

**PROGRAMA ESTRATÉGICO
NACIONAL DE FRACIONAMENTO
DE PLASMA HUMANO
2015-2019**

www.ipst.pt



Instituto Português
do Sangue e da
Transplantação, IP

Elenco de Medidas



Ponto Prévio

O plasma humano é um recurso biológico escasso e de valor inestimável dado ser resultante no nosso país da dádiva benévola, anónima e voluntária dos dadores de sangue. O aproveitamento do plasma deverá ser tão completo quanto possível quer em transfusão, essencialmente na correção de problemas de coagulação, quer como matéria-prima para a produção de medicamentos derivados do plasma para benefício dos doentes.

Como decorre da Diretiva da União Europeia sobre qualidade e segurança do sangue (2002/98/CE), cada Estado tem responsabilidades no cumprimento dos requisitos de autossuficiência em componentes sanguíneos lábeis (eritrócitos, plaquetas) e pelo menos tendencial no que respeita a produtos/ medicamentos derivados do plasma.

A este respeito é de referir igualmente a Recomendação R(90)9 do Comité de Ministros do Conselho da Europa “On plasma products and European self sufficiency” e a “Expert consensus Statement on achieving self sufficiency in safe Blood and Blood products based on voluntary nonremunerated Blood donation” de junho de 2012.

Realidade Portuguesa

Nos finais da década de 1990 na sequência do primeiro concurso sobre esta matéria, foi celebrado contrato (1999) com a única firma que para além de ser fracionadora para produção de medicamentos derivados de plasma, detinha patente de inativação de plasma para transfusão, contrato que nunca foi executado pela emergência da Encefalopatia Espongiforme Bovina e pela identificação de que a causa da doença humana (variante da Doença de Creutzfeldt-Jacob) é o mesmo agente não convencional, um prião anormal, transmissível via digestiva, na sequência de ingestão de alimento de origem animal infectada. Tal facto condicionou a tomada de medidas em muitos países europeus, segundo o princípio da precaução, antecipando um possível risco de transmissão por via transfusional, como a desleucocitação universal pré armazenamento dos componentes sanguíneos e a interrupção de programas de utilização de plasma (Reino Unido). Em Portugal, a situação em relação à doença bovina conduziu à proibição das exportações da carne de bovino, tendo o programa de utilização do plasma nacional ficado condicionado à evolução da vigilância epidemiológica relativa à doença humana.

Os consumos de unidades de plasma em transfusão no nosso país situam-se entre as cerca de 70 000 (2012), 77 000 (2013) e 72 000 unidades (2014).

A esmagadora maioria do plasma usado em Portugal (91% em 2012, 88% em 2013 e 89% em 2014), por decisão dos hospitais que o compram, é constituída por plasma, disponível comercialmente como medicamento, inativado pelo método do solvente detergente com plasma proveniente de outros países. O remanescente de plasma (9% em 2012, 12% em 2013 e 11% em 2014) é de quarentena (processo utilizado em Portugal/ IPS, desde 1995 com dadores regulares, consistindo em libertar a unidade de plasma decorrente de uma dádiva, 4 meses antes, após o retorno do dador, 4 meses depois, para nova dádiva tendo havido aprovação também nos testes laboratoriais). Não há evidência de que existam diferenças, em termos de potencial terapêutico, entre estes dois tipos de plasma. Ambas as formas de usar plasma são internacionalmente aceites.

Tendo em vista o interesse nacional, e as atribuições do IPST IP, na perspetiva de dar sequência a uma utilização do plasma decorrente da dádiva dos Portugueses, foi desenvolvida uma avaliação do risco em relação a estas doenças, através da consulta à Direção Geral de Veterinária e à Direção Geral de Saúde, tendo obtido as respostas de respetivamente ausência de notificação de doença bovina desde 2012 e de doença humana desde 2008 (variante da doença de Creutzfeldt-Jacob).

Resolvida esta questão, a partir de 2013, desenvolveu-se a estratégia do IPST IP, consistindo prioritariamente na resolução da dependência de importações de plasma inativado utilizado em transfusão.

