



Position Paper on SoHO Regulation

Stellungnahme der PPTA zum Vorschlag der Europäischen Kommission für eine EU-Verordnung über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Verwendung beim Menschen bestimmte Substanzen menschlichen Ursprungs (SoHO-Verordnung)

Die PPTA begrüßt den Vorschlag der EU-Kommission für eine SoHO-Verordnung und ist der Ansicht, dass diese Verordnung eine große Chance darstellt, den Zugang von Patienten zu lebensrettenden, hochwertigen aus Plasma gewonnenen Arzneimitteln (Plasmapräparate) zu verbessern, wobei die Gesundheit und Sicherheit von Patienten und Plasmaspendern im Mittelpunkt steht.

Arzneimittel, die aus von Menschen gespendetem Plasma hergestellt werden, sind unentbehrlich für etwa 300.000 Patienten in der EU, die jeden Tag auf diese Medikamente angewiesen sind, um eine Vielzahl seltener, chronischer und lebensbedrohlicher Erkrankungen zu behandeln.¹ Ohne Plasmapräparate hätten viele Patienten eine erheblich verminderte Lebensqualität und manche würden vermutlich nicht überleben.

In vielen Fällen sind Plasmapräparate die einzige Behandlungsmöglichkeit für diese seltenen Erkrankungen. Neue Indikationen, verbesserte Diagnoseverfahren, ein besserer Zugang zu den Präparaten in anderen Regionen der Welt und ein verstärkter Einsatz bei durch Krebsbehandlung induzierten sekundären Immundefekten tragen weiterhin zum wachsenden klinischen Bedarf an Plasmapräparaten bei.

Da Europa derzeit fast 40 % des Plasmas aus den USA beziehen muss, um seine Bürger mit Plasmapräparaten behandeln zu können, ist es von entscheidender Bedeutung, dass der neue Rechtsrahmen dazu geeignet ist, die Zahl der dringend benötigten Plasmaspenden in Europa zu steigern.

1. Gewährleistung von Gesundheit und Sicherheit der Plasmaspender

Die Sicherheit von Plasmaspendern ist für die Plasmaindustrie von größter Bedeutung. Die PPTA begrüßt und unterstützt daher Maßnahmen und Standards, die die Gesundheit und Sicherheit der Spender schützen.

Das bewährte Engagement der PPTA für die Gesundheit von Spendern wurde und wird auch weiterhin durch die Anwendung des International Quality Plasma Program (IQPP), einem freiwilligen Industriestandardprogramm, demonstriert. Einer dieser Standards bewertet DAEs (*Donor Adverse Events* [Unerwünschte Ereignisse bei Spendern]) bei Plasmaspendern: „IQPP-Standard für die Erfassung unerwünschter Ereignisse bei Spendern – ‚Plasmavigilanz‘“.² Seit 2016 wird dieser Standard mit einer Reihe von Definitionen zur Beurteilung und Überwachung von DAEs in der gesamten Plasmaindustrie angewendet.

Sicherstellung einer EU-weit harmonisierten Bewertung von unerwünschten Ereignissen bei Spendern

Angesichts der Expertise der Plasmaindustrie in der Überwachung, Bewertung und Beurteilung von DAEs bei der Plasmaspende sollte jedes neue System in der gesamten EU (Datenerfassung, -meldung, -auswertung) eine länderübergreifende Harmonisierung möglich machen, und sollte die Besonderheiten der Plasmapherese berücksichtigen³. Es ist wichtig, die Anforderungen an die Spendergesundheit für Plasmaspender (die über

¹ Die Zahl der Patienten in der EU, bei denen lebensbedrohliche Erkrankungen im Zusammenhang mit Plasmaproteinen wie Immundefizite, immunvermittelte periphere Neuropathien, hereditäres Angioödem, Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz, Hämophilie und andere Blutungsstörungen diagnostiziert werden, wird jedes Jahr größer.

