

# EKSPERTHINNANG TERVISHOIU TEENUSE MUUTMISE ALGATAMISEKS ESITATUD ETTEPANEKULE PATOGEENIDE INAKTIVATSIOON PLASMAS.

## 1) Tõenduspõhisus taotletaval näidustusel kliiniliste uuringute ja Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhiste alusel;

### Ravijuhised:

Patogeenide inaktivatsioon plasmas tagab värskest külmutatud plasma ohutuse oluliselt muutmata plasmavalkude kvantitatiivset ja kvalitatiivset taset.

Patogeeninaktiveeritud plasma transfusiooni näidustused ja juhised ei erine senini Euroopa riikides kehtivatest ja aktsepteeritud ravi eesmärgil värskest külmutatud plasma kasutamise ravijuhistest.

### Tõenduspõhisus kliiniliste uuringute alusel.

Taotlusega on esitatud kliinilisi uuringuid puudutavate artiklite põhjalik ülevaade. Kirjeldatud kliiniliste uuringute tulemused tõestavad alljärgnevat aspekte:

- 1.1. **Uuringud tõestavad, et patogeeninaktiveerimata plasmas plasmavalkude kvantitatiivne ja kvalitatiivne tase on mõnevõrra kõrgem kui patogeeninaktiveeritud plasmas, samas aga patogeeninaktiveeritud plasmas plasmavalkude kvantitatiivne ja kvalitatiivne tase vastab ja ületab Euroopa Farmakopea nõudeid raviotstarbeks kasutatavale plasmale. On tõestatud, et patogeeninaktiveeritud plasmas koagulatsioonifaktorite tase vastab Euroopa ja rahvuslike standarditele.**

Juhin tähelepanu alljärgnevatele artiklitele:

*Quantitative and qualitative analysis of proteins in fresh frozen plasma obtained from whole blood donations and prepared with two photochemical treatments*  
Joan Cid, Laia Ramiro, Nuria Martinez; Barcelona Spain.  
*Transfusion and apheresis science, 2008,07.*

*Photochemical treatment of plasma with amotosolen and UVA light: process validation in three European blood centres*  
Peter Schlenke, Tor Hervig; *Transfusion 2008*

*Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S-59) photochemical pathogen inactivation: transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies (2005 a)*

Pedro de Alarcon <sup>1</sup>, Richard Benjamin <sup>1</sup>, Marion Dugdale

CONCLUSIONS: Replacement coagulation factors in PCT-FFP exhibited kinetics and therapeutic efficacy consistent with conventional FFP.

*Photochemically treated fresh frozen plasma for transfusion of patients with acquired coagulopathy of liver disease*

Paul D Mintz\*, Nathan M Bass, Lawrence D Petz, Randolph Steadman, Michael Streiff, Jeffery McCullough, Sandra Burks, David Wages, Sally Van Doren, and

*Laurence Corash Department of Pathology and Internal Medicine, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA*

*Department of Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA*

*Department of Pathology and Laboratory Medicine, and Department of Anesthesiology, University of California, Los Angeles, CA, USA*


Plasma inaktiveerimine toimub põhiliselt kahel meetodil:

- lisades plasmale metüleensinist ja seejärel kiiritades UV kiirgusega
- lisades plasmale amotosalenu ja seejärel kiiritades UVA kiirgusega.

Alljärgneva töö tulemused tõestavad, et töödeldes plasmat amotosaleniga ja UVA kiirgusega, on võimalik tagada plasma valkude kõrgema tase ja stabiilsuse võrreldes metüülensinisega.

*Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen*

*Jean-Claudie Osselaer, Cecile debry, Lily Lin; Transfusion 2008*

 [69 Singh Transfsn 2006.46.7.1168-77](#)

Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light inactivates pathogens while retaining coagulation function.

Patogeenide inaktivatsioon plasmas tagab verekomponendi ohutuse nakkustekitajate ja parasiitide suhtes ning ei sea piiranguid doonorlusele juhul kui doonor on küllastanud nakkusohtliku piirkonda.

Hetkel ajutiselt peatatakse doonorlus juhul, kui doonor on küllastanud nakkusohtlike piirkondi või mingil muul moel on leidnud aset kokkupuude nakkustekitajaga.

