

**REPUBLIKA HRVATSKA
MINISTARSTVO ZDRAVSTVA**

**NACIONALNI PLAN OPSKRBE REPUBLIKE HRVATSKE
LIJEKOVIMA PROIZVEDENIM IZ LJUDSKE PLAZME 2019. - 2022.**

Zagreb, lipanj 2019.

SADRŽAJ

1. OSNOVNI POJMOVI.....	3
2. UVOD.....	3
3. CILJEVI.....	5
4. ZAKONODAVNI OKVIR.....	5
5. ANALIZA STANJA U REPUBLICI HRVATSKOJ I SVJETSKI TRENDovi	6
6. AKCIJSKI PLAN	10
7. ZAKLJUČAK	13
8. IZVORI/LITERATURA:.....	14

1. OSNOVNI POJMOVI

1.1. *krv* je krv prikupljena od davatelja krvi u antikoagulantnu otopinu za preradu u krvne pripravke za transfuzijsko liječenje ili za daljnju preradu,

1.2. *krvni sastojak* je dio krvi prikupljene od davatelja (eritrociti, leukociti, trombociti, plazma),

1.3. *krvni pripravak* je bilo koji terapijski pripravak za transfuzijsko liječenje proizveden iz ljudske krvi ili krvnog sastojka

1.4. *lijek iz ljudske plazme* je industrijski proizveden lijek, koji se temelji na sastojcima krvi, kao što su: albumin, čimbenici zgrušavanja i imunoglobulini ljudskog podrijetla, uzimajući u obzir načelo samodostatnosti u opskrbi ovim lijekovima

1.5. *prerada plazme (frakcionacija)* je postupak prerade ljudske plazme u lijekove

1.6. *plazmafereza* je postupak kojim davatelji daju samo plazmu, a ne punu krv i pritom im se krvne stanice vraćaju natrag

1.7. *načelo samodostatnosti* je načelo opskrbe krvlju i krvnim pripravcima te lijekovima iz ljudske plazme prema kojem država vlastitim izvorima pokriva potrebe za krvlju, krvnim pripravcima i lijekovima iz ljudske plazme

1.8. *ovlaštena zdravstvena ustanova* je zdravstvena ustanova/dio zdravstvene ustanove koja obavlja prikupljanje i testiranje krvi ili krvnih sastojaka, bez obzira na njihovu namjenu te njihovu preradu, čuvanje, raspodjelu i izdavanje kada su namijenjeni za transfuzijsko liječenje (**dalje u tekstu: transfuzijski centar**).

2. UVOD

Lijekovi proizvedeni iz ljudske plazme imaju veliko medicinsko, socijalno i ekonomsko značenje za svaku državu, a njihova potrošnja je u razvijenom svijetu u stalnom porastu. Troškovi proizvodnje sigurnih lijekova iz ljudske plazme stalno rastu zbog relativno kratkog vijeka trajanja i sve većeg broja zahtjeva za testiranjem kojima podliježe svaka doza plazme, kao i drugih sve strožih mjera prevencije, zbog rizika od prijenosa raznih virusnih, bakterijskih i parazitaranih krvlju prenosivih zaraza (hepatitis B i C, HIV, malarija, sifilis i slično). Proizvodnja lijekova iz ljudske plazme podložna je sve višim standardima radi pojačane kontrole rizika, što direktno utječe na povećanje cijene tih lijekova.

U doba kada se svijet suočava s nedostatkom zaliha sigurne krvi, ponajprije zbog povećanih potreba nastalih produljenjem životnog vijeka čovjeka, napretkom medicine i proširenjem broja indikacija za liječenje krvnim pripravcima i lijekovima iz ljudske plazme, zbog sve većih zahtjeva za zaštitom od prenosivih zaraza, pred sve narode i države postavljaju se visoki standardi osiguranja kvalitete u transfuzijskoj medicini i farmaceutskoj industriji prerade derivata plazme i potiču se aktivnosti kako bi se zadovoljila samodostatnost potreba za ljudskom krvlju i plazmom. U transfuzijskom liječenju bolesnik smije biti liječen samo krvnim sastojcima koji mu nedostaju, pa se svaka doza pune krvi razdvaja na stanice i plazmu. Krv prikupljena od davatelja krvi namijenjena je za preradu u krvne pripravke za transfuzijsko liječenje, a izdvojena plazma kao svježe zamrznuta može biti primijenjena u transfuzijskom liječenju ili proslijeđena za daljnju preradu u lijekove iz ljudske plazme, od kojih su najznačajniji imunoglobulini i albumini, dok se koncentracije faktora zgrušavanja sve više zamjenjuju rekombinantnim zbog poznatih rizika.

