Досліджувана реконвалесцентна плазма COVID-19

Керівництво для галузі

Документ видано 02 вересня 2020р.

Цей документ заміняє попередні вказівки під такою самою назвою, видані в квітні 2020р. та оновлені в травні 2020р.

Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США

Управління продовольства і медикаментів США

Центр оцінки та досліджень біологічних препаратів

Вересень 2020

Вступ

Коментар

Це керівництво видано в рамках надзвичайної ситуації, пов’язаною із коронавірусним захворюванням (COVID-19). Ці вказівки впроваджуються без попереднього обговорення громадськості, оскільки Управління продовольства і медикаментів США (FDA або Управління) визначило, що попередня участь громадськості в цих вказівках не є доцільною (див. Розділ 701 (h) (1) (C) Федерального закону про харчові продукти, лікарські засоби та косметичні вироби (Закон FD&C) (21 U.S.C 371 (h) (1) (C)) та 21 CFR 10.115 (g) (2)). Цей керівний документ впроваджується негайно, але він є предметом обговорення відповідно до належної практики Управління.

Коментарі можуть бути надані в будь-який час на розгляд Управління. Надсилайте письмові коментарі Dockets Management Staff (HFA-305), Управління продовольства і медикаментів США, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Роквілл, MD 20852. Надсилайте електронні коментарі на https://www.regulations.gov

Всі коментарі слід ідентифікувати з номером документа FDA-2020-D-1825 та повним заголовком керівництва у запиті.

Додаткові копії

Додаткові копії доступні на веб-сторінці FDA під назвою "Керівні документи, пов'язані з COVID-19, для галузі, персоналу FDA та інших зацікавлених сторін", доступної за посиланням https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-relatedguidance-documents-industry-fda-staff-and-other-sekeholders та на веб-сторінці FDA під назвою «Пошук керівних документів FDA», доступний за посиланням https://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidance-documents

Додаткові копії цих вказівок також можна отримати в Управлінні зв’язку, пропаганди та розвитку (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, або за телефоном 1-800-835-4709 або 240-402-8010, або електронною поштою ocod@fda.hhs.gov, або з Інтернету за посиланням https://www.fda.gov/vaccines-bloodbiologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances

Питання

Щодо питань з приводу змісту цього керівництва, зв’яжіться з OCOD за вказаними вище номерами телефонів або електронною адресою.

I.	Вступ	4
II.	Загальна інформація	6
III.	Рекомендації	6
	A. Шляхи використання досліджуваної реконвалесцентної плазми	6
	B. Заготівля реконвалесцентної плазми COVID-19 в рамках екстреного дозволу	10
	C. Заготівля реконвалесцентної плазми COVID-19 в рамках дослідження нових препаратів (ДНП)	12
	D. Облік	15
IV.	Політика відповідності та впровадження щодо вимог до нових досліджуваних препаратів для використання реконвалесцентної плазми	16
V.	Посилання	17

Досліджувана реконвалесцентна плазма COVID-19

Керівництво для галузі

Це керівництво відображає поточні міркування Управління продовольства і медикаментів США. Документ не встановлює жодних прав для будь-якої особи і не є обов'язковим для FDA або громадськості. Ви можете використовувати альтернативний підхід, якщо він відповідає вимогам чинного законодавства та нормативних актів. Щоб обговорити альтернативний підхід, зверніться до співробітників FDA, відповідальних за це керівництво, як зазначено на титульній сторінці.

1. Вступ

Управління продовольства і медикаментів США відіграє ключову роль в захисті Сполучених Штатів від виникаючих інфекційних хвороб, включаючи пандемію коронавірусного захворювання 2019 (COVID-19). Управління прагне зробити все можливе, щоб забезпечити вчасну реакцію на цю пандемію.

23 серпня 2020р. Управління видало екстрений дозвіл[1] на використання реконвалесцентної плазми COVID-19 для лікування пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 [2]. Управління визнає, що реконвалесцентна плазма COVID-19 може бути використана в рамках екстреного дозволу, і також в рамках дослідження нових препаратів (ДНП). Для цілей цього керівництва, термін "реконвалесцентна плазма COVID-19" означає реконвалесцентну плазму, авторизовану в рамках екстреного дозволу, тоді як термін "досліджувана реконвалесцентна плазма" відноситься до реконвалесцентної плазми, яка не відповідає всім умовам екстреного дозволу та/або використовується в рамках ДНП.