² PPTA: IQPP Standard for Recording Donor Adverse Events, Version 2, April 2018: https://www.pptaglobal.org/images/IQPP/Standards_Revisions/2018/IQPP_DAEERS_V2.pdf

³ Bei der Plasmapherese ist keine Vorbehandlung erforderlich. Die medizinische Intervention (d. h. Phlebotomie) ist identisch mit der Blutspende, bei der Plasmapherese handelt es sich jedoch um eine extrakorporale Labortechnologie. Die Blutzellen des Spenders werden dann in den Körper zurückgeführt. Dies ist bei Plasmaspendern nicht der Fall. Darüber hinaus ist die Zeit, die

300.000

Patienten in der EU sind auf lebensrettende Plasmapräparate angewiesen

**Einzigste
Behandlungsoption**

für viele seltene Erkrankungen **



Position Paper on SoHO Regulation

Plasmapherese spenden) von denen zu unterscheiden, die für Spender von Vollblut und anderen Blutbestandteilen gelten. Es gibt zudem verschiedene Arten der Apherese⁴, die unterschiedliche Methoden beim Management der Spender (und der Spendergesundheit) erfordern.

Plasma zu spenden ist sicher

Die PPTA ist besorgt über die Aussage, dass Plasmaspenden als „mit einem erheblichen Risiko verbunden“ angesehen werden. Dies kann irreführend sein, da wissenschaftliche Daten belegen, dass das Risiko von unerwünschten Spenderereignissen (DAEs) bei Plasmaspenden gering und ähnlich wie bei Blutspenden ist. Eine kürzlich durchgeführte Studie mit mehr als 12 Millionen Plasmaspenden, eine der bisher größten Studien mit Plasmaspendern, hat gezeigt, dass unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Plasmaspende sehr selten sind (etwa 16 Ereignisse pro 10.000 Spenden), und die meisten davon sind leichter Natur: bei 90 % der Ereignisse handelt es sich um Hypotonie oder Blutergüsse an der Injektionsstelle. Sie stellen ein geringes Risiko für die Spender dar und ähneln DAEs bei Vollblutspenden.⁵ Vergleichbare Ergebnisse wurden in vielen anderen wissenschaftlichen Studien festgestellt.^{6,7,8,9}



Sicher für die Spender

Nur bei 0,16 % der Plasmaspender treten unerwünschte Ereignisse auf, ein geringes Risiko ähnlich wie bei Blutspendern.

2. Steigerung der Plasmagewinnung in der EU

Unterscheidung zwischen Plasma und Blut

Die PPTA begrüßt die Unterscheidung zwischen Plasma und Blutbestandteilen zur Transfusion, einschließlich neuer Definitionen. Die Anerkennung dieser Unterschiede bildet die Grundlage für Leitlinien zur Förderung einer erhöhten Verfügbarkeit von Plasma in Europa, wie z. B. abweichende Rückstellungskriterien für Plasmaspender.

Entschädigung von Spendern durch Gewährung einer festen Vergütungspauschale für Ausgaben und Unannehmlichkeiten im Zusammenhang mit der Spende

Die PPTA begrüßt die Klarstellung, dass die Vergütung von Spendern mit einer „festen Vergütungspauschale“ – für die die Mitgliedstaaten die Bedingungen festlegen – mit dem Prinzip der „freiwilligen unbezahlten Spende“ vereinbar ist. Die PPTA ist jedoch der Ansicht, dass es angemessener wäre, in der SoHO-Verordnung den Wortlaut der EU-Richtlinie für Gewebe und Zellen beizubehalten, der klarstellt, dass „Spender eine Entschädigung erhalten können, die die in Verbindung mit der Spende entstandenen Ausgaben und Unannehmlichkeiten ausgleichen soll“. Dieser Wortlaut umfasst auch die Auslegung des Nuffield Council on Bioethics, der besagt, dass eine Entschädigung finanzielle sowie nicht finanzielle Verluste abdecken kann.¹⁰ In diesem Zusammenhang zeigt die Evaluierung der Richtlinien zum Umgang mit Blut, Gewebe und Zellen durch die EU-Kommission, dass der Grad der Unannehmlichkeiten und die für verschiedene Arten von Spenden erforderliche Zeit erheblich variieren können¹¹, auch zwischen einer Blut- und einer Plasmaspende.