*Photochemical inactivation with amotosalen and long - wavelength light of Plasmodium and Babesia in platelet and plasma components*

*Philippe grellier, Jorge Benach, Mehdi Labaied; Transfusion 2008*

1.3. Patogeeninaktiveeritud verekomponendid on ohutud patsientidele, ehk jääk amotosaleni hulk ei ole toksiline patsientidele (vt. Etepanekule esitatud lisaandmed p.7 ning *Preclinical safety profile of plasma prepared using the INTERCEPT Blood System*. Ciaravino V, McCullough T, Cimino G, Sullivan T. *Cerus Corporation, Concord, California 94520, USA.*

## **2) Teenuse kasutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis;**

Eestis patogeeninaktiveerimise meetodit ei ole kasutatud. Maailmapraktikas on patogeeninaktiveerimise meetod (amotosalen + UVA) valideeritud ja ka kasutasutusel paljudes Euroopa riikides (vt. Lisaandmed. p4) ning USA-s, Kanadas. Patogeeninaktiveerimise meetod riboflaviin + UV on läbinud valideerimise ainult Prantsusmaal. Patogeeninaktiveerimise meetod amotosalen +UV (Intercept Blood System) on läbinud rohkelt prekliinilisi ja kliinilisi katsetusi. Kliiniliste uuringute ja katsetuste tulemuste alusel võib väita, et IBS kasutamine plasma patogeeninaktiveerimiseks on tõestanud tulemuslikkuse erinevate nakkustekitajate, parasiitide, prionide, mikroobide ja T-lümfotsüütide suhtes. Teenuse kasutamise kogemus: vt teenuse taotleja poolt lisatud artiklid „Published articles INTERCEPT and Blood safety“ 17,18,19, 22, 23,24,25

### 3) Vajadus teenuse osutamiseks;

Tervishoiuteenuse ettepanekus on esitatud tõepärane põhjendus verekomponentides patogeene inaktivatsiooni vajadusele. Primaarne vajadus on verekomponentide ohutuse tagamine ja patsiendile ravikvaliteedi tõhustamine.

Järjest uued avastatavad verrega ülekantavad viirused ja muud patogeenid on sundinud otsima uusi võimalusi doonorivere turvalisuse tagamiseks.

Viimaste 20 aasta jooksul on globaalselt suurenenud rahva migratsioon ja seetõttu levivad nakkused piirkondades, kus neid varem ei ole olnud.

Mitte ainult HIV, HCV, HBV, aga ka palju muid nakkusi võib skriinida doonoriveres.

Avastatud nakkuste suhtes spetsiifiliste testide väljatöötamine on aega nõudev toiming, mis realiseerub pärast nakkuse avastamist, kuid selleks ajaks nii mõnedki patsiendid on saanud nakkuse transfusiooni järgselt. Iga avastatud nakkustekitaja suhtes spetsiifiliste testsüsteemide väljatöötamine ja skriinimiseks kasutamine oluliselt mõjutab verekomponentide hinda.

Seega on põhjendatud vajadus otsida uusi universaalseid meetodeid patogeene inaktiveerimiseks ja verekomponentide ohutuse tagamiseks

Alljärgnevatel artiklid kinnitavad vajadusi uute meetmete tarvitusele võtmise vajadusest vereohutuse kindlustamiseks.

*Protecting the Blood Supply From Emerging Pathogens: The Role of Pathogen Inactivation* Jean Pierre Allain, Celso Bianco, Morris A. Blajchman, CA American Red Cross, Gaithersburg, MD Available online 16 April 2005

[R. Dodd. Curr Opin Hematol 2007; 14 \(6\) p.671](#)

Current risk for transfusion transmitted infections

[Pietersz Vox Oct2007](#)

" Several countries perspectives on Bact Detection and P.I. (question 6) "

[Klein HG, et al. Vox Sang. 2007 Aug,93\(2\):179-82](#)

Pathogen inactivation: making decisions about new technologies - preliminary report of a consensus conference

[McCullough AMJClinPathol-2007Dec,128,945-955](#)

Pathogen Inactivation - A New Paradigm for Preventing Transfusion Transmitted Infections

[Jones et al Nature 2008 451 \(7181\) p.990](#)

Global trends in emerging infection diseases

[H. Klein et al Transfusion 2007 Dec, 47, 2338-47](#)

Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference

Käsitledes hetkeseisu Eestis võib välja tuua põhipunktid, mis tõendavad plasma patogeene inaktiveerimise vajadust:

- epidemioloogiline olukord Eestis on üsna komplitseeritud arvestades kasvõi HIV nakkuse levikut elanikkonna seas;
- rahva intensiivse migratsiooni tõttu on suurenenud tundmatute nakkustekitajate sissetoomise oht ja levik nii viirusnakkuste kui ka erinevate mikroobide ja parasiitide osas ;
- Eestis ei tehta seroloogilist skriiningut CMV ja Parvoviirus 19, HTLV suhtes. Filtreerimisprotseduuri loetakse alternatiiviks CMV ja Parvoviirus 19 seroloogilisele skriiningule. Eestis plasmat ei filtreerita. Tänapäeval püsib

reaalne oht nakatuda CMV, Parvoviiruse B 19, HTLV ja muude intratsellulaarsete viiruste, milliste skriinimine ei kuulu kohustuslike uuringute hulka

- Pärast nakkusohlike piirkondi küllastamist on reaalne oht transfusioonidega ülekanda patsientidele juba tuntuid nakkustekitajaid nagu Lääne-Niiluse, SARS plasmoodiumi ja muid viiruseid ja parasiite
- Eestis ei ole senini rakendatud mitte ühtegi meetet plasmakomponentide turvalisemaks muutmiseks. Maailmas on kasutatud ka plasma karantiini, ehk kogutud plasmadoose hoitakse karantiinis kuni järgmise vereloovutuseni. Plasma vabastamine karantiinist ja väljastamine raviasutusele toimub teise vereloovutusega kaasnevate uuringu tulemuste alusel.
- Plasmakarantiin on kallid ja komplitseeritud meetod ning seetõttu antud meetodist loobutakse..

#### **4) Oodatavate ravitulemuste lühi- ja pikaajaline prognoos;**

Patogeeninaktiveeritud plasma funktsionaalsed omandused vastavad kehti. Patogeeninaktiveerimise protseduur ei mõjuta plasma kvantitatiivset koostist ning hemostaatiline aktiivsus on võrdväärne patogeeninaktiveerimata plasmaga. Patogeeninaktiveerimine ei sea piiranguid verekomponendi kasutamisele ning seetõttu jäävad kehtima kõik seni kehtivad juhised ja soovitused värskest külmutatud plasma kasutamise osas.

Oodatavad ravitulemused:

- Lühiajaline prognoos:  
patogeeninaktiveeritud plasma kasutusele võtmine ei muuda seni saavutatud hüübimishäirete ravi tulemusi.
- Pikaajaline prognoos:  
kasutades patogeeninaktiveeritud plasmat välistatakse juba tuntud ja tundmatute nakkustekitajate sh ka parasiitide transmissioon, tagatakse verekomponentide mikrobioloogiline ohutus. Patogeeninaktiveeritud plasma kasutamise väljundiks on patsientidele kõrgem ravi-ja elukvaliteet.

#### **5) Eestis teenust vajavate patsientide arvu ja teenuse mahu hinnang ja prognoos järgmise 4 a kohta;**

Patsientide arvu ei ole võimalik välja tuua, kuna plasma manustamine suurel hulgal toimub erakorralistel näidustustel hüübimishäirete raviks.

Teenuse osutamiseks ühikute vajaduse prognoos järgneviks neljaks aastaks ei ole tõene, andmeid on täpsustatud ja reaalne vajadus patogeeninaktiveeritud plasmat on alljärgnev:

Aasta	Doosid
2010	5000
2011	30 000
2012	30 000
2013	30 000

**6) Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;**

Üldiselt patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi. Näidustused patogeeninaktiveeritud ja patogeeninaktiveerimata plasma kasutamisele on identsed.

Juhul, kui patsient on ülitundlik plasmavalkude suhtes, siis see takistab või hoopis välistab nii patogeeninaktiveeritud kui ka patogeeninaktiveerimata plasma kasutamise.