Na sequência da criação de um grupo de trabalho, que analisou as publicações científicas internacionais sobre esta matéria, **foi aceite pelo Conselho Diretivo do IPST IP a proposta de existência de dois métodos de inativação diferentes de modo a corresponder a diferentes requisitos clínicos:** um pelo amotosaleno, a ser efetuado pelo IPST IP (CSTLisboa) e outro pelo solvente detergente, por prestação de serviços (em ajuste direto por critério material dado a empresa fornecedora da tecnologia deter a exclusividade do método à data do ajuste). Ambos os métodos têm provado ser eficazes e seguros. Em Portugal é longa de muitos anos a utilização do plasma vírus inativado pelo Solvente/detergente (SD) e métodos adicionais tidos como de redução priónica, pelo que conviria manter este tipo de método apesar de comportar *pools* de centenas de litros de plasma (380L) de centenas de dadores diferentes e de não ser recomendado, por exemplo, nas situações clínicas em que haja hiperfibrinólise.

Quanto ao Amotosaleno existe no nosso país prática com a sua utilização clínica para o tratamento de Plaquetas (desde outubro de 2010 executada pelo CSTLisboa), com a vantagem da ser *in house*, utilizar a experiência de profissionais de saúde portugueses e permitir tratar volumes de plasma provenientes de até 5 doadores. Tem um mais largo espectro de atuação, já que se verifica um efeito de inativação/ redução patogénica englobando para além de vírus, nomeadamente bactérias Gram positivo e negativo, espiroquetas (*Treponema pallidum*), protozoários (*Trypanosoma cruzi*) e Leucócitos (linfócitos T, tendo um efeito superior em relação à irradiação gama).

Todos os serviços que transfundem (Serviços de Medicina Transfusional) foram informados através de ofício desta decisão do IPST no dia 1 de dezembro de 2014.

Haviam sido também previamente convidados todos os Serviços de Sangue e de Medicina Transfusional para uma reunião científica com reconhecidos palestrantes internacionais com expertise em ambas as metodologias, que decorreu em 19 de novembro de 2014 no CSTCoimbra, na qual verbalmente lhes foi transmitido o plano do IPST para esta matéria.

O tratamento do plasma remanescente como matéria-prima para a produção de medicamentos derivados do plasma, corresponde a uma fase subsequente, de acordo com o mais à frente referido.

Plasma para Transusão

O IPST IP efetua a colheita de sangue abrangendo o território continental, de cerca de 60% do resultado nacional colhido, tendo desenvolvido mecanismos de normalização, standardização em todas as fases desde a colheita à distribuição de componentes aos hospitais, metodologias nos procedimentos de aquisição, de procedimentos operativos de processamento do sangue e de rastreio analítico que têm permitindo ganhos em eficiência (demonstráveis pelas reduções das tabelas de preços das unidades terapêuticas de sangue/ preços do SNS atualizados anualmente).

Detém um edifício/ câmara de frio a 40° negativos no Parque da Saúde de Lisboa, devidamente ensaiado e mantido com capacidade para 120 000 unidades de plasma.

A colheita de sangue em Portugal foi 362 mil unidades de sangue em 2013 (IPST IP, 214 mil, restante pelos Serviços Sangue Hospitalares).

O plasma para transfusão carece de processos adicionais para assegurar um acréscimo de segurança para o doente, seja a quarentena seja nomeadamente através de inativação/ redução patogénica, implementados pelo IPST IP, por 2 métodos, amotosaleno e solvente detergente, **produtos que se encontram a ser distribuídos pelo IPST IP desde dezembro de 2014 aos Hospitais que os solicitam.**

Os consumos de plasma em transfusão (unidades de Plasma Fresco Congelado) no nosso país situam-se entre os 70 000 e 80 000 unidades/ano, pelo que dada a capacidade de colheita do IPST IP, se pode perspetivar que se possa assegurar a autossuficiência, em plasma para transfusão, ou seja, assegurar a distribuição a todos os Hospitais a preços competitivos (85€ conforme tabela de preços SNS de 2014 vs 93,44€, média de preço para o Octaplas de acordo com os dados dos SPMS para o 1º semestre de 2014), que se acentuará dada a eficiência entretanto conseguida e manifesta na citada revisão da tabela de preços das unidades terapêuticas de sangue (preços do SNS para 2015 cuja publicação se aguarda). O preço das unidades terapêuticas de sangue e do plasma fresco congelado com redução patogénica e o submetido a tratamento pelo método de solvente detergente, são estabelecidos pela ACSS tendo em conta os custos de colheita, separação, processamento e armazenamento e não o valor do sangue colhido que é resultado de dádiva benévola e sem nenhuma possibilidade de ser comercializado.