[1] 4 лютого 2020 року відповідно до розділу 564 (b) (1) (C) Федерального закону про харчові продукти, лікарські засоби та косметичні вироби (FD&C Act) (21 USC 360bbb-3) міністр охорони здоров’я та соціальних служб (HHS)) визначив, що існує надзвичайна ситуація в галузі охорони здоров’я, яка може суттєво вплинути на національну безпеку або здоров’я та безпеку громадян США, які проживають за кордоном, і яка стосується вірусу, що викликає COVID-19. На підставі такого рішення міністр заявив 27 березня 2020 р., що існують обставини, що виправдовують дозвіл на екстрене використання лікарських засобів та біопрепаратів під час пандемії COVID-19, відповідно до статті 564 федерального закону. Відповідно до розділу 564 федерального закону, уповноважений з питань продовольства і медикаментів може дозволити незатверджені медичні вироби або незатверджене використання затверджених лікарських засобів в надзвичайних ситуаціях для діагностики, лікування або попередження серйозних або небезпечних для життя захворювань або станів, спричинених хімічними речовинами, біологічними, радіологічними та ядерними агентами, включаючи виникаючі загрози інфекційних захворювань, коли препарат може бути ефективним за призначенням, відомі та потенційні переваги препарату перевищують відомі та потенційні ризики, і немає адекватних, затверджених та доступних альтернатив препарату. Додаткова інформація щодо дозволу на використання у надзвичайних ситуаціях та перелік усіх чинних дозволів доступні за адресою https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-andpolicyframework/emergency-use-authorization

[2] Деніз М. Хінтон, Управління продовольства і медикаментів США, Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США, екстрений дозвіл на використання реконвалесцентної плазми (23 серпня 2020) доступно за посиланням https://www.fda.gov/media/141477/download.

Управління продовольства і медикаментів США видає це керівництво з метою надання рекомендацій медичним працівникам та дослідникам щодо використання реконвалесцентної плазми COVID-19 або використання досліджуваної реконвалесцентної плазми в рамках надзвичайної ситуації в охороні здоров’я. Тут також описано тимчасову політику FDA щодо дотримання та забезпечення вимог дослідження нових препаратів стосовно використання реконвалесцентної плазми. Цей документ замінює керівництво, видане в квітні 2020 року та оновлене в травні 2020 року.

Строк дії цього документу пов'язаний з періодом надзвичайної ситуації в галузі охорони здоров’я через COVID-19, оголошеною 31 січня 2020 р., діє з 27 січня 2020 р., включаючи будь-які оновлення, внесені міністром відповідно до розділу 319 (a) (2) Закону про охорону здоров’я (42 USC 247d (a) (2)).

Враховуючи цю надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров’я, і як повідомляється у Повідомленні, опублікованому у Федеральному реєстрі від 25 березня 2020 року, під назвою „Процес надання доступних керівних документів, пов’язаних із коронавірусною хворобою 2019”, доступний за адресою https://www.govinfo.gov/content pkg /FR-2020-0325/pdf /2020-06222.pdf, ці вказівки впроваджуються без попереднього обговорення громадськості, оскільки FDA встановила, що попередня участь громадськості в цих вказівках не є доцільною (див. розділ 701 (h) (1) (C) Закону FD&C (21 USC 371 (h) (1) (C)) та Розділ 21 Кодексу федеральних правил (CFR) 21 CFR 10.115 (g) (2)). Цей керівний документ впроваджується негайно, але він є предметом обговорення відповідно до належної практики Управління.

Загалом, керівні документи FDA, включаючи ці вказівки, не встановлюють правозастосовних обов'язків. Натомість вказівки описують поточні міркування Управління і повинні розглядатися лише як рекомендації, якщо не вказані конкретні нормативні чи регуляторні вимоги. Використання слова *«слід»* в керівництві Управління означає, що щось пропонується чи рекомендується, але не є обов’язковим.

2. Загальна інформація

В даний час спостерігається спалах респіраторного захворювання, спричиненого новим коронавірусом. Вірус отримав назву “SARS-CoV-2”, а хвороба, яку він викликає, - “хвороба коронавірусу 2019” (COVID-19). 31 січня 2020 р. Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США опублікувало повідомлення про надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я,

пов'язану з COVID-19, та мобілізувало оперативні підрозділи міністерства[3]. Крім того, 13 березня 2020 р. Президент оголосив надзвичайну ситуацію на національному рівні у відповідь на пандемію COVID-19[4].

Одним із досліджуваних методів лікування COVID-19 є використання реконвалесцентної плазми, зібраної від осіб, які одужали від COVID-19, яка містить антитіла до SARS-CoV-2 (посилання 1-4). Застосування реконвалесцентної плазми вивчали при спалахах інших респіраторних інфекцій, включаючи епідемію SARS-CoV-1 2003 року, пандемію вірусу грипу H1N1 2009 року та епідемію MERS-CoV 2012 року (посилання 5-7).

