Україна

НАДАННЯ ПІДТРИМКИ УКРАЇНІ У РОЗВИТКУ СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

Переклад «Програма ЄС по збору та переливанню реконвалесцентної плазми COVID-19. Протокол по збору, тестуванню, переробці, зберіганню, розповсюдженню та контрольованому використанню».

ПРЯМУЄМО РАЗОМ
ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я
ПРОЄКТ ФІНАНСУЄТЬСЯ ЄВРОПЕЙСЬКИМ СОЮЗОМ

УКРАЇНА

НАДАННЯ ПІДТРИМКИ УКРАЇНІ У РОЗВИТКУ
СУЧАСНОЇ СИСТЕМИ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я

Програма ЄС по збору та переливанню реконвалесцентної плазми COVID-19.

Протокол по збору, тестуванню, переробці, зберіганню, розповсюдженню та контрольованому використанню.

Оновлення від 30.11.2020р.

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

Контакти:

Мохаммед Фарук, MD, MBA
mohammed.abouelfarag@gfa-group.de
Офіс Проєкту у Києві, Україна
04071, Київ, вул. Ярославська 41
+380 44 425 43 54

Проєкт впроваджують

GFA CONSULTING GROUP

Finnish institute for health and welfare

ВСТУП

Згідно з Договором про асоціацію між Україною та ЄС (Розділ V, Глава 22 «Громадське здоров'я»), що набрав повної чинності 1 вересня 2017 року, Україна взяла на себе зобов'язання привести свою правову та інституційну базу у відповідність до практик ЄС.

Проект «Надання підтримки Україні у розвитку сучасної системи охорони здоров'я» працює для надання підтримки в модернізації та розвитку стійкої системи громадського здоров'я, яка б змогла забезпечити профілактику захворювань та стандарти контролю, що відповідають законодавству, вимогам та практикам ЄС. За підтримки проекту здійснюється переклад настанов, рекомендацій, інструкцій, регламентів міжнародних та європейських організацій у сфері громадського здоров'я та системи безпеки крові.

Проект фінансується Європейським Союзом і впроваджується компанією GFA Consulting Group GmbH, Гамбург, у консорціумі з Інститутом охорони здоров'я і соціального забезпечення Фінляндії, Гельсінкі. Проект підтримує консолідацію та розширення можливостей Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України (ЦГЗУ) та створення сучасної системи безпеки крові в Україні.

ЄВРОПЕЙСЬКА КОМІСІЯ
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОРАТ З ПИТАНЬ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ

Директорат B – Системи охорони здоров'я, медичних вироби та інновації
B4 – Медичні вироби: якість, безпека, інновації

Брюссель,
SANTE B4/DF/30.11.2020

Програма ЄС по збору та переливанню реконвалесцентної плазми COVID-19

Протокол по збору, тестуванню, переробці, зберіганню, розповсюдженню та контрольованому використанню

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 з 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, збору, тестування, переробки, зберігання, розподілу 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, відповідно до нових наукових розробок. **1 грудня 2020 року, Версія 3.0**

Передумови

Плазму, яку беруть в пацієнтів, які одужали від інфекційних захворювань, вже протягом багатьох десятиліть переливають для профілактики та/чи лікування різноманітних інфекційних захворювань, але дані щодо її ефективності та безпечності здебільшого обмежуються емпіричними звітами. Вона отримала назву – «реконвалесцентна плазма» і її також використовують для виготовлення концентратів гіперімунного глобуліну (лікарські препарати, 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. Відповідно до заяв Мережі регуляторних органів крові ВООЗ [1], організована програма по збору реконвалесцентної крові чи сироватки від осіб, які одужали від захворювання, може стати потенційно важливим емпіричним внеском, адже дані щодо ефективності та безпечності збирають шляхом здійснення рандомізованих контрольованих клінічних випробувань. У своєму проміжному керівництві щодо постачання

крові в умовах пандемії Covid-19, опублікованому в липні 2020 року [2], ВООЗ знову заявило, що експериментальний метод лікування за допомогою реконвалесцентної плазми CoViD-19 підходить для вивчення в клінічних дослідженнях чи використовувати цю реконвалесцентну плазму в якості базового матеріалу для виробництва експериментальних гіперімунних імуноглобулівнів. Компетентні органи Європейського Союзу з питань крові та компонентів крові і Європейський центр з профілактики та контролю захворюваності (ЄЦКЗ) погоджуються, що плазма пацієнтів, які одужали, може бути цінним ресурсом для сприяння лікуванню захворювання в рамках рандомізованих клінічних досліджень, клінічних досліджень «випадок-контроль» чи обсерваційних досліджень переливання крові та для розробки лікарських препаратів, отриманих з плазми. Реконвалесцентну плазму також можна використовувати для профілактичного лікування груп населення з високим ризиком зараження, але в цьому документі це питання не розглядається.

