



Plazma - cenný zdroj proteínov využívaných v liečbe

PharmDr. Andrea Solivajsová

Obsah

- Úvod
- Terapeutické využitie liekov vyrobených z plazmy
- Prínosy liečby plazmatickými proteínmi
- Výroba liekov z humánnej plazmy
- Ekonomika plazmy
- Záver

Terapeutické využitie plazmatických proteínov

- Primárne a sekundárne imunodeficity
- Chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia (CIDP), Multifokálna motorická neuropatia (MMN)
- Syndróm Guillain-Barré (GBS)
- Deficit alfa-1 antitrypsínu (AATD)
- Hereditárny angioedém (HAE)
- **Poruchy krvácania (hemofília A a B, von Willebrandova choroba)**
- **Život ohrozujúce krvácanie**
- Ďalšie zriedkavé ochorenia spojené s deficitom alebo nesprávnou funkciou špecifických proteínov
- **Gravidita komplikovaná antagonizmom Rh faktora**

Jednotlivo tieto závažné ochorenia postihujú malé populácie pacientov.

Plazmatické a biotechnologické lieky majú pozitívny vplyv na dĺžku a kvalitu života pacientov

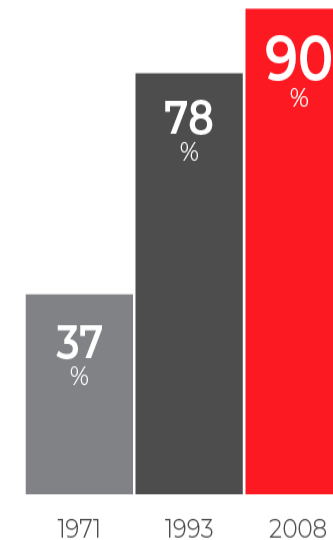
Od zavedenia IgG sa miera prežitia pacientov s variabilným imunodeficitom (CVID) zvýšila

- z 37% v roku 1971
- na takmer normálnu dĺžku života u pacientov bez komplikácií súvisiacich s ochorením¹

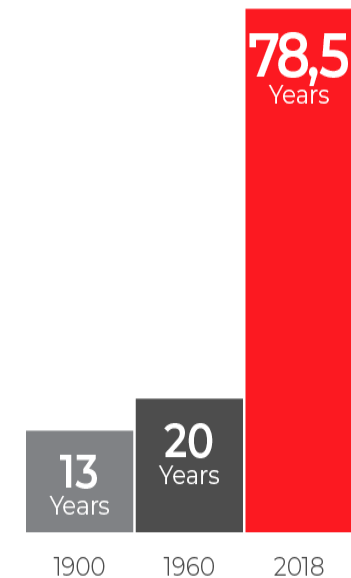
Plazmatické a rekombinantné faktory krvného zrážania výrazne predĺžili dĺžku života pacientov s ťažkou hemofíliou A

- z menej ako 20 rokov pred rokom 1960
- na 78.5 rokov v 2018^{3, 4}

10-year survival rate of patients (in %) with common variable immune deficiency (CVID), by year.¹

