



Ref. Ares(2020)1993684 - 08/04/2020



COMISIA EUROPEANĂ
Director General pentru Securitate Alimentară și
Sanitară

Directorat B – Sistem de sănătate, produse
medicale și inovație
B 4 – Produse medicale: calitate, siguranță,
inovație

Un program al U.E. privind colectarea și transfuzarea plasmei convalescente Covid-19

Ghid pentru colectare, testare, procesare,
păstrare/înmagazinare, distribuție, utilizarea monitorizată

Acest document a fost aprobat de Autoritățile Competente pentru Substanțele de Origine Umană Grup de Experți (CaSoHO E01718), ca urmare a consultării autorităților competente pentru sânge și componente derivate din sânge și de către Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor. Deși acest document nu obligă din punct de vedere legal, el țintește să faciliteze o abordare comună pentru toate statele Uniunii în legătură cu donarea, colectarea, testarea, procesarea, păstrarea, distribuția și monitorizarea plasmei convalescente pentru tratamentul Covid-19. Acest document este în acord cu cerințele legislative privind sângele ale Uniunii, cu măsurile și/sau cerințele mai stricte legislative existente la nivelul statelor naționale, toate acestea continuând să fie aplicate ca atare. Acest ghid va fi actualizat în funcție de necesități, pe măsura dezvoltărilor științifice.

Versiunea 1.0, 4 Apr. 2020

Scurt istoric/Background

Plasma colectată de la pacienți care și-au revenit după contactarea unei boli infecțioase este utilizată de câteva zeci de ani deja în cazul unei varietăți de agenți patogeni, deși evidențele privind eficacitatea și siguranța utilizării acesteia sunt limitate la rapoarte empirice. Cunoscută ca plasma convalescent, aceasta poate fi transfuzată unui pacient ce luptă cu infecția sau poate fi folosită pentru obținerea de imunoglobuline concentrate (produse derivate din plasmă umană). În timpul unor focare cu expansiune rapidă a infecțiilor virale, mase de populație expuse pot să se îmbolnăvească la începutul epidemiei, înainte de apariția unui vaccin sau unor terapii antivirale eficiente. Așa cum a subliniat Rețeaua pentru Reglementarea Sanguină a Organizației Mondiale a Sănătății, un program organizat pentru colectarea plasmei convalescente sau ser de la pacienții care au supraviețuit poate deveni o resursă valoroasă pentru intervenții eficiente, în paralel fiind colectate prin teste clinice structurate date privind eficiența și siguranța acestor produse.

Pandemia de Covid-19 este o situație clară în care plasma colectată de la pacienții care s-au recuperat poate fi o resursă extrem de valoroasă în tratamentul bolii prin administrare aleatorie, în cadrul unor teste clinice controlate sau studii observaționale privind transfuzia și parcursul dezvoltării unor produse derivate din plasma. Utilizarea plasmei convalescente pentru tratament profilactic la grupuri de potențiali pacienți cu riscuri mari este și ea o posibilitate, dar nu este tratată în acest document.

Transfuzia de plasma convalescent, ca un experiment terapeutic imediat și cu risc scăzut, ar trebui considerate o prioritate urgentă, iar rezultatele tratamentului ar trebui monitorizate. Date privind pandemia de SARS și date preliminare privind tratarea Covid-19 în China sugerează că tratamentul este unul promițător, mai ales în contextul în care produse mai eficiente sau vaccinuri sunt la acest moment cel mult în faza de testare, iar dovezi științifice solide și date certe de hemovigilență lipsesc și ele. Siguranța utilizării și eficiența transfuziilor cu plasma convalescent ar trebui testate în cadrul unor teste clinice aleatorii controlate, iar înregistrarea pacienților pentru aceste teste ar trebui favorizată de îndeplinirea anumitor criterii de eligibilitate.