Fracionamento para a Produção de Medicamentos do Plasma

O plasma pode constituir matéria-prima para a produção de medicamentos derivados do plasma, como a albumina, o concentrado de Imunoglobulinas, fatores da coagulação, introduzindo valor com o processamento do sangue doado e contribuindo para a redução das importações nestes medicamentos, libertando recursos para outros tratamentos.

A esse propósito será de salientar os gastos em euros com aquisição de derivados do plasma no ano de 2013 (segundo dados disponibilizados pelos SPMS EPE):

Derivado do plasma	Gastos com aquisição	Percentagem	Gastos com aquisição de derivados do plasma em 2013
Imunoglobulina (Ig) IV	16.821.798 €	42%	39.740.469 €
Factor VIII	4.602.114 €	11%	
Albumina	3.405.575 €	9 %	
Factor IX	2.297.700 €	6 %	
Factor von Willebrand (vW)	900.742 €	2.2 %	

Tendo em vista os objetivos de suficiência em relação a derivados de plasma, importa documentar a capacidade de extração/fracionamento para melhor enquadrar a realidade portuguesa.

Assim, a quantidade de matéria-prima (plasma) em litros, a partir da qual se teria garantido a produção dos derivados de plasma consumidos em Portugal em 2013 (com rendimento processual mínimo/L de plasma, segundo o Contract Fractionation, 2008, World Federation of Hemophilia), para cada derivado do plasma deveria ter sido:

Medicamento Derivado do Plasma	Litros
Imunoglobulina (Ig) IV	166.000
Factor VIII	114.032
Albumina	82.874
Factor IX	17.000
Factor von Willebrand	20.355

Ora, a colheita nacional em 2013 foi de cerca de 362 000 unidades de sangue, pelo que retiradas as necessárias a ser aplicadas em transfusão (77 000) “sobrariam” 285 000 unidades. Na hipótese teórica de total aproveitamento do remanescente, tal representaria cerca de 80 000 litros disponíveis para fracionamento (caso se verificasse volume de 280mL/unidade de plasma).

É do conhecimento internacional que um projeto deste tipo obtém as suas mais-valias económicas a nível da maior escala de matéria-prima medida em litros, considerando-se o *breakeven* nos 30 mil litros, quantidade assegurada pelo IPST IP, e que se pretende potencializar com a entrada no programa, de plasma proveniente da colheita efetuada pelos Serviços de Sangue dos hospitais.

Um concurso nacional para fracionamento deve ter como objetivo caminhar para a auto-suficiência nacional em alguns derivados pelo que, à semelhança das boas práticas identificadas pela *World Federation of Hemophilia (Contract Fractionation, 2008)*, o requisito mínimo para um programa de fracionamento será de 30 000L a 50 000L/ano, sendo ainda referido que volumes da ordem dos 10 000L acarretam desvantagens técnicas e económicas importantes. Este mínimo de 30 000L é atingido apenas com a colheita do IPST IP, como acima demonstrado.

O plano estratégico agora proposto implica uma redução significativa dos custos de aquisição de derivados do plasma que se estima poder rondar os cerca de 50% sobre os custos de aquisição, para além da possibilidade da autossuficiência em FIX e FvWillebrand e, eventualmente, da suficiência em Albumina.

Dadas as atribuições do IPST IP, a capacidade de armazenamento e de qualificação das unidades de plasma e o respeito pela dádiva efetuada pelos dadores, podemos definir duas fases para este novo processo, com responsabilidades acrescidas na segunda fase inerentes à utilização do plasma resultante das colheitas efetuadas pelo IPST IP e pelos Serviços de Sangue hospitalares.

De referir neste contexto que para o plasma poder ser aproveitado tem de cumprir requisitos como tempo de produção após colheita e congelação rápida que requerem no primeiro caso uma operacionalização dos processos e no segundo, equipamento.

Para além destes há outros requisitos de qualidade nas várias fases de processamento e armazenamento a serem cumpridos, o que tem como resultante quebras, ou seja, nunca se pode prever um aproveitamento de 100% do plasma resultante da dádiva de sangue. Os requisitos de qualidade e segurança aplicáveis a estes processos (quer plasma sujeito a inativação/ redução patogénica para transfusão quer para fracionamento) serão os estipulados a nível internacional, nomeadamente pela European Medicines Agency (EMA) e European Pharmacopea, pelo que os Serviços de Sangue são auditados para aprovação do Plasma Master File (pela EMA), como já aconteceu com o IPST IP para o plasma inativado para transfusão.