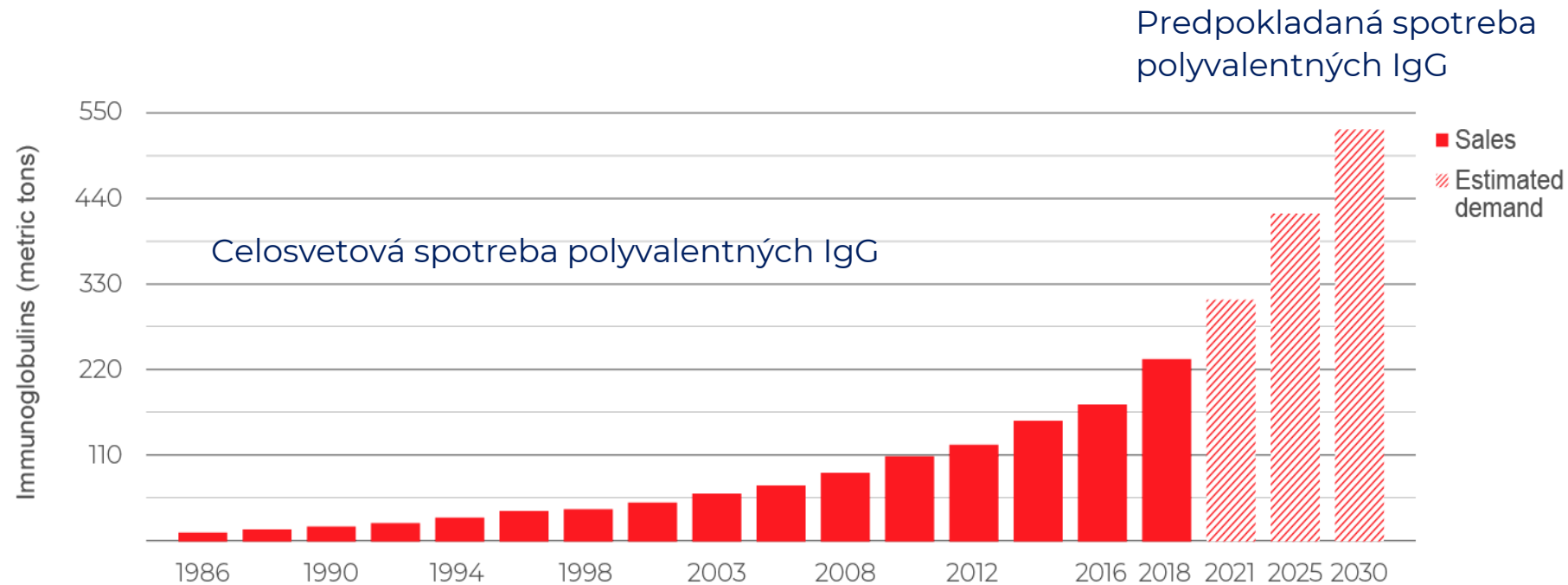


Life expectancy of a patient born with haemophilia, by year.^{2,3}



(1) Chapel H, Lucas M, Lee M et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008; 112(2):277-86. (2) Aledort L, The evolution of comprehensive haemophilia care in the United States: perspectives from the frontline. Haemophilia. 2016;22(5):676-83. (3) Destasis, Statistisches Bundesamt. Average life expectancy for men, Germany, 2016/2018. (4) Kluszczyński T. PPTA White paper: Key Economic and Value Considerations of Plasma Derived Medicinal Products (PDMPs) in Europe. 2020.

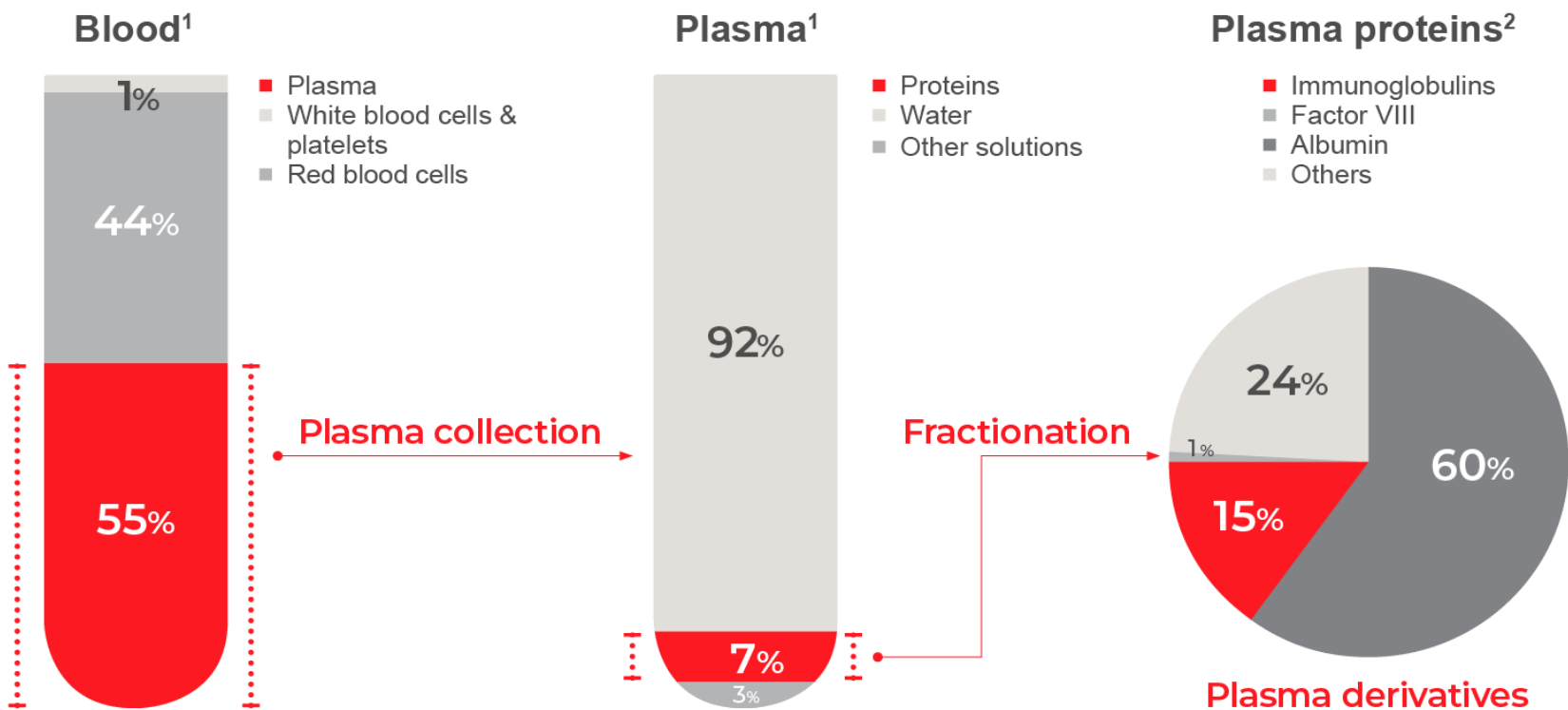
Predpokladá sa budúci rast klinickej potreby biotechnologických a plazmatických liekov, najmä humánných IgG