23 серпня 2020 р. FDA видала екстрений дозвіл для використання реконвалесцентної плазми COVID-19 для лікування пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19. Однак адекватні та добре контрольовані рандомізовані дослідження є необхідними для остаточної демонстрації ефективності реконвалесцентної плазми COVID-19 та для визначення оптимальних властивостей продукту та відповідних пацієнтів для його використання. Додаткові дані будуть отримані з інших аналізів та поточних, добре контрольованих клінічних випробувань. Поточні клінічні випробування досліджуваної реконвалесцентної плазми не слід змінювати на підставі видачі екстрених дозволів; медичним працівникам рекомендується включати пацієнтів до цих випробувань.

3. Рекомендації

А. Шляхи використання досліджуваної реконвалесцентної плазми

Оскільки реконвалесцентна плазма для лікування COVID-19 ще не схвалена для використання FDA[5], вона регулюється як досліджуваний продукт. Таким чином, його введення повинно здійснюватися за наявності екстреного дозволу або в рамках ДНП. Невідкладне використання реконвалесцентної плазми COVID-19 не дозволено в рамках екстреного дозволу, якщо це не узгоджується та перевищує умови дозвільного листа, включаючи обсяг та умови дозволу[6]. Альтернативно, досліджувана реконвалесцентна плазма може вводитися за традиційним

[3] Secretary of Health and Human Services Alex M. Azar, Determination that a Public Health Emergency Exists. Jan. 31, 2020, renewed April 21, 2020, and July 23, 2020. (Accessible at https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/default.aspx).

[4] President Donald J. Trump, Proclamation on Declaring a National Emergency Concerning the Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Mar. 13, 2020. (Accessible at https://www.whitehouse.gov/presidentialactions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/).

[5] Convalescent plasma is a biological product subject to the licensure requirement under section 351 of the PHS Act. 42 U.S.C. 262(a).

[6] See https://www.fda.gov/media/141477/download.

регуляторним способом в рамках ДНП, екстреного випадку з одним пацієнтом або розширеного доступу для середньої чисельності населення (розділ 351 (a) (3) Закону про охорону здоров’я (42 USC 262 (a) (3)); розділ 505 (i) Закону FD&C (21 U.S.C. 355 (i)); 21 CFR 601,21; та 21 CFR, частина 312).

УПМ не збирає і не постачає реконвалесцентну плазму COVID-19. Постачальники медичних послуг або заклади невідкладної допомоги повинні отримувати реконвалесцентну плазму у зареєстрованому FDA або ліцензованому закладі крові.

Для введення або вивчення використання реконвалесцентної плазми доступні такі варіанти:

1. **Екстрений дозвіл на використання**

23 серпня 2020р. Управління видало екстрений дозвіл на використання реконвалесцентної плазми COVID-19 для лікування пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19.

Постачальники медичних послуг, які мають намір вводити реконвалесцентну плазму COVID-19 згідно з екстреним дозволом, не зобов'язані повідомляти FDA. Постачальники повинні звернутися до Інформаційного бюлетеня для медичних працівників[7], щоб отримати інформацію про цільове використання та відомі і потенційні ризики та переваги реконвалесцентної плазми COVID-19. Інформаційний бюлетень також містить опис продукту, інформацію про дозування, введення та зберігання реконвалесцентної плазми COVID-19, використання у певних групах населення та інструкції щодо спілкування з реципієнтами.

Як описано в Інформаційному бюлетені, медичні працівники повинні вести записи та проводити ретельне дослідження побічних реакцій після переливання реконвалесцентної плазми COVID-19, а також повідомляти FDA про летальні випадки, як це вимагається у 21 CFR 606.170. Зверніться до керівництва FDA під назвою «Повідомлення FDA про летальні випадки, пов’язані із забором крові або переливанням крові», щоб отримати рекомендації щодо повідомлення про смерть, пов’язану з переливанням крові (посилання 8).

2. **Клінічні випробування**

Екстрені дозволи не призначені для заміни клінічних випробувань, які мають вирішальне значення для остаточної демонстрації безпеки та ефективності досліджуваної реконвалесцентної плазми. Поточні клінічні випробування досліджуваної реконвалесцентної

[7] See https://www.fda.gov/media/141478/download.

плазми не повинні змінюватися на підставі видачі екстреного дозволу. Постачальникам медичних послуг рекомендується включати пацієнтів у ці випробування та завершувати клінічні випробування, щоб повністю відповісти на питання про ефективність реконвалесцентної плазми для лікування COVID-19.

Дослідникам, які хочуть вивчати використання реконвалесцентної плазми в клінічному випробуванні, пропонується подати запит до FDA щодо експериментального використання в рамках звичайного регулятивного протоколу дослідження нових препаратів (21 CFR 312 (Звід федеральних законів США)).