Plasmaspender benötigen, um sich zu erholen und die extrahierten Plasmaproteine wieder zu ersetzen, für Plasmaspender kürzer als die Zeit, die Blutspender benötigen, um sich zu erholen und die Blutbestandteile wieder zu ersetzen.

⁴ Dazu gehören Erythrozytenapherese, Thrombozytenapherese, Granulozytenapherese (mit medizinischer Behandlung zum Zeitpunkt der Apherese), Lymphozytenapherese, Monozytenapherese, Stammzellapherese und Plasmapherese

⁵ Schreiber GB, Becker M, Fransen M, Hershman J, Lenart J, Song G, et al. 2021 "Plasmavigilance – Adverse events among U.S. source plasma donors." Transfusion 2941-57

⁶ Gustafson M. Source Plasma Donor Hemovigilance Activities and Results. Verfügbar unter: https://www.pptaglobal.org/images/presentations/2017/Gustafson_PlasmaVigilance100817.pdf (Pilotstudie).

⁷ Hartmann J, Ragusa MJ, Burchardt ER, Manukyan Z, Popovsky MA, Leitman SF. Personalized collection of plasma from healthy donors: a randomized controlled trial of a novel technology-enabled nomogram. Transfusion. 2021;61(1):1789–98.

⁸ Cho JH, Rajbhandary S, van Buren NL, Fung MK, Al-Ghafry M, Frیده JL, et al. The safety of COVID-19 convalescent plasma donation: a multi-institutional donor hemovigilance study. Transfusion. 2021;61(9):2668–76

⁹ Cho JH, Hiskey M. Plasmavigilance: Source plasma joins the call to arms. Transfusion. 2021 Oct;61(10):2803-2805. doi: 10.1111/trf.16668. PMID: 34605562.

¹⁰ The Nuffield Council on Bioethics - Human bodies: donation for medicine and research - https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Donation_full_report.pdf

¹¹ Arbeitsdokument für Kommissionsmitarbeiter – Evaluation of Union legislation on blood, tissues and cells (SWD(2019) EN376 final)



Position Paper on SoHO Regulation

Sicherstellung einer nachhaltigen Plasmagewinnung in der EU durch spezielle Plasmaphereseprogramme

Die vorgeschlagene EU-Verordnung sieht vor, dass die Mitgliedstaaten „nationale SoHO-Notfallpläne“ aufstellen müssen¹², die einige zu ergreifende regulatorische Maßnahmen und Überwachungsmaßnahmen umfassen. Die Studie der EU-Kommission zur Unterstützung der Folgenabschätzung der Überarbeitung der Gesetzgebung für Blut, Gewebe und Zellen bestätigte jedoch, dass ein „Überwachungssystem und geplante regulatorische Maßnahmen nicht ausreichen würden, um die Abhängigkeit der EU von Plasma aus den USA zu verringern“.¹³