- Hlavné faktory
- častejšia diagnostika a využitie liečby, nové indikácie a nové krajiny s dostupnosťou liečby imunoglobulínmi
- Zber krvnej plazmy musí rásť o cca 8 % na pokrytie odhadovanej globálnej potreby imunoglobulínov

Plazma je vzácny dar od zdravých darcov

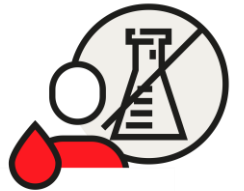
Dostupnosť plazmatických liekov je závislá od darovania krvnej plazmy a pokračuje náročným výrobným procesom.




1. PPTA. Plasma Protein Therapies: Uniquely Saving Live. 2020. 2. The Goldman Sachs Group, Inc. Global: Medical Technology: Medical Supplies 2015.


Výroba plazmatických liekov vyžaduje príslenie veľkého množstva darcov ľudskej plazmy

Na rozdiel od chemicky syntetizovaných liečiv alebo biologických liečiv vyrobených rekombinantnými bunkovými líniami sú plazmatické lieky jedinou liečbou pochádzajúcou výhradne z ľudskej krvnej plazmy



Donations needed to treat one patient for one year:¹

130: 
Primary immunodeficiency disease

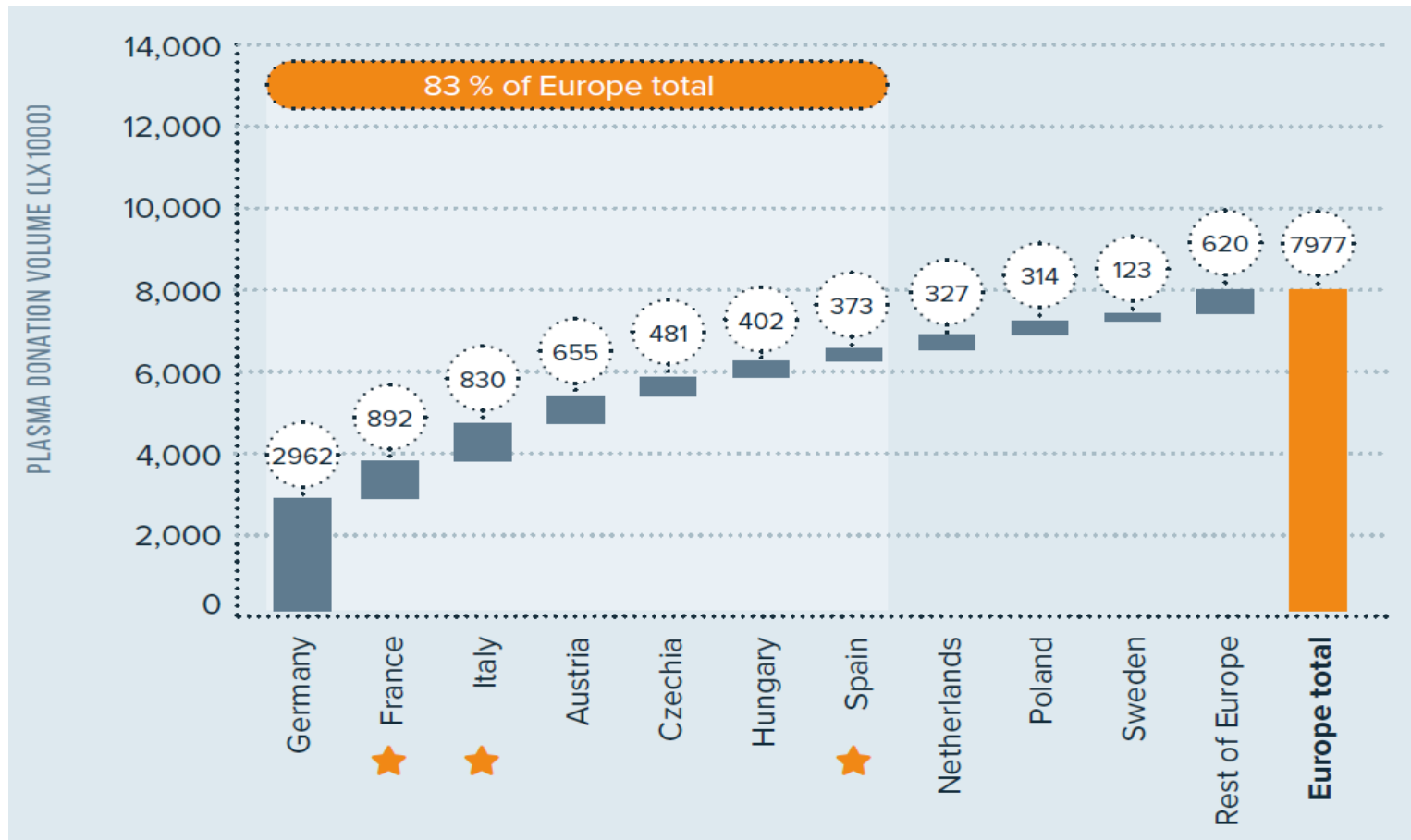
900: 
Alpha 1 antitrypsin deficiency

1,000: 
Hereditary angioedema

1. PPTA. Plasma Protein Therapies: Uniquely Saving Lives 2020.

Rakúsko, Nemecko, ČR a Maďarsko prispievajú viac než 55 % k celkovému objemu plazmy odobranej v Európe

Frakčný objem darovanej krvnej plazmy v európskych krajinách

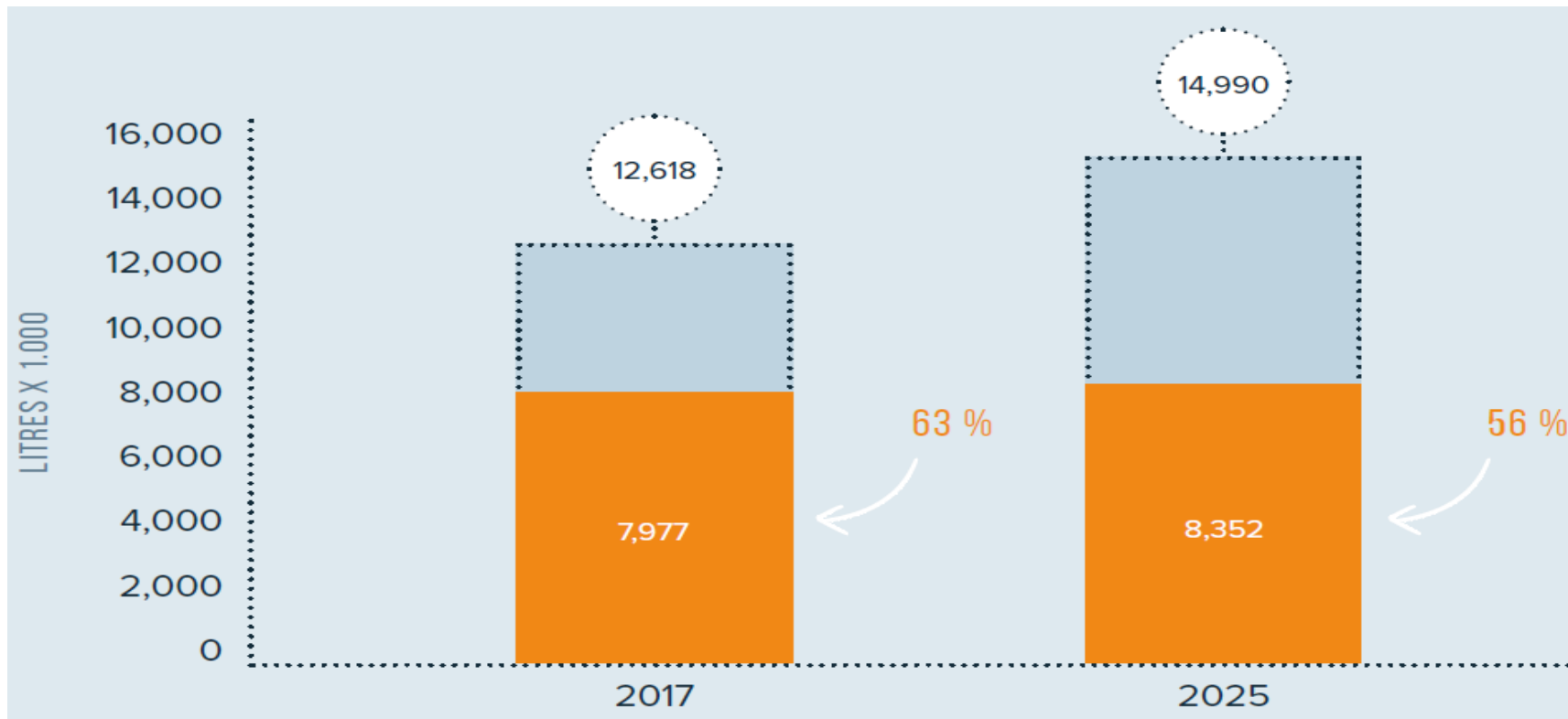


4 EU krajiny zbierajú najväčší objem krvnej plazmy na výrobu na obyvateľa

Taliansko, Francúzsko a Španielsko využívajú darovanú krvnú plazmu výhradne pre svoje klinické potreby