Центр оцінки та вивчення біологічних препаратів (CBER), відділ вивчення та експертизи препаратів крові (OBRR) прагне до взаємодії зі спонсорами та оперативного розгляду таких запитів. Під час пандемії COVID-19, запити щодо дослідження нових препаратів можна надсилати електронною поштою на адресу CBERDCC_eMailSub@fda.hhs.gov.

3. Розширений доступ

Застосування ДНП для розширеного доступу є альтернативою використанню досліджуваної реконвалесцентної плазми для пацієнтів, для яких існує ризик розвитку важкої чи життєво небезпечної форми COVID-19, які не відповідають вимогам або не можуть брати участь у рандомізованих клінічних випробуваннях (21 CFR 312.305). Під час пандемії COVID-19 запити щодо протоколу ДНП для розширеного доступу, що не є запитами для екстрених випадків з одним пацієнтом, можуть надсилатися електронною поштою до CBERDCC_eMailSub@fda.hhs.gov

a. Екстрений випадок з одним пацієнтом ДНП

З ряду причин, не всі пацієнти, які потенційно потребують лікування, можуть отримати доступ до реконвалесцентної плазми в рамках екстреного дозволу або досліджуваної реконвалесцентної плазми шляхом участі у клінічних випробуваннях. Саме тому, зважаючи на те, що зараз розвивається надзвичайна ситуація у сфері громадського здоров'я – спалах COVID-19, FDA сприяє спрощенню доступ до досліджуваної реконвалесцентної плазми, впроваджуючи відповідну процедуру: лікар подає запит на «Експериментальне застосування нових препаратів у випадку екстреної ситуації з одним пацієнтом» для окремого пацієнта згідно з 21 CFR 312.310. Ця процедура дозволяє використовувати досліджуваний препарат для лікування окремого пацієнта ліцензованим лікарем за дозволом FDA, якщо дотримані відповідні регулятивні критерії. Зверніть увагу, що в таких випадках ліцензований лікар, який прагне ввести

досліджувану реконвалесцентну плазму окремому пацієнту, повинен подати запит ДНП (див. 21 CFR 312.310 (b)). З огляду на те, що цільовим використанням реконвалесцентної плазми COVID-19 згідно з екстреним дозволом є лікування пацієнтів госпіталізованих з COVID-19, FDA очікує небагатьох запитів для екстрених випадків з одним пацієнтом.

в. Подання запиту для екстреного випадку з одним пацієнтом ДНП

Лікар, який подає запит, може зв'язатись з FDA шляхом заповнення форми FDA 3926 (https://www.fda.gov/media/98616/download) та надіславши форму на ел. пошту: CBER_eIND_Covid-19@FDA.HHS.gov.

Центр оцінки та вивчення біологічних препаратів вимагає заповнення форми в електронному вигляді для полегшення швидкого перегляду. Форми, заповнені від руки, часто важко прочитати, що може затримати обробку запиту. Приділить особливу увагу наступному:

- Заповнена форма має містити коротку історію хвороби пацієнта, із зазначенням: віку, статі, діагнозу, поточних методів лікування, а також обґрунтування запиту на пропоноване експериментальне лікування на виконання вимог для отримання розширеного доступу згідно з 21 CFR 312.305 та 312.310.
- У формі потрібно зазначити інформацію про те, де буде отримано реконвалесцентну плазму COVID-19 (в якому закладі крові).
- Постачальник послуг повинен заповнити форму максимально вичерпно, а FDA зв'яжеться з постачальником, якщо знадобиться будь-яка додаткова інформація.

Для запитів поданих між 8 ранку та 8 вечора (Пн-Нд): FDA надасть відповідь протягом 4х годин. Для запитів поданих між 8 ранку та 8 вечора , якщо постачальник не може заповнити та подати форму FDA 3926 через пом'якшувальні обставини, постачальник може зв'язатися з Управлінням надзвичайними ситуаціями FDA за номером 1-866-300-4374, для зв'язку з відповідним персоналом для надання допомоги та подання запиту.

Для запитів, що надходять протягом ночі з 20:00 до 8:00 за європейським часом (Пн-Нд):

- У разі надзвичайної медичної ситуації, тобто коли авторизація та видача номера ДНП потрібні до 8 ранку наступного дня, постачальник повинен зв'язатися з Управлінням надзвичайними ситуаціями FDA за номером 1-866-300-4374, для зв'язку з відповідним персоналом для надання допомоги та подання запиту, і присвоєння номера ДНП.

- У разі некритичного запиту протягом ночі, форма FDA 3926 повинна бути надіслана електронною поштою на адресу CBER_eIND_Covid-19@FDA.HHS.gov для ознайомлення, а номер ДНП буде виданий до 8 ранку наступного дня.