У першій версії цього документа, яку було опубліковано 8 квітня 2020 року, містилася рекомендація щодо переливання реконвалесцентної плазми в якості безпосередньо доступного експериментального лікування, що не становить значного ризику і може вважатися першочерговим заходом, а також моніторити його результати. Він ґрунтувався на даних про спалах SARS-CoV-2 [3] та попередніх даних з Китаю щодо COVID-19 [4-7], які свідчили про те, що таке лікування може виявитися дієвим, особливо тоді, коли ефективні лікарські препарати та вакцини все ще були на стадії розробки та випробувань, хоча надійних наукових доказів та достовірних даних гемонагляду все ще не було. Ефективність цієї рекомендації вчергове підкріплено в оновленій версії цього керівництва, опублікованого 22 червня 2020 року, коли з'явилися нові докази. Зокрема, дані, отримані в результаті 5000 переливань в США, в рамках програми «розширеного доступу» УПМ (англ. «Food and Drug Administration (FDA)») підтвердили, що переливання в госпіталізованим пацієнтам з COVID-19 - безпечне [8]. У звіті за попередніми результатами лікування наведено порівняння контрольних показників групи з 39 пацієнтів в Лікарні Маунт Сінай, Нью-Йорк (Mount Sinai Hospital, New York) також свідчить про клінічну ефективність у неінтубованих пацієнтів [9]. У першому опублікованому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні переливання у пацієнтів з тяжкою чи критичною формою захворювання в Китаї вказано, що 28-денне лікування не значно пришвидшило появу клінічних покращень, але це дослідження швидко припинилося і можливо не вистачило ресурсів для того, щоб виявити статистично важливу різницю [10].

Від тоді опублікували нові доказові дані щодо безпечності та ефективності. Дані щодо безпечності, отримані на ранніх етапах здійснення американської програми розширеного доступу, було підтверджено на основі даних із 20 000 переливань реконвалесцентної плазми COVID-19 (РПС) [11]. У вересні 2020 року, під час засідання компетентних органів ЄС з питань крові, ЄЦКЗ підсумувало аналіз 31 відповідної статті про клінічні дослідження та 62 оглядових статтей про докази ефективності. Він охопив чотири рандомізовані контрольовані дослідження [12-15], чотири контрольовані нерандомізовані дослідження [16-19]; п'ять ретроспективних когортних досліджень (з попарно підібраними пацієнтами) [20-24] та численні дослідження серій випадків. Ці дослідження розглянули із урахуванням даних, опублікованих в рамках американської програми розширеного доступу [25], і їх також проаналізувало УПМ США [26], коли надавало Дозвіл на використання переливання реконвалесцентної плазми Covid-19 в екстрених умовах, і на їх основі зробило такі висновки:

- Результати різних видів клінічних досліджень та розширеного використання реконвалесцентної плазми CoViD-19 в США підтвердили очікування щодо

частотності розвитку негативних реакцій після переливання, типових для переливання плазми в інших ситуаціях.

- В цих дослідженнях також висловлено припущення щодо того, що раннє клінічне застосування РПС з високими титрами нейтралізуючих антитіл може виявитися потенційно ефективним методом зниження рівня летальності серед госпіталізованих неінтубованих пацієнтів з помірною і тяжкою формою захворювання. Реконвалесцентна плазма може також прискорити подолання вірусу, зменшити ймовірність переходу у критичну форму захворювання та скорочення терміну перебування таких пацієнтів з COVID-19 в лікарні.
- Потрібно більше доказів, отриманих в результаті рандомізованих контрольованих досліджень, для належної демонстрації ефективності цього методу лікування та визначення показань, дозування та оптимальних характеристик РПС.