Na sequência da resposta dos Serviços de Sangue hospitalares à informação comunicada pelo IPST IP sobre o procedimento a realizar para fracionamento do plasma (com solicitação do interesse em participar disponibilizando unidades de plasma), e decorrente da experiência piloto com o plasma inativado pelo SD, ficou clara a necessidade de desenvolver, igualmente, numa primeira fase um projeto piloto para um período temporal de um ano com o plasma congelado em Câmara a 40 graus negativos, a partir do qual se daria início à preparação de um programa plurianual, com a participação dos Serviços de Sangue hospitalares.

No âmbito desta 1^a. fase, foi entretanto desencadeada uma articulação com os SPMS EPE para a definição do procedimento mais adequado e concretização das peças processuais que se encontram em desenvolvimento ativo.

Tendo em conta que o IPST, IP assume como Objetivo Estratégico, de longo prazo, «Assegurar a autossuficiência em sangue e componentes, incluindo plasma inativado, e suficiência tendencial em derivados de plasma», tal significa que dar-se-á o melhor destino ao plasma decorrente das dádivas com a inativação/redução patogénica de plasma para transfusão e restante plasma como matéria-prima para medicamentos deles derivados numa perspetiva de *Plasma Supply Management*.



Assim, a estratégia inerente ao Plano Nacional para Fracionamento pelo IPST, IP fundamenta-se em três eixos:

- O IPST, IP, sendo responsável por aproximadamente 60% da colheita de sangue nacional, dispõe de um capital de Plasma Fresco Congelado resultante da colheita de sangue total colhido em Portugal que permite a suficiência para utilização clínica e contribui para a suficiência tendencial de derivados do plasma;
- O IPST, IP dispõe de Plasma Fresco Congelado português inativado (por dois métodos, PFC inativado pelo amotosaleno e pelo método solvente/detergente para distribuição às unidades hospitalares nacionais;
- A economia de escala resultante dos pontos anteriores e dos processos e procedimentos entretanto instituídos na colheita e processamento das unidades de sangue, a continuidade do trabalho já desenvolvido em 2014, conduzem ao último patamar da suficiência alcançável em duas fases, cabendo aos SPMS EPE o desenvolvimento do procedimento concursal mais adequado ao país neste âmbito, que se prevê aconteça durante o corrente ano de 2015 (1.ª fase) tendo como garantia de rentabilidade do processo, o plasma do IPST (mais de 120 mil unidades equivalente a 30 mil litros).

Estes processos desenvolver-se-ão ao longo do tempo até 2019, sem interrupção, acompanhando a evolução de procedimentos de securização e as necessidades do país, prevendo-se que a partir de 2017, segunda fase, com contributo dos Serviços de Sangue hospitalares se caminhe para o objetivo estratégico referido de suficiência nacional em albumina.

A primeira fase deste planeamento estratégico a decorrer em 2015-2016, para ser concluída necessita de condições estruturantes do programa nacional de fracionamento de plasma, como a obrigatoriedade de aquisição de produtos derivados do plasma português pelas unidades hospitalares.

Ainda em 2016, serão iniciadas as diligências para que este programa contemple a entrada dos Serviços de Sangue hospitalares como fornecedores de plasma, sendo expectável que esta suficiência tendencial aumentará proporcionalmente a estes contributos.

Aquando do início da segunda fase, é necessário que todos os Serviços de Sangue hospitalares participem no Programa Nacional.

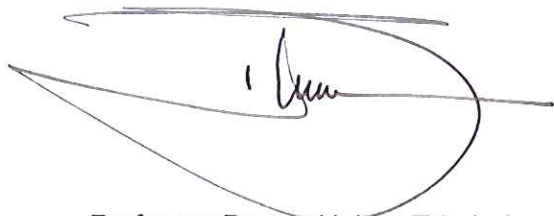
Por outro lado, para garantir a coordenação, acompanhamento e avaliação deste plano, o IPST, IP terá de ser dotado de estruturas internas apropriadas. Para o efeito, terá de ser criada uma unidade interna de gestão do programa nacional de plasma (UGPN – Unidade de Gestão do Plasma Nacional) que terá a seu cargo a gestão do programa nomeadamente:

1. Logística de transportes, incluindo aquisição de frota de transporte própria;
2. Controlo de qualidade interno e em articulação com os fornecedores externos;
3. Criação, desenvolvimento e manutenção de um sistema de informação de controlo do processo;
4. Assessoria jurídica especializada para assuntos de contratualização e relações internacionais.