У випадках, коли постачальник не може заповнити та подати форму FDA 3926 через пом'якшувальні обставини, запитувач повинен погодитись подати заявку на розширений доступ (тобто форму FDA 3926) протягом 15 робочих днів після дозволу FDA на використання (21 CFR 312.310 (d) (2)). Подаючи форму заявки на розширений доступ, запитувачу рекомендується вказати, що заявка є продовженням раніше наданого ДНП для екстреного використання, та вказати номер ДНП.

B. Заготівля реконвалесцентної плазми COVID-19 в рамках екстреного дозволу

Заклади крові, що здійснюють заготівлю реконвалесцентної плазми COVID-19 повинні відповідати вимогам умови надання авторизації в рамках екстреного дозволу. Умови авторизації для зареєстрованих та ліцензованих установ крові вказані в дозвільному листі[8].

Примітка: Зареєстрованим та ліцензованим установам крові не потрібно звертатись до FDA або вимагати доповнення до своєї ліцензії, для збору та виробництва реконвалесцентної плазми COVID-19 для авторизованого використання в рамках екстреного дозволу за умови, що вони 1) дотримуються своїх стандартних операційних процедур збору плазми та усіх відповідних норм та 2) збирають плазму у осіб, які відповідають критеріям придатності донорів, зазначених нижче. Після виготовлення, реконвалесцентну плазму COVID-19 можна розповсюджувати для використання згідно з умовами екстреного дозволу. Установам крові не потрібно вимагати альтернативної процедури або винятку згідно з 21 CFR 640.120 (a) для збору та розподілу реконвалесцентної плазми COVID-19.

1. Критерії придатності донорів плазми

Як описано в листі про авторизацію, реконвалесцентну плазму COVID-19 потрібно брати тільки в осіб, чия плазма містить антитіла до SARS-CoV-2 та які відповідають критеріям придатності для донорства крові (21 CFR 630.10 та 21 CFR 630.15). В рамках екстреного дозволу, авторизована реконвалесцентна плазма COVID-19 повинна збиратись зареєстрованими або ліцензованими установами крові від донорів на території США або на територіях відповідно до чинних регламентів, політик, процедур. Необхідно провести тестування на відповідні інфекції,

[8] See https://www.fda.gov/media/141477/download.

що передаються шляхом переливання (21 CFR 610.40) та дотримуватись умов відповідності критеріям придатності донації (21 CFR 630.30).

Реконвалесцентна плазму COVID-19 слід збирати від осіб, які відповідають наступним критеріям:

A. Документальне підтвердження COVID-19 за допомогою лабораторних тестів:

■ Особи, у яких були симптоми COVID-19 та позитивний результат тесту діагностичного тесту, який схвалено, дозволено або авторизовано FDA.

АБО

■ Особи, які не мали попереднього позитивного діагностичного тесту та / або ніколи не мали симптомів COVID-19, можуть бути кваліфіковані для донації, якщо вони мали реактивні (позитивні) результати двох різних тестів, які затверджено, дозволено або авторизовано FDA для виявлення антитіл до SARS-CoV-2.

Перелік усіх діючих екстрених дозволів для діагностики in-vitro COVID-19 за посиланням:

https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legalregulatory-and-policy-framework/emergency-useauthorization#covidinvitrodev.

B. Цілковите зникнення симптомів щонайменше за 14 днів до донації. Негативний результат діагностичного тесту на COVID-19 не є обов’язковим для придатності донора.

C. Донори-чоловіки, донори-жінки, які не були вагітними чи донори-жінки, які проходили тестування після їх останньої вагітності і чиї результати тестування були негативними на антитіла до людських лейкоцитарних антигенів.

2. Тестування на наявність антитіл до SARS-CoV-2

a. Відповідно до умов екстреного дозволу, всі донації плазми повинні бути перевірені зареєстрованими або ліцензованими установами крові на наявність антитіл до SARS-CoV-2 як етап виробництва для визначення придатності плазми перед розповсюдженням.

b. Відповідно до умов екстреного дозволу, заклади крові повинні тестувати одиниці плазми з використанням Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG . Одиниці, протестовані з використанням Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG і які мають граничне значення (S/C) 12 або більше, класифікуються як реконвалесцентна плазма COVID-19 з високим титром. Одиниці, що містять антитіла до SARSCoV-2, але не класифіковані як високі титри за допомогою Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG,

вважаються одиницями з низьким титром. (див. розділ III.B.3. цього керівництва щодо вимог маркування).

c. Закладам крові, які розглядають можливість використання тесту, відмінного від Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG, для класифікації реконвалесцентної плазми COVID-19 слід зв’язатися з Центром оцінки та вивчення біологічних препаратів (CBER), відділ вивчення та експертизи препаратів крові (OBRR), щоб визначити прийнятність запропонованого тесту, який у разі прийняття потребує внесення змін до екстреного дозволу. FDA розглядатиме дані, подані на підтвердження такого використання, для оцінки прийнятності інших тестів.