Це узгоджується із результатами Джойнера та ін. (Joyner et al.) [27] у ще не опублікованому мета-аналізі 12 досліджень випадків лікування пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 за допомогою РП. Проте, відзначається, що тільки з цих досліджень були рандомізованими контрольованими дослідженнями. Крім того, відкрите багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження II фази (англ. «Placid study») [15], яке показало відсутність ефективності переливання реконвалесцентної плазми, не опублікували і Джойнер не включив його у свій аналіз. Дослідження Placid охопило велику кількість пацієнтів, але загалом у них були низькі показники титрів (або їх не вимірювали) нейтралізуючих антитіл (середнє значення - 1:40). У Конкранівському огляді (який охопив дослідження станом на 19 серпня 2020 року) вказано, що актуальні доказові дані ефективності - нечисельні чи дуже нечисельні зважаючи на обмеження досліджень [28].

Зважаючи на ці висновки, рекомендується продовжувати перевіряти ефективність переливання реконвалесцентної плазми за допомогою рандомізованих контрольованих клінічних досліджень «випадок-контроль», а пацієнтів потрібно допускати до участі в цих дослідженнях тільки, якщо вони відповідають критеріям придатності. Кілька клінічних досліджень, включно з рандомізованими дослідженнями, зараз все ще здійснюють. Більше того, докази свідчать, що ці дослідження мають сфокусуватися на переливанні реконвалесцентної плазми з <u>високими</u> титрами нейтралізуючих антитіл на <u>ранніх</u> етапах хвороби. В умовах теперішньої кризи, спричиненої COVID-19, беручи до уваги те, що для того, щоб отримати результати таких рандомізованих клінічних досліджень потрібно багато часу, і не всі лікарні зможуть брати в них участь, рекомендується також паралельно здійснювати контрольоване використання цього методу лікування в обсерваційних дослідженнях. Докази безпеки обґрунтовують використання в екстрених ситуаціях чи «зі співчуття», але рекомендується здійснювати моніторинг результатів лікування усіх пацієнтів в усіх випадках.

Завдання, обсяг та цінність для ЄС

Цей документ має на меті об’єднати інформацію, отриману від компетентних органів 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 антитіл. 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» та для використання в екстрених випадках, і в довгостроковій перспективі – сприяти розробці концентратів імуноглобуліну на промислових підприємствах.

Широкомасштабна співпраця між членами ЄС під час розробки єдиних протоколів для залучення донорів, здійснення 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 розподілу 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 збір, тестування, переробку, зберігання та розподіл реконвалесцентної плазми

Заклади крові, що відповідають нижчеописаним критеріям щодо **донації, збору, 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. В дозволі необхідно вказати цільове використання (метод лікування в межах протоколу дослідження, проведення якого дозволено (клінічне дослідження, використання з контрольованим доступом чи використання в екстрених випадках) чи в якості сировинного матеріалу для виробництва специфічних концентратів імуноглобуліну). Компетентний орган країни-члена з питань крові та компонентів крові встановлює вимоги щодо якості та безпечності реконвалесцентної плазми.

Заклади крові, яким було дозволено здійснювати донацію, збір, переробку та тестування і які також запровадили системи для збору даних про результати досліджень, що свідчать про безпеку та якість, як визначено нижче, повинні також отримати дозвіл на розповсюдження з метою переливання 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 можна залучати за допомогою національних реєстрів пацієнтів, які були інфіковані COVID-19 і одужали, якщо такі реєстри існують. Альтернативний метод ідентифікації потенційних донорів - співпраця з органами громадського здоров'я, лікарнями, де здійснюється лікування таких пацієнтів, та за допомогою цільових стратегій залучення, включно (але не виключно) зі закликами у ЗМІ (соціальних мережах). Стратегії поширення персональних даних мають відповідати державним правилам та правилам ЄС щодо захисту даних. Заклади крові мають залучати потенційних донорів реконвалесцентної плазми відповідно до процедур, затверджених на національному рівні. Крім стандартних критеріїв для донорства крові чи плазми, до донорів потрібно також застосовувати такі критерії:

Попередній діагноз COVID-19 задокументовано за допомогою позитивного ЗТ-ПЛР чи позитивного тесту на антиген до SARS-CoV-2, чи позитивного тесту на антитіла до SARS-CoV-

2, не залежно від того чи були в особи симптоми чи ні.[1] Потрібно використовувати тести на нуклеїнові кислоти (NAT) чи серологічні тести з маркуванням CE чи тести власного виробництва, дозволені на національному рівні чи валідовані національно визнаними вірусологічними закладами чи лабораторіями або закладами громадського здоров'я. Особи, яких не перевіряли, але які мали яскраво виражені симптоми COVID-19[2], також можуть здійснювати донацію.