**7) Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;**

- Teenuse pakkuja – ravimite tootmise tegevusluba omav verekeskus.
- Teenuse pakkujal on olemas tootmisruumid protseduuri teostamiseks.
- Protseduuri teostamiseks peab soetama vajalikud lisa seadmed ja materjalid:

***lisa materjal: spetsiaalne ühekordselt kasutatav plastikkottide komplekt iga plasmadoosi inaktiveerimiseks***

***lisa seade: spetsiaalne ultraviolet kiiritusseade.***

- Teenuse pakkuja saab kindlustada tegevuse soorituse kvalifitseeritud personali poolt. Teenuse pakkuja personal on kvalifitseeritud verekomponentide valmistamise alal. Teenuse pakkujal on toimiv personali koolituse ja pädevuse hindamise süsteem. Iga töötaja saab nõuetekohase väljaõppe ja seejärel loa iseseisvaks tööks protseduuri teostamisel. Personali pädevuse hindamine toimub vastavuses teenuse pakkuja poolt kehtestatud korraga. Teenuse pakkuja on valmis osutama kvaliteetset teenust, mis kindlustaks positiivsed ravi tulemused.

**8) Teenuse tulemuste võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete raviviisidega (ja ravimitega, s.h tänase praktikaga) (mis on teenuse lisandväärtus patsiendile võrreldes alternatiivsete raviviisidega);**

Eestis ei ole kasutatud patogeenide inaktiveerimist plasmas.

On teada erinevatest kasutatavatest meetoditest patogeenide inaktiveerimisel plasmas: poatogeenide inaktiveerimine metüleensinisega koos ultraviolettkiirgusega, S/D (solvent/detergent) meetod, amotosalen + UVA (Intercept süsteem). Erinevate meetodite mõju plasma hüübimisfaktorite aktiivsusele on toodud lisaandmetes p.6. Esitatud andmete ja kliiniliste uuringute tulemuste alusel võib järeldada, et Intercept blood system (amotosalen + UVA) kasutamine tagab kõrgema tase ja stabiilsuse hüübimisfaktorite osas, omab laiemat toimespektrit patogeenide suhtes, inaktiveerib ka T- lümfotsüüdid ja sobib nii trombokontsentraatide kui plasma patogeeninaktiveerimiseks (vt lisaandmed p.7)

**9) Ravi võimalikud kõrvaltoimed, nende võrdlus alternatiivsete raviviiside kõrvaltoimetega;**

Plasma patogeeninaktiveerimine ei muuda oluliselt plasma bioloogilisi omadusi ja kliinilise kasutamise näidustusi. Patogeeninaktiveeritud plasmas hüübimisfaktorite ja hemostaatiline aktiivsus on võrdväärset seni kasutatud inaktiveerimata plasmaga.

Patogeeninaktiveeritud värskelt külmutatud plasma kasutamisel kõrvaltoimed (transfusioonreaktsioonid) on sarnased seni kasutusel olnud patogeeninaktiveerimata värskelt külmutatud plasmaga.

Patogeeninaktiveeritud plasma manustamisel patsientidele on praktiliselt elimineeritud senini tuntud ja tundmatute nakkustekitajate ja parasiitide transmissioon, patogeeninaktiveerimata plasmaga kaasneb alati reaalne nakkustekitaja transmissiooni oht.

**10) Teenuse seos kehtiva loeteluga (s.h tuua välja, kas teenust on rahastatud mõne olemasoleva teenuse koodi kasutades või on patsiendid ise finantseerinud teenuse kasutamist);**

Plasma patogeeninaktiveerimise protseduuri rahastamisel ei ole kasutatud olemasolevate teenuse koode, samuti ei ole kaasatud ka patsientide oma finantseerimist.

Kehtivas tervishoiuteenuste loetelus on värskelt külmutatud plasma, mis on valmistatud täisverest ja mille puhul on plaanis rakendada patogeeninaktiveerimine. Plaanis on alustada plasma kogumist afereesimeetodil, mille puhul on otstarbekas rakendada patogeeninaktiveerimine.

**11) teenuse tegevuse ja kuluarvestuse andmete lisas esitatud ressursside kirjelduse asjakohasus.**

Andmed teenuse tegevuse ja kuluarvestuse kohta on vastavuses tegelike kulude ja tegevustega. Esitatud andmete alusel võib kinnitada, et plasma patogeeninaktivatsiooni komplekti hind on 1345 EEK. Patogeenide inaktiveerimise komplekti kasutades inaktiveeritakse ühe Intercept süsteemiga 3 plasmadoosi, seega teenuse osakaal 1 doosi kohta on 0,33 (443,85 EEK)