отже його потрібно контролювати.

⁵ Для збору даних використовуватиметься Опитувальник ЄС, а зберігання та аналіз даних здійснюватиметься Інфраструктурою для перевірки великих обсягів даних в рамках програми Європейський механізм взаємодії.

внесення даних координаторам ЄАК та контактним особами в залучених закладах крові в країнах ЄС та ЄЕЗ. Заклади крові вноситимуть закодovanі дані про донації, включно з вище переліченими параметрами донора. Комісія та Департамент інформаційних технологій підготує стандартні інформаційні звіти про донації для Комісії, компетентних органів та ЄАК.

Внесення даних про клінічні результати

Заклади крові отримуватимуть вище перелічені дані про результати від лікарень-користувачів та вноситимуть їх в базу даних Комісії. Комісія та Департамент інформаційних технологій підготує стандартні інформаційні звіти про використання та результати для Комісії, компетентних органів та ЄАК.

Доступ до даних ЄС про реконвалесцентну плазму.

З метою забезпечення прозорості та відкритої науки, дані, за якими не можливо ідентифікувати донора чи пацієнта, будуть загальнодоступними, а база даних буде пов'язана з простором Open Science Cloud про COVID-19, який зараз розробляє Європейська комісія, Департамент інформаційних технологій. Стандартні звіти та запити на інформацію, включно з даними, агрегованими країною-членом, подаватимуться державному компетентному органу та ЄАК. Завдяки таким діям органи влади і фахівці зможуть здійснювати систематичне оцінювання безпечності та ефективності і сприяти оновленню та покращенню протоколів по забору, перевірці, переробці, зберіганню та розподілу, коли з'являються докази на підтримку зміни критеріїв, визначених в цьому документі.

Додаток 1: Шкала прогресування ВООЗ

Шкала прогресування OMS	Опис	Показник
Неінфікований	Неінфікований; не виявлено вірусних РНК	0
Амбулаторія	Асимптомний; виявлено вірусні РНК	1
Амбулаторія	Симптоматичний; Не потребує допомоги	2
Амбулаторія	Симптоматичний; Потребує допомоги	3
Госпіталізація: легкий перебіг захворювання	Госпіталізований; Киснева терапія не проводиться	4
Госпіталізація : легкий перебіг захворювання	Госпіталізований; кисень подається за допомогою маски чи назальної канюлі	5
Госпіталізація : важкий перебіг захворювання	Госпіталізований; кисень подається за допомогою неінвазивної вентиляції чи високопоточної оксигенотерапії	6
Госпіталізація : важкий перебіг захворювання	Інкубація і механічна вентиляція, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ АБО $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
Госпіталізація : важкий перебіг захворювання	Механічна вентиляція, ($pO_2/FiO_2 < 150$ АБО $pO_2/FiO_2 < 200$) Або вазосупресори {норадреналін > 0.3 мікрогр/кг/хв}	8
Госпіталізація : важкий перебіг захворювання	Механічна вентиляція, $pO_2/FiO_2 < 150$ АБО вазосупресори (норадреналін > 0.3 мікрогр/кг/хв), АБО діаліз АБО ЕКМО	9
Смерть	Смерть	10

¹ Мережа регуляторних органів крові ВООЗ, вересень 2017

https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1;

ⁱⁱ Chen та інші. Реконвалесцентна плазма як потенційне лікування COVID-19, журнал «Lancet» Інфекційні захворювання, онлайн, 27 лютого 2020 ¹¹¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1> Дюан та інші. Обґрунтування лікування пацієнтів з COVID19 за допомогою реконвалесцентної плазми: пілотне дослідження, «Preprint», 23 березня 2020

^{iv} Shen та інші. Лікування 5 критично хворих пацієнтів з COVID-19 за допомогою реконвалесцентної плазми. «JAMA», 27 березня 2020

^v Редакторська стаття, Робак та Гарнер, Реконвалесцентна плазма для лікування COVID-19: Перспективи та виклики, «JAMA», 27 березня 2020

^{vi} УПМ Експериментальне використання реконвалесцентної плазми COVID-19 – Екстрені ДНП, 24 квітня 2020