Період відтермінування становить щонайменше 14 днів з дня зникнення симптомів.[3]
Ймовірних донорів, в яких немає жодних клінічних проявів захворювання, можна допускати до донації щонайменше через 14 днів після:

- лабораторного підтвердження відсутності РНК вірусу у верхніх дихальних шляхах або
- позитивного тесту на наявність антитіл до SARS-CoV-2.

Цю рекомендацію щодо періоду відтермінування можна коригувати відповідно до збільшення кількості даних про клінічне значення безсимптомного виділення вірусу після 14 днів після одужання [29].

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- антитіла за допомогою затверджених аналізів.

Поінформована згода має відповідати національним/місцевим політикам і бажано, щоб у ній було зазначено, що немає певності щодо динаміки рівня антитіл у донорів реконвалесцентної плазми.

Збір, переробка та зберігання

В ідеалі, донори повинні здавати плазму шляхом плазмаферезу, але якщо це неможливо, то можна також здійснювати забір цільної крові, а потім проводити сепарацію плазми в закладі крові. Після стандартної процедури донації ті особи, котрі здійснюють донацію більше, ніж раз, повинні дотримуватися стандартних інтервалів між донаціями. Рівні антитіл потрібно вимірювати під час кожної донації і потрібно відтерміновувати процедуру, якщо з'являються докази потенційно шкідливого зниження кількості антитіл.

Перед заморожуванням плазму для переливання, отриману шляхом плазмаферезу потрібно розділити на менші порції об'ємом по щонайменше 200 мл/од. Кінцевий продукт, призначений для переливання в якості реконвалестентної плазми чи для виробництва імуноглобуліну для COVID-19, потрібно належним чином промаркувати, вказавши, що це – реконвалесцентна плазма/крові COVID-19 (чи схожим чином)[4]. Потрібно дотримуватися тих процедур підготовки

---

[1] Відзначають, що велика кількість програм реконвалесцентної плазми Covid-19 більше не беруть плазму в донорів із безсимптомним перебігом захворювання, адже у них загалом низькі рівні антитіл.

[2] Щоб громадяни не використовували службу крові задля проведення тесту на Covid-19, деякі служби можуть вимагати документального підтвердження діагнозу від лікаря.

[3] Зникнення симптомів передбачає, що в пацієнта все ще можуть бути певні незначні симптоми, які можуть зберігатися тижнями чи місяцями, напр.: ансомія чи кашель.

[4] 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 коди можна зайти на веб-сайті ICCBBA. Ті, хто використовує інші стандарти кодування, повинні звернутися до організацій, які займаються розробкою стандартів.

[5] В деяких країнах-членах вимагається карантинізація плазми при повторному тестуванні донорів. Цю процедуру неможливо використати

плазми до переливання, що системно використовуються в країні чи закладі крові[5]. 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 переливання[6]. Термін зберігання реконвалесцентної плазми такий же як і термін зберігання звичайної плазми, яку обробляли таким же чином.

Потрібно негайно повідомляти компетентні органи про будь-які серйозні побічні реакції в донора, відповідно до національного чи всеєвропейського законодавства.

Перевірка зданої плазми

Актуальні доказові дані свідчать, що донації із найвищою нейтралізуючою активністю найімовірніше виявляться ефективними [23, 25, 26]. Саме тому необхідно визначати рівні антитіл SARS-CoV-2 у зразках, взятих у донорів до чи під час донації, чи у зразках взятої плазми після донації чи після здійснення всіх етапів переробки під час деактивації патогенів. Потрібно брати таку кількість зразків, щоб уможливити здійснення повторного тестування. Потрібно використовувати тести з маркуванням CE чи тести власного виробництва, дозволені на національному рівні чи валідовані національно визнаними вірусологічними закладами чи лабораторіями або закладами громадського здоров'я.