Запити слід надсилати на адресу CBER-EUA-CCP-Assays@fda.hhs.gov.

3. Маркування

Реконвалесцентна плазма COVID-19 повинна бути промаркована належним чином.

a. Застосовуються вимоги 21 CFR 606.121 щодо етикетки контейнера, включаючи вимогу включати посилання на інформаційний циркуляр.

FDA визнає, що поточний інформаційний циркуляр не містить конкретної інформації про реконвалесцентну плазму COVID-19 щодо показань до застосування, інформації про дозування, протипоказань або застережень, але він надає інформацію про використання плазми.

в. Реконвалесцентна плазма COVID-19 не є затвердженим продуктом. На етикетці контейнера не повинно бути вказано номер ліцензії.

c. Одиниці реконвалесцентної плазми COVID-19 повинні бути чітко промарковані, виходячи з результатів тестів, які використовуються як етап виробництва, як реконвалесцентна плазма COVID-19 із високим титром або реконвалесцентна плазма COVID-19 з низьким титром на основі рівня антитіл до SARS-CoV- 2. Ця інформація може бути розміщена на етикетці контейнера або на ярлику.

d. Ми рекомендуємо використовувати єдину етикетку контейнера для реконвалесцентної плазми COVID-19. Зокрема, ми рекомендуємо використовувати формат Міжнародного товариства з переливання крові (ISBT), зазначений у державному промисловому стандарті США щодо єдиного маркування крові та компонентів крові з використанням ISBT 128.

e. На етикетці реконвалесцентної плазми COVID-19 слід зазначати використаний виробничий процес та термін придатності, так само як і для інших препаратів плазми такого ж типу. Наприклад, свіжозаморожена реконвалесцентна плазма COVID-19 повинна бути заморожена

протягом 8 годин після збору, зберігатись при -18ºС або нижче і мати термін придатності один рік з дати збору.

С. Заготівля реконвалесцентної плазми COVID-19 в рамках ДНП

Відповідно до положень FDA щодо ДНП, ДНП (включаючи розширений доступ для середньої чисельності населення або ДНП для одного пацієнта) повинен надавати достатню інформацію щодо досліджуваного препарату, хімічного складу, виробництва та контролю, для забезпечення належної ідентифікації, якості, чистоти та ефективності досліджуваного препарату (21 CFR 312,23 (a) (7) та 21 CFR 312.305 (b) (2) (vi)). ДНП для використання досліджуваної реконвалесцентної плазми повинен містити, серед іншого, достатню інформацію, щоб продемонструвати, що плазма буде містити титри нейтралізуючих антитіл SARS-CoV-2, якщо такі наявні. Відповідно, медичні працівники або заклади невідкладної медичної допомоги повинні включати інформацію до запиту на ДНП, що досліджувана реконвалесцентна плазма буде отримана із зареєстрованої FDA установи крові, яка дотримується критеріїв прийнятності та кваліфікації донорів, наданих у розділі III.C.1 цього керівництва щодо забору плазми крові у донорів.

1. **Критерії придатності донорів плазми**

а. Досліджувану реконвалесцентна плазму COVID-19 слід збирати від осіб, які відповідають критеріям придатності донорів (21 CFR 630.10 та 21 CFR 630.15). Необхідно провести тестування на відповідні інфекції, що передаються шляхом переливання (21 CFR 610.40) та дотримуватись умов відповідності критеріям придатності донації (21 CFR 630.30).

в. Ми рекомендуємо збирати досліджувану реконвалесцентну плазму від осіб, які відповідають наступним критеріям:

і. Документальне підтвердження COVID-19 за допомогою лабораторних тестів:

1. Особи, у яких були симптоми COVID-19 та позитивний результат тесту діагностичного тесту, який схвалено, дозволено або авторизовано FDA.

АБО

2. Особи, які не мали попереднього позитивного діагностичного тесту та / або ніколи не мали симптомів COVID-19, можуть бути кваліфіковані для донації, якщо вони мали реактивні (позитивні) результати двох різних тестів, які затверджено, дозволено або авторизовано FDA для виявлення антитіл до SARS-CoV-2.