Para a concretização dos pontos elencados anteriormente haverá necessidade de contemplar um médico especializado, um jurista, um informático, contratualização de uma equipa informática para o desenvolvimento e manutenção da aplicação de gestão nacional de plasma, um engenheiro mecânico ou com especialização em logística.

As condições acima enumeradas, tendo em consideração a legislação atualmente em vigor, e a necessidade de múltiplas autorizações de diferentes ministérios e autoridades especializadas (AMA, SEAP e outras) só poderão ser exequíveis mediante medidas aceites por todas as partes com responsabilidades na contratação dos meios técnicos e humanos indispensáveis.

Lisboa, 08 de Junho de 2015



Professor Doutor Helder Trindade
Presidente do Conselho Diretivo



Dr.ª. Gracinda de Sousa
Vogal do Conselho Diretivo

Ano (s)	Objetivo	Medida (s)	Organismo (s) proponente	Organismo (s) responsável pela aprovação	Calendarização
2015	Preparação do procedimento concursal adequado	Obrigatoriedade da aquisição, dos produtos derivados do plasma humano português, por parte das instituições hospitalares utilizadoras de produtos derivados do plasma	IPST, IP	TUTELA	Em curso
		Autorização de procedimento centralizado nos SPMS	IPST, IP	TUTELA	Em curso
		Autorização da despesa	IPST, IP	TUTELA	JUNHO
		Autorização do procedimento de diálogo concorrencial	IPST, IP	TUTELA	JUNHO
	Concretização do D.C. para fracionamento do plasma humano português	Lançamento do procedimento de Diálogo Concorrencial centralizado (artigo 30.º do CCP)	SPMS		JULHO
		Adjudicação ao cocontratante selecionado e celebração de contrato.	SPMS		OUTUBRO
		Vinculação dos hospitais utilizadores de derivados do plasma, mediante contrato de mandato administrativo, entre a SPMS e cada hospital comprador.	SPMS		OUTUBRO

2015	Execução do contrato de fracionamento de PFC	Auditoria aos CST de Lisboa e Coimbra pelo cocontratante	Cocontratante		DEZEMBRO
2016	Execução do contrato de fracionamento de PFC (cont.)	Aprovação do PFC português pelo PMF da EMA	Cocontratante		MARÇO
		Transporte e fracionamento	Cocontratante		ABRIL
		Entrega dos medicamentos derivados do plasma, com autorização para utilização terapêutica pelo INFARMED	Cocontratante		ÚLTIMO TRIMESTRE
	Preparação Caderno de Encargos para fracionamento plasma do IPST + serviços sangue hospitalares (proposta de integração de 2/3 hospitais, com maior colheita, como fornecedores	Autorização de procedimento concursal centralizado na SPMS	IPST, IP	TUTELA	2.º SEMESTRE 2016
		Obrigatoriedade da aquisição, dos produtos derivados do plasma humano português, por parte das instituições hospitalares utilizadoras de produtos derivados do plasma	IPST, IP	TUTELA	2.º SEMESTRE 2016
		Autorização da despesa e consecução de portaria de extensão encargos para despesa plurianual (3 ANOS)	IPST, IP	TUTELA	2.º SEMESTRE 2016

2017	Concretização do procedimento concursal autorizado para fracionamento do plasma humano português	Concretização do procedimento concursal	SPMS	1.º SEMESTRE 2017
		Adjudicação ao cocontratante selecionado e celebração de contrato.	SPMS	1.º SEMESTRE 2017
		Vinculação dos hospitais utilizadores de derivados do plasma, mediante contrato de mandato administrativo, entre a SPMS e cada hospital comprador.	SPMS	1.º SEMESTRE 2017
2017/ 2019	Execução do contrato de fracionamento de PFC	Auditoria aos CST de Lisboa e Coimbra e serviços sangue hospitalares pelo cocontratante	Cocontratante	1.º SEMESTRE 2017
		Aprovação do PFC português pelo PMF da EMA	Cocontratante	1.º SEMESTRE 2017
		Transporte e fracionamento	Cocontratante	2.º SEMESTRE 2017
		Entrega dos medicamentos derivados do plasma, com autorização para utilização terapêutica pelo INFARMED.	Cocontratante	2.º SEMESTRE 2017 2018 2019
		Distribuição derivados do plasma junto das unidades hospitalares nacionais	Cocontratante	2.º SEMESTRE 2017 2018 2019

Nota: Os prazos propostos no cronograma, para além da tramitação administrativa, podem ser condicionados por eventuais recursos por parte dos concorrentes.