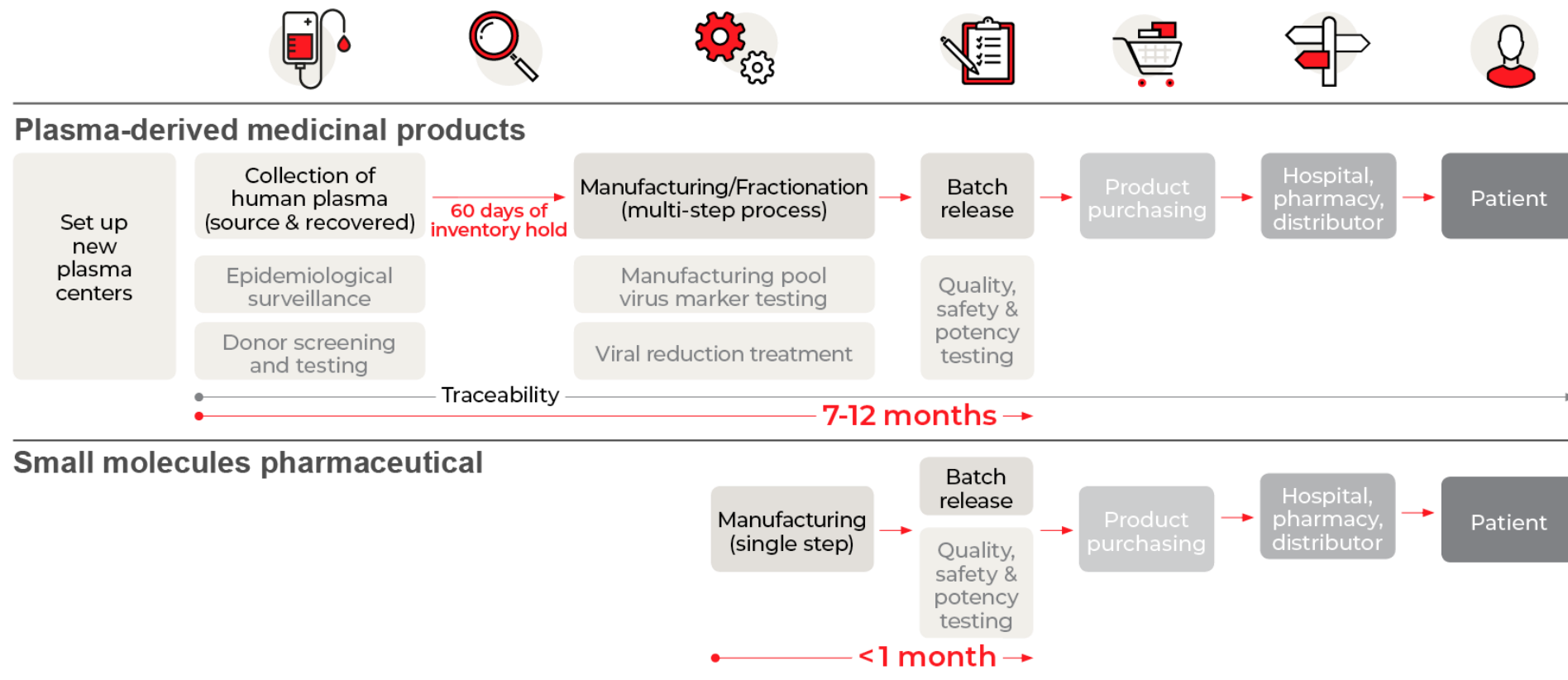
Objem plazmy odobratý v Európe stačí iba približne pre 63% EU klinickej potreby Ig; zbytok sa dováža z USA

Potreba objemu plazmy pre európsku spotrebu polyvalentného Ig a podiel dostupnej plazmy z Európy



Vzhľadom k tomu, že **rastúca klinická potreba Ig** je celosvetovým javom, a to bez zvýšeného európskeho príspevku zberu plazmy, **existuje vysoké riziko, že ich dostupnosť nebude zodpovedať klinickým potrebám pacientov.**

Zložitá cesta plazmatických liekov od darcu krvnej plazmy k pacientovi



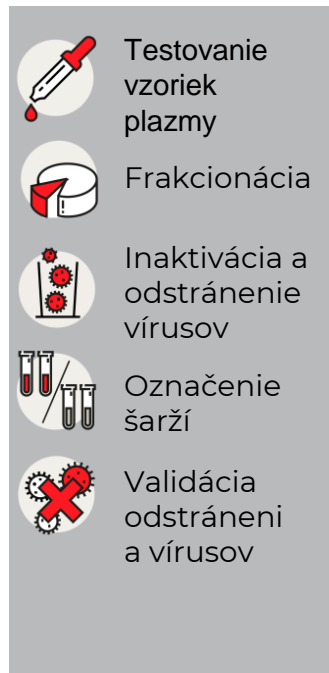
Náročnosť biotechnologickej výroby rekombinantných liekov na bunkových líniách je tiež vysoká, nezávisí však na darovaní ľudskej krvnej plazmy.