Тести на нейтралізацію вірусів чи тести на антитіла IgG можна використовувати для безпосереднього чи опосередкованого *in vitro* визначення титрів нейтралізуючих антитіл у зданій плазмі. Імуноферментний аналіз (ІФА) чи імунохемілюмінесцентний аналіз (ІХЛА) - це найрозповсюдженіші методи визначення антитіл. Сальзар та інші [30] вказує, що титри анти шиповидного білка (S-білок) антитіл IgG (анти шиповидний позаклітинний домен (ECD) та антитіла до рецептор-зв'язуючого домену (RBD)) добре співвідносяться із нейтралізуючими антитілами вірусу *in vitro.* Тому, ІФА можна використовувати в якості заміни визначення активності нейтралізуючих антитіл, якщо аналіз показав хороше співвідношення .[7]

Відзначається, що з метою дотримання Директиви ЄС 2020/739 [32], і відповідно до проміжних рекомендацій ВООЗ щодо лабораторної біобезпеки під час здійснення лабораторних процедур, пов'язаних із COVID-19, нерепродуктивна діагностична лабораторна робота із SARS-CoV-2 необхідно здійснювати у приміщенні з використанням процедур, еквівалентних щонайменше 2

для реконвалесцентної плазми COVID-19.

[6] Ризики, асоційовані зі значними змінами методів переробки на данний час не є виправданими за рахунок переваг впровадження знищення патогенів.

[7] Наприклад, УПМ США рекомендує використовувати тест Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG в якості заміни тесту ІФА [31]. Значення недопуску (S/C) - 12 чи більше - у цьому тесті вказує, що рівень нейтралізуючих антитіл > 1:160. УПМ вимагає маркувати одиниці реконвалесцентної плазми залежно від титрів - Реконвалесцентна плазма COVID-19 з високим рівнем титрів чи Реконвалесцентна плазма COVID-19 з високим низьким рівнем титрів.

рівню запобіжних заходів. Репродуктивна робота (культура вірусу, проби на нейтралізацію), що передбачає використання контагіозного SARS-CoV-2, необхідно здійснювати у лабораторіях із 3 рівнем запобіжних заходів та із тиском, який є негативним до атмосферного тиску.

Якщо визначення титрів нейтралізуючих антитіл ще не можливе, то плазму можна зберігати і здійснювати її тестування пізніше, але воно має відбуватися до видачі. Якщо у зібраній плазми не виявлено антитіл, то її не можна використовувати з метою лікування COVID-19 і потрібно дозволити її використання для інших стандартних цілей (переливання та фракціонування).

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

Розподіл реконвалесцентної плазми COVID-19

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

- В конкретного пацієнта є лабораторно підтверджений COVID-19;
- пацієнта госпіталізували, окрім випадків, коли плазму надають у рамках клінічного дослідження переливання негоспіталізованим пацієнтам на ранньому етапі захворювання;
- пацієнт, чи його законний представник, надав поінформовану згоду на переливання реконвалесцентної плазми COVID-19.

Потенційних реципієнтів чи їх законних представників потрібно повідомляти про те, що ефективність лікування пацієнтів із COVID-19 за допомогою реконвалесцентної плазми не доведено, незалежно від того, чи беруть вони участь в клінічних випробуваннях чи просто отримують лікування під наглядом лікаря.

Служба крові повинна намагатися видавати компоненти із найвищими наявними рівнями титрів антитіл, дотримуючись протоколів лікування та клінічних досліджень, що дібють на місцевому рівні. Доказова база щодо мінімальних рівнів титрів нейтралізуючих антитіл із вагомою клінічною ефективністю для одужання - обмежена. Вище описані дані із США, разом із первинним дослідженням [5, 6], свідчать, що титри >1:160 можуть бути доцільним пороговим значенням для застосування, але чітко визначеного порогових значень в клінічних дослідженнях ще не встановили. Саме тому, всі програми РПС мають чітко вказувати свої порогові значення титрів нейтралізуючих антитіл, щоб можна було порівняти співвідношення титрів антитіл та результати лікування пацієнтів. Потрібно надавати перевагу використанню РПС з високими нейтралізуючими титрами, а не із низькими, для лікування пацієнтів із COVID-19. Пропонована доза реконвалесцентної плазми з високими титрами - одна одиниця; для плазми із низькими титрами можна перелити дві одиниці реконвалесцентної плазми. Якщо відбувається переливання двох одиниць, то це мають бути одиниці, взяті у різних донорів.