Ograničavajući čimbenik u liječenju lijekovima iz ljudske plazme je količina lijekova koji se mogu proizvesti, kako zbog ograničenog broja davatelja, tako i zbog visoke cijene tih lijekova. Rizik zaraze uzročnicima krvlju prenosivih bolesti osjetno je smanjen zbog primjene postupaka inaktivacije prije i tijekom procesa prerade krvi ili plazme i tijekom postupka

frakcionacije te je niži pri liječenju derivatima plazme nego u transfuzijskom liječenju krvnim pripravcima. Timski rad različitih profila stručnjaka na regulatornoj harmonizaciji među zemljama te racionalizacija opskrbe lijekovima iz ljudske plazme, značajne su mjere koje bi trebale doprinijeti osiguranju dovoljnih količina lijekova iz plazme u prolongiranom liječenju kroničnih autoimunih, metaboličkih, neuroloških, hematoloških i drugih rijetkih bolesti, koje se sve češće otkrivaju i u ranijoj životnoj dobi i zahtijevaju često cjeloživotnu terapiju. Iz navedenih razloga primjena lijekova iz ljudske plazme u svakodnevnoj kliničkoj terapiji u stalnom je porastu, osobito imunoglobulina, koji je glavni promotor naglog ukupnog porasta potrošnje lijekova iz plazme na svjetskoj razini, pa se sve više prikupljene ljudske plazme daje na daljnju preradu (frakcionaciju).

Radi ograničene ponude, a velike potražnje i iznimno skupe proizvodnje lijekova iz ljudske plazme, od strateške je važnosti za svaku zemlju i njezin zdravstveni sustav osigurati prikupljanje krvi i ljudske plazme za proizvodnju lijekova i krvnih pripravaka. Postojanje stalnog nerazmjera između količina plazme prikupljene dobrovoljnim davanjem krvi za potrebe transfuzijskog liječenja i potražnje za lijekovima iz ljudske plazme, razlog su da neke zemlje dodatno prikupljaju plazmu postupkom plazmafereze od dobrovoljnih neplaćenih ili plaćenih davatelja. Tim se načinom u svijetu prikuplja oko 50% ukupnih količina plazme za preradu u lijekove.

Poznato je da se potencijalno prisutni patogeni u krvi davatelja s jednog geografskog područja, razlikuju i po vrsti, ali i genotipski od onih s drugog geografskog područja (kontinenta). Prikupljena krv i plazma domicilne populacije dobrovoljnih davatelja, obzirom na sastav prirodnih antitijela u krvi/plazmi kao odgovor na prokuženost lokalno, prirodno, prisutnim patogenima, ima prednost u zaštiti lokalnog stanovništva pripravcima i lijekovima proizvedenim od plazme domicilnih davatelja, od onih porijeklom iz plazme davatelja iz drugih dijelova svijeta. Radi toga načelo samodostatnosti promiče i Svjetska zdravstvena organizacija, (u daljnjem tekstu: SZO) i Vijeće Europe te je isto propisano i člankom 110. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001., o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28. 11. 2001.), kako je posljednji put izmijenjena Direktivom 2012/26/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2012. o izmjeni Direktive 2001/83/EZ u pogledu farmakovigilancije (Tekst značajan za EGP) (SL L 299, 27.10.2012.). Države članice poduzimaju potrebne mjere za promicanje načela samodostatnosti EU u zadovoljenju potreba za ljudskom krvi i ljudskom plazmom te u tu svrhu potiču dobrovoljno, besplatno ili uz plaćanje davanje krvi i plazme i poduzimaju potrebne mjere za razvoj proizvodnje i uporabu lijekova iz ljudske plazme te o navedenim mjerama obavješćuju Europsku komisiju.

Mjere za ostvarenje samodostatnosti opskrbe krvlju i krvnim pripravcima te lijekovima iz ljudske plazme jako se razlikuju među državama Europske unije.