În orice caz, actuala criză a Covid-19, și dat fiind timpul prea mare pentru obținerea de rezultate, precum și accesibilitatea scăzută la nivelul tuturor spitalelor, se propune ca transfuzia/utlizarea monitorizată prin studii observaționale să fie aplicată în paralel.

Obiective, scop și valoare adăugată pentru U.E.

Acest document propune unificarea tuturor resurselor autorităților competente în domeniul sângelui și produselor din sânge din cadrul U.E., Centrului European pentru prevenția și Controlul Bolilor, organizațiilor europene conexe și Comisiei Europene pentru a face față provocărilor produse de criza Covid-19 prin susținerea dezvoltării unor alternative/opțiuni de tratament bazate pe sânge. Se țintește lansarea unei abordări coordonate și eficiente pentru colectarea de plasma convalescentă la nivelul U.E., susținându-se posibilitatea tratamentului cu plasma pentru pacienții aflați în stări acute (sau al celor cu risc major de a ajunge în stare acută/severă) în cadrul unor studii de observație, teste clinic aleatorii controlate și, pe termen mai lung, se țintește dezvoltarea de concentrate de imunoglobuline de industria de profil.

Colaborarea extinsă din cadrul Uniunii în stabilirea de protocoale pentru recrutarea de donatori, sonarea și colectarea de date privind rezultatele la o scară cât mai mare va susține evaluarea corectă a eficienței și siguranței transfuziilor cu plasma convalescentă. Dispozițiile și standardele în vigoare privind colectarea, testarea, procesarea, păstrarea și distribuția de sânge și componente ale sângelui ar trebui aplicate/respectate în aceste circumstanțe, inclusiv principiul donației voluntare neremunerate în completare la ghidurile tehnice definite prin acest document și orice alte necesități stringente definite la nivelul statelor membre.

Autorizarea colectării, testării, procesării, păstrării și distribuirii plasmei convalescente

Centrele de sânge ce respectă criteriile descrise mai jos privind donarea, colectarea, procesarea și testarea trebuie autorizate de către autoritățile competente, în cazul în care statul membru nu are deja reglementări mai concise sau autorizațiile pe care deja le acordă acoperă și activitățile privind plasma și transfuzia acesteia, inclusiv plasma

convalescentă. Această acțiune va conduce la crearea rapidă a unui registru/unei inventarieri naționale și europene pentru plasma convalescentă Covid-19.

Centrele de sânge care au deja puse la punct sisteme de colectare a datelor pentru analiza siguranței și calității, așa cum vor fi definite în continuare, se recomandă să fie autorizate pentru distribuția plasmei convalescente, dacă statul membru nu are deja reglementări mai concise sau autorizațiile pe care deja le acordă acoperă și activitățile privind plasma și transfuzia acesteia, inclusiv plasma convalescentă.

Eligibilitatea donatorului

Donatorii de plasma convalescent ar trebui recrutați direct prin utilizarea registrului national al pacienților infectați cu noul coronavirus (Covid-19) care s-au recuperate, acolo unde acest registru există. Alternativ, donatori potențiali ar trebui identificați prin colaborarea cu spitalele implicate în tratament. Strategiile de protecție a datelor cu caracter personal trebuie să respecte ruglementările europene și naționale. Următoarele criterii ar trebui aplicate în analiza eligibilității unui donator:

1. Un diagnostic anterior de Covid-19 documentat printr-un test de laborator sau un istoric clar al simptomelor de Covid-19 atunci când testarea nu a fost efectuată.
2. Minim 14 zile de la recuperarea complete sau 14 zile de la momentul în care evidențele de laborator privind absența ARN-ului viral din tracto respirator superior. Persoanele asimptomatice, confirmate prin teste de laborator, pot dona și ele plasma convalescentă la 14 zile de la momentul încetării izolării sau carantinei (adică 14 zile de la testul pozitiv). Centrele de sânge pot întârzia recoltarea de plasma când/dacă cercetările vor indica un nivel maximal al producției de anticorpi al pacienților recuperați la un moment ulterior mai îndepărtat.
3. Donatorii fără un istoric privind transfuziile sanguine și donatorii femeii care nu au fost nicioadată însărcinate sau sunt testate într-un mod validat și rezultatul este unul negativ în privința anticorpilor anti-HLA/HPA/HNA. Trebuie îndeplinite criteriile standard pentru donarea de sânge sau plasmă.
4. Acordul în cunoștință de cauză.