Integrovaný systém procesov kontroly k zaisteniu bezpečnosti a kvality

Selekcia plazmy →



Výroba →



Kontrola kvality →



Monitoring →



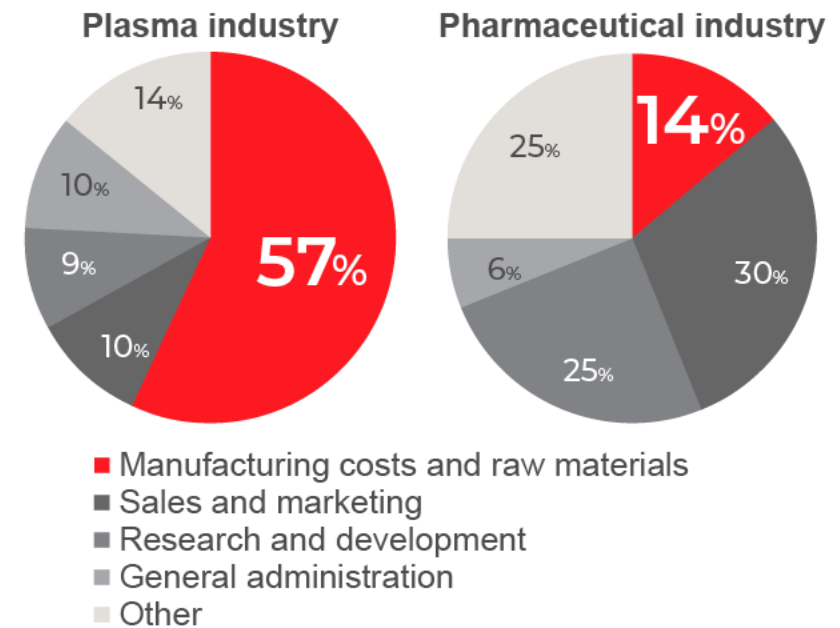
7-12 mesiacov
od odberu plazmy k výrobe
hotového lieku

Výrobné náklady predstavujú veľkú časť investíc výrobcu: 57% v porovnaní so 14% pre malé molekuly

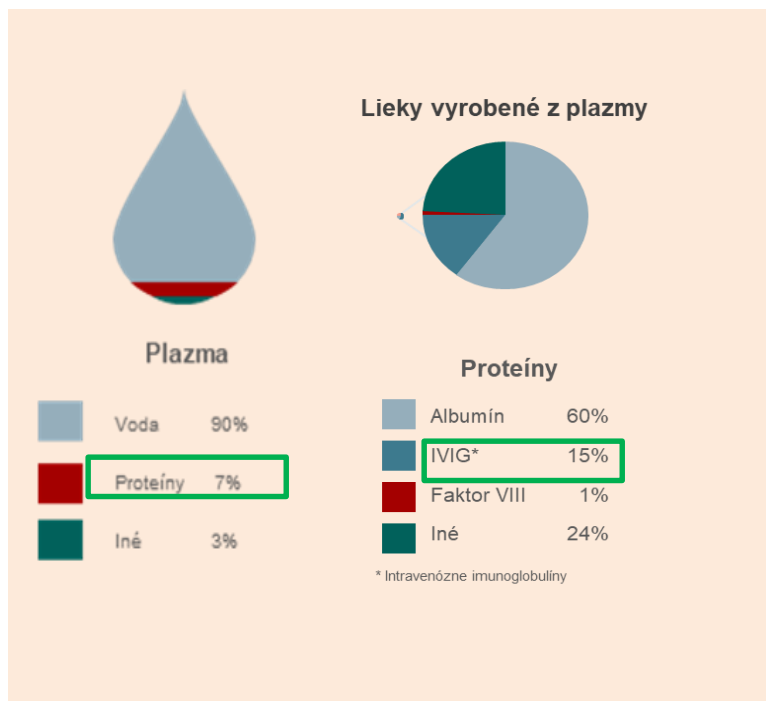
- Výrobný proces plazmatických liekov je extrémne zložitý a náročný na pracovnú silu.
- Výrobné náklady je obtiažne znižovať, pretože sú založené na potrebných a kritických opatreniach na zaistenie bezpečnosti darcov a pacientov.¹
- Náklady na zber krvnej plazmy sa za posledných 5 rokov zvýšili o >12%²

- **Výroba plazmatických liekov trvá 7-12 mesiacov**
- **Výroba malých molekúl 1 mesiac**

Cost structures



Výrobný ekosystém liekov z plazmy je v krehkej rovnováhe, pretože závisí od veľkého počtu premenných



- Disproporciou medzi terapeutickou potrebou liekov z plazmy a pomerom zložiek, ktoré je možné z 1 litra plazmy získať.
- Neistých objemoch darovanej plazmy.
- Zložitých reguláciách, prísnych bezpečnostných postupoch a zdĺhavých výrobných procesoch.
- Heterogénnom systéme úhrad v krajinách Európy a rôznych ďalších hospodárskych opatreniach.
- Tieto výzvy negatívne ovplyvňujú konečný cieľ optimálnej dostupnosti pre pacientov a vyžadujú si riešenie.