Наполегливо рекомендується, щоб ті пацієнти, які отримали реконвалесцентну плазму, брали участь в дослідженнях чи перебували під наглядом, шляхом передачі закодованих даних через відкриту платформу ЄС, описану нижче. Реконвалесцентну плазму, яка використовується в дозволених клінічних дослідженнях рандомізованих чи контрольованих клінічних дослідженнях потрібно розповсюджувати згідно з протоколом даного дослідження та, якщо

застосовно, згідно з державними законами.

Для того, щоб засвідчити безпеку і щоб сприяти покращенню протоколів по збору, тестуванню, переробці та зберіганню, лікарні повинні дати згоду на надання визначеної інформації про пацієнта тому закладу крові, що постачає компоненти. Інформація про пацієнта повинні містити щонайменше таку інформацію:

1. Стать, вік (21-30, 31-40, тощо), індекс маси тіла, 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[8]
   - При виписці (якщо пацієнт вижив)
6. Будь-які серйозні побічні реакції чи події які можуть бути потенційно пов'язаними з переливанням[9].
7. Тривалість госпіталізації (якщо пацієнт не помер).

Інші параметри - такі як рівень титрів антитіл SARS-CoV-2 у пацієнта до переливання - можна додати до цього переліку (залежно від місцевих клінічних пртоколів). Наполегливо рекомендується повідомляти вище перелічені дані щодо результатів закладам служби крові, а вони, в свою чергу, внесуть їх у відкриту платформу 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 на платформу ЄС, 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 адресувати компетентним органам, а також вносити в щорічний звіт ЄС про СПРП для Європейської комісії, не залежно від того, чи переливання плазми здійснювалося в контрольованому клінічному дослідженні чи обсерваційному дослідженні.

Звітність та агрегація даних на рівні ЄС - Платформа ЄС для РП COVID-19

Розроблено Платформу Європейської комісії для реконвалесцентної плазми COVID-19 (ЄС РПС) і вона забезпечує хостинг для бази даних[10] згідно з регламентами про захист даних 2016/679

[8] Згідно з вимогами платформи ЄС, після переливання потрібно щотижня здійснювати подальше оцінювання.

[9] Опитувальник ЄС використовується для реєстрації закладів служби крові. Збір, зберігання та аналіз даних про донацію, переливання та клінічні результати лікування здійснюватиметься Інфраструктурою для перевірки великих обсягів даних (BDTI) в рамках програми «Європейський механізм взаємодії».

та 2018/17/25 з метою забезпечити моніторинг донації та використання реконвалесцентної плазми. Платформу розробили у співпраці з Європейським альянсом крові (ЄАК) і все ще триває підготовка до її запуску в експлуатацію. ЄАК відповідає за координацію внесення даних всіма закладами крові по всьому ЄС, а консорціум підтримки програми Горизонт-2020 (Support-e Horizon 2020 consortium) - за здійснення наукового аналізу даних.

Внесення даних про донацію

Департамент інформаційних технологій надає доступ до платформи для внесення даних координаторам ЄАК та контактним особами в залучених закладах крові в країнах ЄС та ЄЕЗ. Заклади крові вносять дані про донації, включно з вище переліченими параметрами донора. Комісія, DG DIGIT, розробляє стандартні звіти для агрегованих даних про донації для публічної частини веб-сайту.

Внесення даних про клінічні результати

Заклади служби крові, що долучилися, повинні збирати вище перелічені дані про результати від лікарень-користувачів та вноситимуть їх в базу даних Платформи ЄС для РП COVID-19. Комісія, DG DIGIT, розроблять стандартні звіти про результати лікування для публічної частини веб-сайту. Проект Support-e Horizon 2020 , яким керує ЕВА, здійснює аналіз для публікацій.

Доступ до даних ЄС про реконвалесцентну плазму COVID-19.

З метою забезпечення прозорості та відкритої науки, агреговані дані, за якими не можливо ідентифікувати донора чи пацієнта, будуть загальнодоступними, а база даних буде синхронізовано 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, будуть доступні для державних компетентних органів та закладів крові. 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.