Colectarea, procesarea și păstrarea

Preferabil plasma va fi donată prin plasmafereză, dar când nu este posibil, poate fi colectat sânge integral, apoi separată plasma în centrele de sânge. Procedurile curente trebuie respectate inclusiv cele privind intervalele între donări în cazul utilizării plasmaferezei de mai multe ori. Plasma obținută prin plasmafereză ar trebui împărțită înainte de înghețare în 2-3 unități separate (de exemplu 3 x 200 ml). Produsul final ar trebui etichetat Sânge/Plasmă Convalescentă Covid-19¹ și păstrat în locații dedicate. Procesările utilizate frecvent la nivel național sau în centrele de sânge pentru prepararea de plasmă pentru transfuzie ar urma să fie aplicate². Astfel, procedurile de reducere a riscului patogenic trebuie aplicate în centrele unde există și nu ar trebui construite special pentru această componentă de sânge³.

Orice reacții adverse serioase ale donatorului ar trebui să facă în regim de urgență obiectul informării autorităților competente.

Testarea plasmei donate

Este mai mult decât recomandabil ca titrurile de anticorpi neutralizanți Sars-Cov-2 să fie măsurate pentru plasma donată. Se consideră că titrurile de anticorpi sunt optime la un raport egal sau mai mare cu 1:320, dar rapoarte mai scăzute pot fi, de asemenea, eficiente. Unde testarea nu se poate efectua, plasma poate fi colectată și congelată și eliberată pentru utilizare, odată ce rezultatul la testarea titrului pe un eșantion reprezentativ a fost făcut public. Când nivelul măsurat de anticorpi din plasmă este considerat prea mic, plasma poate fi utilizată pentru alte scopuri (ideal, pentru fracționare).

În absența testului pentru stabilirea nivelului de anticorpi, un test pentru prezența anticorpilor Sars-Cov-2 ar trebui preferabil efectuat înainte de eliberarea plasmei. În

¹ Pentru utilizatorii ISBT 128, ICCBBA a emis o serie de coduri de descriere a produsului și alte coduri sunt procesate ca răspuns la solicitările utilizatorilor. O listă actualizată de coduri este disponibilă de pe site-ul ICCBBA. Pentru utilizatorii altor standarde de codificare, organismul de standardizare ar trebui să fie contactat.

² Păstrarea plasmei pentru retestarea ulterioară a donatorilor e reglementată în anumite state membre. Nu va fi posibilă păstrarea acestei reglementări pentru plasma convalescentă.

³ Riscul asociat unei modificări procedurale semnificative la acest moment nu pare să justifice beneficiile suplimentare ale minimalizării riscului patogenic.

cazurile de urgență, când plasma e eliberată pentru transfuzie fără nici un test privind anticorpii, ar trebui păstrate mostre pentru o testare ulterioară.

Dacă o corelație pozitivă va fi demonstrată între activitatea neutralizatoare a anticorpilor și testul ELISA al anticorpilor, acest test specific va putea înlocui testarea anticorpilor anti-Sars-Cov-2.

Se recomandă ca mostre de plasmă donate să fie păstrate pentru studii de referință, de exemplu 10 x 0.5 ml alicote de plasmă luate la momentul donării.

Pentru plasmafereze repetate ar trebui colectată plasma de la donatori cu titrul mai mare în detrimentul celor cu unul mai mic, cât permite capacitatea de colectare.