RHOPHYLAC: 300 mikrogramov (1 500 IU) ľudského anti-D imunoglobulínu

Terapeutické indikácie

Prevenia Rh(D) izoimunizácie u Rh(D) negatívnych žien

- Predpôrodná profylaxia

Plánovaná predpôrodná profylaxia

Predpôrodná profylaxia pri nasledujúcich komplikáciách v tehotenstve, ako sú:

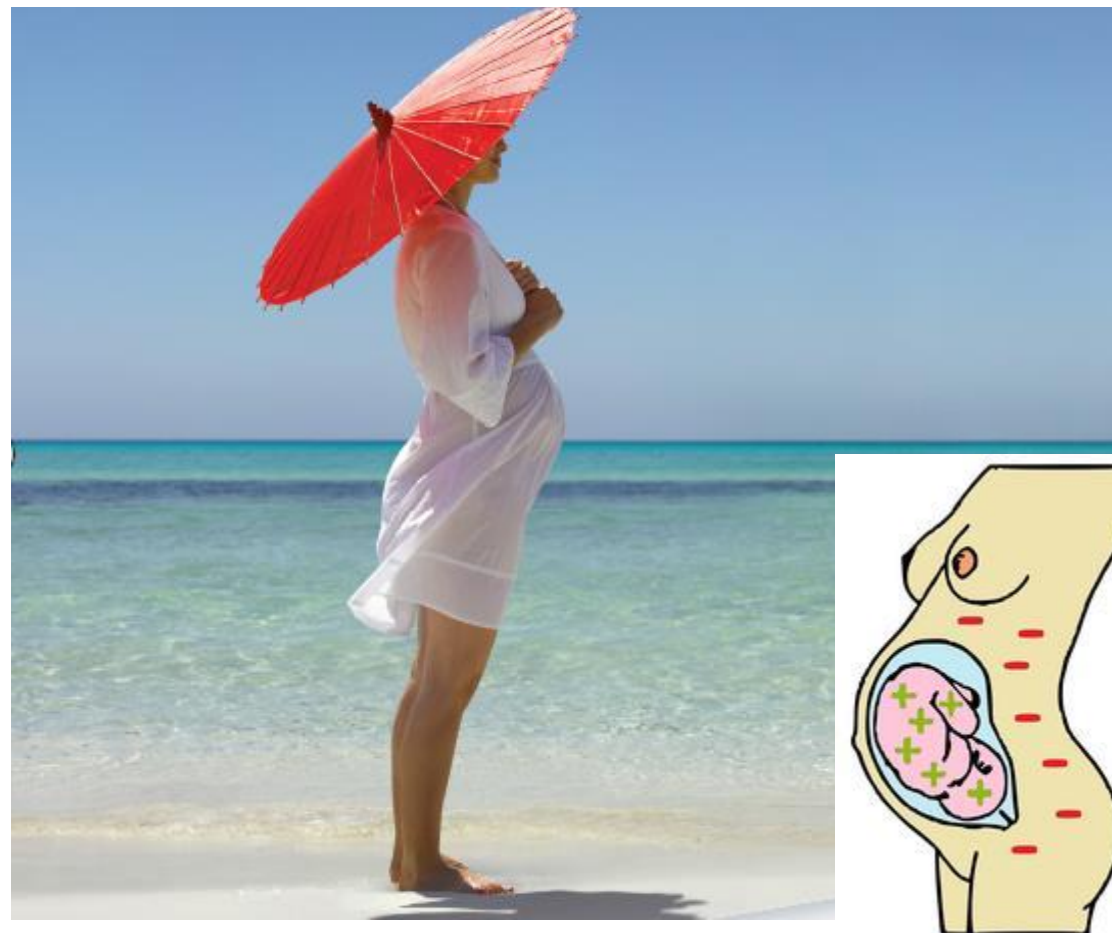
Potrat / hroziaci potrat, mimomaternicové tehotenstvo alebo hydatidózna móla, vnútramernicové úmrtie plodu, transplacentárne krvácanie vychádzajúceho z ante-partum krvácania, amniocentéza, choriová biopsia, pôrodnické manipulačné zákroky, napr. obrátenie plodu, invazívne zákroky, kordocentéza, tupé poranenie brucha alebo chirurgický zákrok na plode.

- Popôrodná profylaxia

Pôrod Rh(D) pozitívneho (D, D^{slabé}, D^{častočné}) novorodenca.

Rh(D) inkompatibilná gravidita sa predpokladá v prípade, že plod/dieťa je buď Rh(D) pozitívne alebo Rh(D) neznáme alebo v prípade, že otec dieťaťa je Rh(D) pozitívny alebo Rh(D) neznámy.