Джерела

1. WHO Blood Regulators Network, Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus September 2017
2. WHO Guidance on maintaining a safe and adequate blood supply during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and on the collection of COVID-19 convalescent plasma. Interim guidance. 10 July 2020.
3. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24(1):44-46.
4. Chen et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 Lancet Infect Dis Online Feb 27, 2020
5. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(17):9490-9496.
6. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically Ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA. 2020;323(16):1582-1589
7. Editorial Roback and Guarner, Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges JAMA, March 27 2020.
8. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. medRxiv. 2020:2020.05.12.20099879.
9. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv. 2020:2020.05.20.20102236
10. Ling L et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19 - A Randomized Clinical Trial. JAMA published онлайн June 3 2020.
11. Joyner et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients Mayo Clin Proc. Вересень 2020;95(9):1888-1897 https://doi.org/10.1016Zi.mayocp.2020.06.028
12. Li, L., et al., Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2020.
13. Gharbharan, A., et al., Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv, 2020: опубл. 2020.07.01.20139857.
14. Avendano-Sola, C., et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. 2020:2020.08.26.20182444.
15. Agarwal A, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). medRxiv. 2020:2020.09.03.20187252. Since published in The Lancet BMJ 2020;371:m3939 http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3939.
16. Rasheed, A.M., et al., The therapeutic effectiveness of Convalescent plasma therapy on treating COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. medRxiv, 2020: опубл. 2020.06.24.20121905.
17. Abolghasemi, H., et al., Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19

infections: Results of a multicenter clinical study. Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis, 2020: p. 102875-102875.

18. Xia X, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. Blood. August 6 2020; 136(6):755-9.
19. Zeng, Q.-L., et al., Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. The Journal of Infectious Diseases, 2020. 222(1): p. 3843
20. Perotti, C., et al., Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial. medRxiv, 2020: p. 2020.05.26.20113373.
21. Liu, S.T.H., et al., Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv, 2020: p. 2020.05.20.20102236.
22. Hegerova, L., et al., Use of Convalescent Plasma in Hospitalized Patients with Covid-19 - Case Series. Blood, 2020.
23. Salazar, E., et al., Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. Am. J. Pathol., 2020
24. Rogers R., et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. medRxiv. 2020:2020.08.18.20177402.
25. Joyner et al, Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID- 19: medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359
26. US FDA. Covid-19 Convalescent Plasma EUA decision memo. https://www.fda.gov/media/141480/download
27. Joyner MJ, et al. Evidence favouring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy. medRxiv. 2020:2020.07.29.20162917.
28. Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 10. Art. No.: CD013600.
29. Hartman WR, Hess AS, Connor J. Prolonged viral RNA shedding after COVID-19 symptom resolution in older convalescent plasma donors. medRxiv. 2020:2020.05.07.2009062
30. Salazar E, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. bioRxiv [Preprint]. 2020 Jun 9:2020.06.08.138990. doi: 10,1101/2020.06.08.138990. PMID: 32577662; PMCID: PMC7302218.
31. Luchsinger LL, et al. Serological Assays Estimate Highly Variable SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Activity in Recovered COVID19 Patients. medRxiv. 2020:2020.06.08.20124792.
32. Commission Directive (EU) 2020/739 of 3 June 2020 amending Annex III to Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council as regards the inclusion of SARS-CoV-2 in the list of biological agents known to infect humans and amending Commission Directive (EU) 2019/1833.
33. WHO R&D Blueprint novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. February 18, 2020, Geneva, Switzerland

ДОДАТОК 1: Порядкова шкала клінічних покращень ВООЗ для COVID-19 [33]

Порядкова шкала клінічних покращень

Стан пацієнта	Опис	Показник
Неінфікований	**Немає клінічних чи вірусологічних доказів інфікування**	**0**
Амбулаторія	**Немає обмеження функцій життєдіяльності**	**1**
	Обмеження функцій життєдіяльності	**2**
Госпіталізований	**Госпіталізований; Киснева терапія не проводиться**	**3**
Легка форма захворювання		
	Госпіталізований; кисень подається за допомогою маски чи назальної канюлі	**4**
Госпіталізований	**Неінвазивна вентиляція чи високопотокова киснева терапія**	**5**
Тяжка форма захворювання		
	Інтубація і механічна вентиляція	**6**
	Вентиляція + додаткова підтримка органів - підвищення кров'яного тиску, замісна ниркова терапія, ЕКМО	**7**
Смерть	**Смерть**	**8**