Distribuirea de plasmă convalescentă Covid-19

Plasma convalescentă ar trebui distribuită de centrele de sânge la solicitarea spitalelor în următoarele circumstanțe:

- Pacientul pentru care este necesară are Covid-19 demonstrat prin test de laborator
- A fost spitalizat ca urmare a unor stări acute sau risc crescut de a ajunge la faze acute ale bolii
- Și-a dat acordul în deplină cunoștință de cauză

Incertitudinea legată de eficacitatea plasmei convalescente în tratamentul bolnavilor de Covid-19, trebuie comunicată ca atare potențialilor beneficiari, fie că fac parte dintr-un studiu clinic sau o formă de administrare monitorizată, evitându-se astfel proiecții pozitive/optimiste nesusținute și că pacientul este informat complet cu privire la tratament și poate lua o decizie.

Serviciile de sânge ar trebui să țintească utilizarea componentelor cu cea mai mare concentrație de titru disponibilă. Doza transfuzată de plasmă ar trebui ajustată raportat la nivelul titrului și cantitatea de sânge/plasmă a celui căruia îi este transfuzată.

Se încurajează ca pacienții ce primesc plasmă convalescentă să intre într-o testare oficială sau o monitorizare prin publicarea unor date codate în baze de date accesibile la nivelul U.E., așa cum se va descrie în continuare.

Plasma convalescentă pentru testele clinice aleatorii controlate ar trebui distribuită conform protocoalelor acelei testări, în acord cu legislația națională.

Pentru a demonstra securitatea și calitatea și a facilita îmbunătățirea protocoalelor de colectare, testare, procesare și păstrare, spitalele ar trebui să fie de acord să furnizeze anumite date către unitățile centrele de sânge. Datele rezultate ar trebui să conțină cel puțin următorii parametri:

1. Sex, intervalul de vârstă (30-39, 40-49), co-morbidități;
2. Momentul transfuziei (în zile de la instalarea bolii);
3. Numărul, volumul și titrul anti-corpilor pentru unitățile de transfuzie;
4. Medicamente administrate pacientului în paralel (altele decât cele pentru îngrijire de susținere);
5. Simptome clinice și parametri de laborator - în funcție de scara de progresie a bolii
6. (Anexa 1) la următoarele momente:
 - a. Înainte de transfuzie
 - b. După minim 5 zile după transfuzie
 - c. La externare (dacă pacientul supraviețuiește)
7. Orice reacții adverse grave sau evenimente legate eventual de transfuzie⁴
8. Durata spitalizării (dacă nu există deces).

Datele rezultate enumerate mai sus ar trebui raportate la unitățile de sânge și, de către acestea, la baza de date UE pentru a permite crearea unei imagini complete la nivelul UE. Datele de la studiile clinice controlate ar trebui analizate mai întâi conform planului de analiză predefinit prin protocolul clinic și publicate cât mai curând posibil. În aceste condiții, datele minime prezentate mai sus ar trebui să fie, de asemenea, raportate la

⁴ În special, nu trebuie exclus și ar fi bine să fie monitorizat riscul ca transferul pasiv de anticorpi să conducă la hiperinflamare, caracteristică pentru complicațiile COVID-19

baza de date europeană pentru a permite după aceea o meta-analiză într-un set de date mai mare.

Ar trebui ca notificările pe care spitalele le transmit centrelor de sânge cu privire la reacțiile adverse grave (SARE) și evenimentele apărute să fie raportate proactiv și fără întârziere autorităților competente și să fie incluse în exercițiul anual de raportare către Comisia Europeană – UE SARE, indiferent dacă plasma a fost transfuzată într-un studiu clinic controlat sau un studiu observațional.

Raportarea și agregarea datelor la nivelul UE

Comisia Europeană, prin DG DIGIT, dezvoltă și va găzdui o bază de date⁵, în conformitate cu Reglementările privind protecția datelor 2016/679 și 2018/17/25, pentru a sprijini monitorizarea donării și utilizării plasmei convalescente. Baza de date este proiectată în colaborare cu European Blood Alliance (EBA – Alianța Europeană a Sângelui). Odată ce baza de date va fi activă, EBA va fi responsabilă de coordonarea introducerii datelor de către toate unitățile de sânge din UE.