Države Europske unije s visokim BDP-om imaju veću potrošnju i proizvodnju lijekova iz ljudske plazme od država s nižim BDP-om, a krv i plazmu prikupljaju od domicilnih davatelja i od davatelja iz drugih država. Prikupljena plazma za frakcionaciju uglavnom je produkt prerade krvi u nacionalnim transfuzijskim centrima i kao takav ishodni biomaterijal za proizvodnju lijekova iz plazme prema Standardima i sustavu kvalitete propisanim od strane SZO¹⁰ te direktivama Europske unije i preporukama za transfuzijsku medicinu. Plazma se prerađuje u biološke lijekove uglavnom u velikim centrima za frakcionaciju u kojima je rad organiziran prema zahtjevima nacionalnih farmakopeja i dobre proizvođačke prakse („Good Manufacturing Practice: u daljnjem tekstu GMP), a veliki financijski troškovi i zahtjevi za većom ekonomičnošću iskorištenosti dragocjene krvi, uzrok su ujedinjenja manjih centara za frakcioniranje u veće^{1,3}.

Države članice Europske unije s nižim BDP-om u pravilu troše manje bioloških lijekova iz ljudske plazme.

Republika Hrvatska u ostvarivanju društvene skrbi za zdravlje svojih stanovnika na cijelom svojem području poduzima mjere radi osiguranja uvjeta za opskrbu stanovništva djelotvornim, kvalitetnim i neškodljivim krvnim pripravcima i lijekovima iz ljudske plazme, promicanjem načela samodostatnosti u opskrbi stanovništva putem dobrovoljnog i neplaćenog davalaštva te poduzimanjem drugih mjera propisanih zakonom na području transfuzijske medicine.

3. CILJEVI

Cilj ovog Plana je osigurati kontinuiranu opskrbu Republike Hrvatske lijekovima iz ljudske plazme porijeklom od domicilnih davatelja te time ostvariti načelo samodostatnosti. Za provedbu tog cilja potrebno je:

- osigurati preradu uskladištene plazme za frakcioniranje porijeklom od domicilnih davatelja
- definirati jasne odnose i nadležnosti prikupljanja plazme između transfuzijskih centara i Imunološkog zavoda
- omogućiti prikupljanje dovoljnih količina kvalitetne i sigurne plazme
- osigurati plasman na tržištu Republike Hrvatske za gotove lijekove dobivene iz plazme domicilnih davatelja
- ponovo pokrenuti proizvodnju lijekova iz ljudske plazme u Republici Hrvatskoj.

4. ZAKONODAVNI OKVIR

Na područje transfuzijske djelatnosti i opskrbe lijekovima iz ljudske plazme navodimo zakonodavni okvir koji se primjenjuje u Republici Hrvatskoj i Europskoj uniji vezano uz ovaj Plan:

- Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001., o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28. 11. 2001.), kako je posljednji put izmijenjena Direktivom 2012/26/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2012. o izmjeni Direktive 2001/83/EZ u pogledu farmakovigilancije (Tekst značajan za EGP) (SL L 299, 27.10.2012.)
- Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za prikupljanje, ispitivanje, preradu, čuvanje i promet ljudske krvi i krvnih sastojaka i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ (SL L 33, 8.2.2003.)
- Direktiva Komisije 2004/33/EZ od 22. ožujka 2004. o provedbi Direktive 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u odnosu na određene tehničke zahtjeve za krv i krvne sastojke (Tekst značajan za EGP) (SL L 91, 30.3.2004.), kako je posljednji put izmijenjena Direktivom Komisije 2014/110/EU od 17. prosinca 2014. o izmjeni Direktive 2004/33/EZ u pogledu kriterija za privremeno odbijanje davatelja alogeničnih doza krvi (Tekst značajan za EGP) (SL L 366, 20.12.2014.)
- Direktiva Komisije 2005/61/EZ od 30. rujna 2005. o provedbi Direktive 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u odnosu na zahtjeve sljedivosti i obavješćivanje o ozbiljnim štetnim reakcijama i događajima (Tekst značajan za EGP) (SL L 256, 1.10.2005.)
- Direktiva Komisije 2005/62/EZ od 30. rujna 2005. o provedbi Direktive 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u vezi sa standardima i specifikacijama Zajednice u odnosu na sustav kvalitete krvnih ustanova (Tekst značajan za EGP) (SL L 256,

1.10.2005.), kako je posljednji put izmijenjena Direktivom Komisije (EU) 2016/1214 od 25. srpnja 2016. o izmjeni Direktive 2005/62/EZ u pogledu standarda i specifikacija u odnosu na sustav kvalitete krvnih ustanova (Tekst značajan za EGP) (SL L 199, 26.7.2016.),

- Zakon o zdravstvenoj zaštiti („Narodne novine“, broj 100/18)
- Zakon o krvi i krvnim pripravcima („Narodne novine“, broj 79/06 i 124/11)
- Zakon o lijekovima („Narodne novine“, broj 76/13, 90/14 i 100/18) te podzakonski propisi kojima su navedene Direktive preuzete.