Перелік усіх діючих екстрених дозволів для діагностики in-vitro COVID-19 за посиланням:

https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legalregulatory-and-policy-framework/emergency-useauthorization#covidinvitrodev

ii. Цілковите зникнення симптомів щонайменше за 14 днів до донації. Негативний результат діагностичного тесту на COVID-19 не є обов’язковим для придатності донора.

iii. Донори-чоловіки, донори-жінки, які не були вагітними чи донори-жінки, які проходили тестування після їх останньої вагітності і чиї результати тестування були негативними на антитіла до людських лейкоцитарних антигенів.

2. Тестування на наявність антитіл до SARS-CoV-2

Донації плазми повинні бути перевірені на антитіла до SARS-CoV-2, щоб визначити придатність перед видачею відповідно до ДНП.

Примітка: Одиниці плазми, які не кваліфікуються як реконвалесцентна плазма COVID-19 згідно з екстреним дозволом, можуть бути відібрані для дослідного використання відповідно до ДНП. Такі одиниці повинні маркуватися, як описано нижче в розділі III.C.3.

Зареєстрованим та ліцензованим установам крові, які збирають плазму, призначену для переливання, не потрібно звертатись до FDA або вимагати доповнення до своєї ліцензії, або отримувати власний ДНП для збору та виробництва реконвалесцентної плазми за умови, що вони 1) дотримуються своїх стандартних операційних процедур збору плазми та усіх відповідних норм та 2) збирають плазму у осіб, які відповідають вищезазначеним критеріям придатності донорів, які будуть включені до застосовного ДНП, що проводиться постачальником медичних послуг або іншим спонсором.

Після виготовлення, реконвалесцентна плазма може бути розповсюджена для дослідницького використання.

Установам крові не потрібно вимагати альтернативної процедури або винятку згідно з 21 CFR 640.120 (a) для збору та розподілу досліджуваної реконвалесцентної плазми.

3. Маркування

Досліджувана реконвалесцентна плазма повинна бути промаркована належним чином.

a. Маркування контейнера з досліджуваною реконвалесцентною плазмою має містити такий напис: «Увага! Новий препарат призначений для дослідницького застосування згідно з обмеженнями, встановленими Федеральними законами» (21 CFR 312.6 (a).

в. На додаток, також застосовуються вимоги 21 CFR 606.121 до етикетки на контейнері, включаючи вимогу щодо посилання на інформаційний циркуляр.

FDA визнає, що поточний інформаційний циркуляр не містить конкретної інформації про реконвалесцентну плазму COVID-19 щодо показань до застосування, інформації про дозування, протипоказань або застережень, але він надає інформацію про використання плазми.

c. На етикетці контейнера з досліджуваною реконвалесцентною плазмою не повинно бути вказано номер ліцензії.

d. Ми рекомендуємо використовувати єдину етикетку контейнера для досліджуваної реконвалесцентної плазми. Зокрема, ми рекомендуємо використовувати формат Міжнародного товариства з переливання крові (ISBT), зазначений у державному промисловому стандарті США щодо єдиного маркування крові та компонентів крові з використанням ISBT 128.

e. На етикетці досліджуваної реконвалесцентної плазми слід зазначати використаний виробничий процес та термін придатності, так само як і для інших препаратів плазми такого ж типу. Наприклад, свіжозаморожена реконвалесцентна плазма повинна бути заморожена протягом 8 годин після збору, зберігатись при -18ºC або нижче і мати термін придатності один рік з дати збору.

f. На етикетці досліджуваної реконвалесцентної плазми можна зазначати рівень антитіл до SARS-CoV2 на основі результатів тестів, як визначено за ДНП. Інформація може розміщуватись на етикетці контейнера або ярлику.

D. Облік

Медичний працівник, який бере участь у ДНП, включаючи ДНП з розширеним доступом або ДНП одного пацієнта для екстреного використання, повинен вести записи про досліджувані одиниці плазми реконвалесценції, що вводяться пацієнту із захворюванням COVID-19 (21 CFR 312,62). Такі записи повинні містити унікальний ідентифікаційний номер (и) (наприклад, ISBT ідентифікаційний номер (и) донації).

IV. Політика відповідності та впровадження щодо нових вимог до нових досліджуваних препаратів для використання реконвалесцентної плазми

Після видачі екстреного дозволу для реконвалесцентної плазми COVID-19 23 серпня 2020 р. FDA отримала численні запити від установ крові та медичних працівників щодо досліджуваної реконвалесцентної плазми, яка була зібрана до надання екстреного дозволу і залишається в інвентаризації, і щодо необхідності продовжувати збирати досліджувану реконвалесцентну плазму, поки вносяться функціональні зміни для відповідності вимогам екстреного дозволу. FDA розуміє, що досліджувана реконвалесцентна плазма, зібрана до екстреного дозволу, може не відповідати умовам дозволу, зокрема вимозі щодо тестування донорської плазми на антитіла до SARS-CoV-2 з використанням тестування Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG як етапу виробництва, щоб визначити придатність перед видачею, а також кваліфікувати одиницю плазми як реконвалесцентну плазму COVID-19 з високим або низьким титром, на основі результатів цього тестування. FDA також розуміє, що установам крові потрібен час на розробку необхідних операційних процедур для виробництва реконвалесцентної плазми COVID-19 відповідно до умов дозволу. Крім того, FDA відомо, що з 28 серпня 2020 року дію Національного протоколу про розширений доступ припинено[9].