Die Abhängigkeit der EU von Plasma aus den USA beträgt heute fast 40 % (oder etwa 5 Millionen Liter).¹⁴ Darüber hinaus zeigen die Daten, dass die Menge an „recovered“ (indirekt gewonnenem) Plasma aus Vollblut im Laufe der Zeit aufgrund der sinkenden Nachfrage nach Blut und der Implementierung von „Patient Blood Management“ Programmen zurückgegangen ist.¹⁵¹⁶ Die PPTA ist daher der Ansicht, dass die EU ehrgeiziger sein sollte und empfiehlt, dass die Mitgliedstaaten auch proaktive nationale Pläne aufstellen, die sich mit der Notwendigkeit der Gewinnung von mehr Plasma durch Plasmapherese befassen.¹⁷ Dieser Aufruf unterstützt die Ziele der pharmazeutischen Strategie für Europa, die Abhängigkeit von Ausgangsmaterialien für unverzichtbare Medikamente zu verringern. Der Anstieg der Plasmagewinnung in der EU in den letzten zwanzig Jahren war hauptsächlich aufgrund des Beitrags des privaten Sektors möglich, um den wachsenden klinischen Bedarf an Plasmapräparaten von Patienten in Europa zu decken.¹⁸

Derzeit erlauben nur vier EU-Mitgliedstaaten (Deutschland, Österreich, Tschechische Republik und Ungarn) Plasmagewinnung in Zusammenarbeit sowohl des öffentlichen als auch des privaten Sektors. Diese vier Länder tragen 44 % (etwa 4,3 Millionen Liter im Jahr 2020) der gesamten in der EU gewonnenen Plasmamenge bei.¹⁹

Der Verordnungsvorschlag regt an, dass die Mitgliedstaaten „alle zumutbaren Anstrengungen unternehmen sollten, um die Beteiligung der Öffentlichkeit an SoHO-Spendenaktivitäten zu fördern, insbesondere für kritische SoHO“. In diesem Zusammenhang sind die vereinten Bemühungen des öffentlichen und des privaten Sektors zur Steigerung der Plasmagewinnung in Europa entscheidend, um den wachsenden Bedarf der Patienten zu decken.

~ 40 %
des in der EU benötigten Plasmas
stammt aus den USA¹⁴



**Anstieg der Plasmagewinnung
in der EU stammt hauptsächlich
aus dem privaten Sektor¹⁸**



¹² Art. 62.1: „Die Mitgliedstaaten erstellen in Zusammenarbeit mit den nationalen SoHO-Behörden nationale SoHO-Notfallpläne mit Maßnahmen, die unverzüglich anzuwenden sind, wenn die Versorgungslage bei kritischen SoHO eine ernste Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellt oder darstellen könnte.“

¹³ Studie zur Unterstützung der Folgenabschätzung der Überarbeitung der Richtlinie 2002/98/EG und der Richtlinie 2004/23/EG – https://health.ec.europa.eu/publications/study-supporting-impact-assessment-revision-directive-200298ec-and-directive-200423ec_en

¹⁴ Daten des Marketing Research Bureau, 2021

¹⁵ Daten des Marketing Research Bureau, 2021

¹⁶ Arbeitsdokument der Kommissionsmitarbeiter – Evaluation of Union legislation on blood, tissues and cells (SWD(2019) EN376 final)

¹⁷ Die EU-Kommission hat in ihrem Bewertungsbericht anerkannt, dass Plasmaentnahme durch Apherese (oder Plasmapherese) die effizienteste Methode zur Plasmagewinnung ist.

¹⁸ Daten des Marketing Research Bureau, 2021

¹⁹ Daten des Marketing Research Bureau, 2021



Position Paper on SoHO Regulation

3. Optimierung, Klärung und Abgleichung der Rollen der benannten technischen Expertengremien (EDQM, ECDC, EMA, SoHO-Koordinierungsgremium) bei plasmabezogenen regulatorischen Entscheidungen

Einbeziehung von Branchenakteuren in den Beratungsprozess zur Entwicklung von Leitlinien zur Sicherheit von Spenden und Spendergesundheit

Die PPTA begrüßt das neue SoHO-Koordinierungsgremium sowie die erweiterte Rolle des Europäischen Zentrums für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitsfürsorge (EDQM) bei der Erstellung technischer Leitlinien zur Gewährleistung der Sicherheit von Spenden und zur Erhaltung der Spendergesundheit. Es ist jedoch eine weitere Klärung der Aufgaben und Verantwortlichkeiten der verschiedenen beteiligten Stellen erforderlich. Es muss eine klare Abgrenzung von Befugnissen und Verantwortlichkeiten mit möglichst geringer Überschneidung geben und es muss deutlich voneinander abgegrenzt werden, was für die Fraktionierung von Plasma und was für Vollblut/Blutbestandteilen zur direkten Transfusion gilt.