Liečba Rh(D) negatívnych dospelých, detí a dospelých (0 – 18 rokov) po inkompatibilných transfúziách Rh(D) pozitívnej krvi alebo iných produktov s obsahom erytrocytov, napr. koncentrát krvných doštičiek.



RIASTAP – koncentrát fibrinogénu

Do novembra 2019 bol Haemocompletan P >25 rokov jediným koncentrátom indikovaným na liečbu získaného deficitu fibrinogénu (vzhľadom k nedostupnosti iného registrovaného lieku schválený na mimoriadny dovoz)

- **Priaznivý profil účinnosti HCOM dokázaný vo >35 štúdiách**
- **Priaznivý profil bezpečnosti dokázaný vo >25 štúdiách**

Štúdie pokrývajú indikácie: operácie, traumy, PPH

Dizajnom zahŕňajú RCT, prospektívne a retrospektívne štúdie z reálnej klinickej praxe, kazuistiky

- **Systematický prehľad 4 štúdií (včítane 2 RCT)**

“Podávanie FC je spojené so zlepšenou pevnosťou zrazenín, znížením substitúcie iných krvných produktov, ako sú červené krvinky, čerstvá zmrazená plazma a koncentráty krvných doštičiek, a tiež so znížením pooperačného krvácania a objemu drenáže.”



RIASTAP™
Fibrinogen Concentrate

Cielená liečba a prevencia krvácania
koncentrátom fibrinogénu

EMA považuje všetky fibrinogény za rovnocenné



1

23 July 2015
EMA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev 1
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on core SmPC for human fibrinogen products

Draft Agreed by Blood Products Working Party	27 November 2013
Adoption by CHMP for release for consultation	February 2014
Start of public consultation	3 March 2014
End of consultation (deadline for comments)	3 June 2014
Draft Agreed by Blood Products Working Party	May 2015
Adoption by CHMP	23 July 2015
Date for coming into effect	1 February 2016

This guideline replaces Guideline on core SmPC for human fibrinogen products (EMA/CHMP/BPWP/122007/2005)

bjh research paper

A fibrinogen concentrate Haemocomplettan[®] (Riastap[®]) or a Factor XIII concentrate Fibrogammin[®] combined with a mini dose of tranexamic acid can reverse the fibrin instability to fibrinolysis induced by thrombin- or FXa-inhibitor

2

A fibrinogen concentrate named Haemocomplettan[®] (marketed as Riastap[®] in some countries) and Fibrogam-

How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding³

Jerrold H. Levy^{1,2} and Lawrence T. Goodnough^{3,4}

¹Department of Anesthesiology and ²Department of Surgery, Duke University School of Medicine, Durham, NC; and ³Department of Pathology and ⁴Department of Medicine, Stanford University, Stanford, CA

Haemocomplettan/RiaSTAP (CSL Behring) is the only fibrinogen concentrate globally available and is licensed in some countries for multiple indications including treating acute bleeding episodes with hypofibrinogenemia.

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-smpcfor-human-fibrinogen-products_en.pdf
2. Shu He, H. Johnsson et al.: A fibrinogen concentrate Haemocomplettan (Riastap) or a FXIII concentrate Fibrogammin combined with a mini dose of tranexamin acid can reverse the fibrin instability to fibrinolysis induced by thrombin- or Fxa-inhibitor; British Journal of Haematology, 2013,160, 806-816
3. J.H. Levy and L.T. Goodnough: How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding, Blood, 26.2.2015, Vol. 125, Nr.9, 1387-1393

CSL Behring



Ďakujem za pozornosť

Referencie:

Chapel H, Lucas M, Lee M et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008; 112(2):277-86.

Aledort L, The evolution of comprehensive haemophilia care in the United States: perspectives from the frontline. Haemophilia. 2016;22(5):676-83.

Destasis, Statistisches Bundesamt. Average life expectancy for men, Germany, 2016/2018.

PPTA. Plasma Protein Therapies: Uniquely Saving Live. 2020.

The Goldman Sachs Group, Inc. Global: Medical Technology: Medical Supplies 2015.

Grabowski et al: Key economic and value considerations in the U.S. market for plasma protein therapies; 2018.

IBPN Volume 36, Issue 9; April 2019.

SmPC Rhophylac

Warmuth et al. Acta Anaesthesiol Scand 2012;56:539-548

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-summary-product-characteristics-smpcf-for-human-fibrinogen-products_en.pdf

Shu He, H. Johnsson et al.: A fibrinogen concentrate Haemocomplettan (Riastap) or a FXIII concentrate Fibrogammin combined with a mini dose of tranexamin acid can reverse the fibrin instability to fibrinolysis induced by thrombin- or Fxa-inhibitor; British Journal of Haematology, 2013,160, 806-816

J.H. Levy and L.T. Goodnough: How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding, Blood, 26.2.2015, Vol. 125, Nr.9, 1387-1393