Беручи до уваги ці питання та визнаючи безпосередню потребу у реконвалесцентній плазмі для лікування пацієнтів госпіталізованих із COVID-19, ми маємо намір застосувати тимчасове вибіркове застосування права щодо примусових заходів (*політика FDA, згідно з якою FDA на свій розсуд вирішує, коли будуть застосовані примусові заходи*) в рамках дотриманням вимог ДНП для використання досліджуваної реконвалесцентної плазми. FDA має намір здійснити таке вибіркове застосування права за умови наявності таких обставин:

1) Досліджувана реконвалесцентна плазма призначена для лікування пацієнтів госпіталізованих з COVID-19.

2) Лікуючий медичний працівник отримує адекватну інформовану згоду пацієнта або його/її законного уповноваженого представника на використання досліджуваної реконвалесцентної плазми. Інформована згода повинна включати, як мінімум, заяву про те, що використання реконвалесцентної плазми має дослідницьку мету, та вивчення її потенційних ризиків та переваг.

[9] See https://www.uscovidplasma.org/.

3) Досліджувана реконвалесцентна плазма збирається зареєстрованими установами крові у донорів, які відповідають всім вимогам та кваліфікації відповідно до розділу III.C.1 цього керівництва.

4) Етикетка на контейнері досліджуваної реконвалесцентної плазми містить надпис: «Увага! Новий препарат призначений для дослідницького застосування згідно з обмеженнями, встановленими Федеральними законами» (21 CFR 312.6 (a) та маркується, як описано в розділі III.C.3 цього керівництва. Будь ласка, зв'яжіться CBER OBRR за адресою CBEROBRRBPBInquiries@fda.hhs.gov з будь-яких питань щодо маркування досліджуваного препарату.

Крім того, ми рекомендуємо вимірювати титри нейтралізуючих антитіл коли це доступно.

FDA має намір здійснити таке вибіркове застосування права щодо примусових заходів стосовно вимог ДНП щодо збору, доставки та введення досліджуваної реконвалесцентної плазми протягом 90 днів після публікації цього керівного документа. Це повинно надати для установам крові достатній час для розробки необхідних процедур для виготовлення реконвалесцентної плазми COVID-19 за умов екстреного дозволу, і якщо не вдається розробити такі процедури, вводити лише досліджувану реконвалесцентну плазму відповідно до ДНП.

Ця політика вибіркового застосування права не поширюється на реконвалесцентну плазму, збір та введення якої здійснювалось не по процедурам, описаним вище.

Протягом цього періоду вибіркового застосування права та пізніше, FDA продовжуватиме працювати з будь-якими дослідниками, які бажають подати запит на ДНП для дослідження досліджуваної реконвалесцентної плазми. Через таку політику вибіркового застосування права не потрібно вносити поправки в поточні клінічні випробування досліджуваної реконвалесцентної плазми. Постачальникам медичних послуг рекомендується реєструвати пацієнтів та завершувати клінічні випробування.

V. Посилання

1. Roback JD and Guarner J, Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges, JAMA 2020;323(16):1561–1562, https://doi:10.1001/jama.2020.4940.

2. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, et al., Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 With Convalescent Plasma, JAMA, 2020;323(16):1582–1589, https://doi:10.1001/jama.2020.4783.

3. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y, Convalescent plasma as potential therapy for COVID-19, Lancet Infect Dis, 2020;20(4):398-400, https://doi:10.1016/S1473-3099(20)30141-9.

4. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, et al., The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study, MedRxiv, March 23, 2020, https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1.full.pdf

5. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong, WS, et al., 2005, Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 24(1):44-46, https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9

6. Leider JP, Brunker PA, Ness PM, 2010, Convalescent transfusion for pandemic influenza: preparing blood banks for a new plasma product?, TRANSFUSION, 50(6):1384-1398, https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02590.x

7. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, Raviprakash K, et al., 2016, Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia, Emerg Infect Dis, 22(9):1554-1561, https://doi.org/10.3201/eid2209.151164

8. Guidance for Industry: Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion, September 2003, https://www.fda.gov/media/70676/download