Depunerea datelor despre donații

Accesul la baza de date pentru transmiterea datelor va fi oferit de DG DIGIT către coordonatorii EBA

și persoanele de contact din unitățile de sânge participante din țările UE / SEE. Unitățile de sânge vor trimite date codate despre donatori, inclusiv parametrii specifici listați mai sus. Comisia Europeană, prin DG DIGIT, va realiza rapoarte standardizate de date despre donații, pentru Comisie, autoritățile competente și EBA.

Depunerea rezultatelor clinice

Unitățile de sânge vor colecta datele rezultate care au fost menționate mai sus de la spitalele care au folosit plasma și le vor transmite bazei de date a Comisiei. Comisia Europeană, prin DG DIGIT, va realiza rapoarte standardizate de date despre folosirea plasmei și rezultatele înregistrate, pentru Comisie, autoritățile competente și EBA.

⁵ Sondajul UE va fi utilizat pentru colectarea datelor, iar stocarea și analiza datelor va fi realizată în Big Data Test Infrastructure (BDTI), care face parte din programul "Connecting Europe Facility"

Accesul la datele UE despre plasma convalescentă

În interesul transparenței și științei neîngrădite, datele care nu conduc la identificarea donatorului sau pacientului vor fi accesibile publicului, iar baza de date va fi conectată "Open Science Cloud" pentru COVID-19, care se află acum în proces de dezvoltare de către Comisia Europeană, prin DG RTD. Rapoarte standardizate și interogări specifice, incluzând datele agregate de Statele Membre, vor fi furnizate autorităților naționale competente și EBA. Aceste măsuri vor permite autorităților și profesioniștilor să facă evaluări periodice asupra securității și eficienței și să susțină actualizarea și îmbunătățirea protocoalelor de colectare, testare, procesare și păstrare, pe măsură ce apar dovezi care să susțină modificările la criteriile definite aici.

Anexă 1: Scala progresiei OMS

Scala de progresie OMS	Descriptor	Scor
Neinfecțați	Neinfecțat, ARN viral nedectat	0
Ambulatoriu	Asimptomatic, ARN viral detectat	1
Ambulatoriu	Simptomatic, independent	2
Ambulatoriu	Simptomatic, necesar asistență	3
Spitalizare: simptome medii	Spitalizare: fără nevoie de oxigenare	4
Spitalizare: simptome medii	Spitalizare: mască de oxigen sau prongele nazale	5
Spitalizare: simptome severe	Spitalizare: oxigenare neinvazivă sau "high flow"	6
Spitalizare: simptome severe	Intubare și ventilare mecanică, pO ₂ /FIO ₂ ≥150 sau SpO ₂ /FIO ₂ ≥200	7
Spitalizare: simptome severe	Ventilare mecanică (pO ₂ /FIO ₂ <150 sau pO ₂ /FIO ₂ <200 sau vasopresoare (norepinephrine >0.3 microg/kg/min)	8
Spitalizare: simptome severe	ventilare mecanică, pO ₂ /FIO ₂ <150 și vasopresoare (norepinephrine>0.3 microg/kg/min sau dializă sau ECMO)	9
Deces	Deces	10

Referințe bibliografice

1. WHO Blood Regulators Network, September 2017
https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf?ua=1;
2. Chen et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 Lancet Infect Dis Online Feb 27, 2020
3. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20036145v1> Duan et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID19 patients: a pilot study Preprint March 23, 2020
4. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA March 27, 2020
5. Editorial Roback and Guarner, Convalescent Plasma to Treat COVID-19 Possibilities and Challenges JAMA, March 27, 2020

6. FDA Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs March 24, 2020