Entscheidend ist, dass alle Bestimmungen und Leitlinien, die entwickelt werden, auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen. Wir freuen uns darauf, unsere Expertise in uneingeschränkter Transparenz mit diesen Gremien zu teilen, um sicherzustellen, dass die Bestimmungen für Plasmaspende und Plasmapherese die wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu Vollblut oder Blutbestandteilen zur Transfusion berücksichtigen, auch in den Bereichen Spenderrückstellung, obligatorische Tests, Herstellung und Lagerung. Die PPTA fordert daher, dass die benannten Expertengremien Grundsätze für die Einbindung von Interessengruppen umsetzen ähnlich den Grundsätzen des „Stakeholder Engagements“ der EMA^{20,21,22}, und ein strenges wissenschaftliches Überprüfungsverfahren, wie es sowohl bei der EMA als auch bei der Europäischen Pharmakopöe-Kommission des EDQM bereits für die Veröffentlichung von Monographien vorhanden ist, auch für Plasma zur Fraktionierung. Dies wird einen offenen und konstruktiven Dialog unter Einbeziehung von Interessengruppen mit entsprechendem Fachwissen und Verständnis der Plasmapherese gewährleisten.

Festlegung der wissenschaftlichen Leitlinien, die von SoHO-Einrichtungen zur Einhaltung der technischen Standards für die Plasmagewinnung und Herstellung (von Plasmapräparaten) verwendet werden sollten. Der Verordnungsentwurf sieht vor, dass die wissenschaftlichen Leitlinien, die vom EDQM und ECDC für SoHO-Einrichtungen festgelegt werden, „als Mittel zum Nachweis der Einhaltung technischer Standards betrachtet werden sollten“. Der Verordnungsentwurf sieht jedoch auch vor, dass es „SoHO-Einrichtungen erlaubt sein sollte, andere Leitlinien zu befolgen, sofern sie das gleiche Niveau an Qualität, Sicherheit und Effizienz erreichen“. Die PPTA möchte betonen, dass die entsprechende Blut-Leitlinie des EDQM²³ zwar nützliche Parameter und Standards für Blutbestandteile zur Transfusion zur Verfügung stellt, aber derzeit nicht ausreichend auf wichtige Unterschiede zwischen Vollblut und Blutbestandteilen zur Transfusion und Plasma zur Fraktionierung für die Herstellung von Plasmapräparaten eingeht. Um die Rechtssicherheit für SoHO-Einrichtungen und andere Interessengruppen zu gewährleisten, ist daher eine Klärung erforderlich, wann alternative Leitlinien zu EDQM- und/oder ECDC-Bestimmungen angewendet werden können.

Schlussendlich sieht sich die PPTA weiterhin einem offenen und konstruktiven Dialog mit allen politischen Entscheidungsträgern und relevanten Interessengruppen verpflichtet, mit dem Ziel einer EU-SoHO-Verordnung, die über ihre in der gesamten EU entsprechend umgesetzten Bestimmungen dazu beitragen wird, die Gesundheit und Sicherheit von Spendern zu erhalten, die Plasmagewinnung in der EU zu steigern und letztendlich den Zugang der Patienten zu lebensrettenden Plasmapräparaten in der EU zu verbessern.

²⁰ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf

²¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/framework-interaction-between-european-medicines-agency-industry-stakeholders_en.pdf

²² https://www.ema.europa.eu/documents/presentation/presentation-module-2-engagement-stakeholders_en.pdf

²³ EDQM-Blutleitfaden: <https://www.edqm.eu/en/blood-guide>