5. ANALIZA STANJA U REPUBLICI HRVATSKOJ I SVJETSKI TRENDOSI

5.1. Transfuzijska djelatnost

Sukladno Mreži javne zdravstvene službe („Narodne novine“, broj 101/12, 31/13, 113/15 i 20/18), koja obuhvaća i Mrežu transfuzijske djelatnosti za krv i krvne pripravke, u Republici Hrvatskoj djeluje:

- sedam (7) transfuzijskih centara u kojima se krv/plazma prikuplja, obrađuje i prerađuje – Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu (u daljnjem tekstu: HZTM), Klinički bolnički centar Osijek (u daljnjem tekstu: KBC Osijek), Klinički bolnički centar Rijeka (u daljnjem tekstu: KBC Rijeka), Klinički bolnički centar Split (u daljnjem tekstu: KBC Split), Opća bolnica Dubrovnik (u daljnjem tekstu: OB Dubrovnik), Opća bolnica Varaždin (u daljnjem tekstu: OB Varaždin) i Opća bolnica Zadar (u daljnjem tekstu: OB Zadar)
- pet (5) transfuzijskih centara u kojima se provodi serološko testiranje uzorka krvi davatelja na biljege na krvlju prenositelne bolesti - HZTM, KBC Osijek, KBC Rijeka, KBC Split i OB Dubrovnik
- jedan (1) transfuzijski centar u kojem se provodi centralizirano rutinsko probirno ID NAT testiranje i potvrdna testiranja uzoraka krvi/plazme dobrovoljnih davatelja krvi na zadane krvlju prenositelne patogene - HZTM.

Transfuzijski centri djeluju po zajedničkim standardnim postupcima i povezani su u zajednički nacionalni informacijski sustav e-Delphyn, koji od 2012. povezuje sve transfuzijske jedinice u Republici Hrvatskoj, a osiguralo ga je Ministarstvo zdravstva.

Temeljem Zakona o zdravstvenoj zaštiti za promidžbu davalaštva, planiranje potreba za lijekovima proizvedenim iz krvi i organizaciju akcija davanja krvi zaduženi su Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu i Hrvatski Crveni križ. U Republici Hrvatskoj prikupi se godišnje 42 doze krvi na 1.000 stanovnika, čime je zadovoljeno načelo samodostatnosti za krvne pripravke (koncentrati eritrocita, trombocita, svježe smrznuta plazma, itd.).

Posljednjih nekoliko godina strani prerađivači plazme proveli su nadzore u hrvatskim transfuzijskim centrima, radi uvrštenja naše plazme u njihovu regulatornu dokumentaciju (EU plazma Master File), kojom se dokazuje kvaliteta i sigurnost plazme za preradu.

5.2. Testiranje uzoraka krvi i davatelja

Svih sedam transfuzijskih centara provode rutinska imunohematološka testiranja, pet (5) transfuzijskih centara (HZTM, Osijek, Rijeka, Split, Dubrovnik) provode i serološka testiranja. Jedan centar (HZTM) centralizirano provodi probirna molekularna testiranja na pojedinačnim donacijama (ID NAT) multipleks testiranje, kojim je moguće istovremeno otkriti prisutnost biljega za viruse hepatitisa B i C i HIV-a, te prema epidemiološkim

izvješćima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo po potrebi i ostala testiranja (ID NAT WNV - virus Zapadnog Nila) za uzorke krvi davatelja.

Pojavnost biljega za krvlju prenosive zarazne bolesti u Republici Hrvatskoj je relativno niska u populaciji davatelja krvi (HBV 0,0065%, HCV 0,0020%, HIV 0,0015% i sifilis 0,003%), što dokazuje visok sigurnosni profil domaćih krvnih pripravaka.

5.3. Potrošnja lijekova iz ljudske plazme

Samodostatnost liječenja lijekovima iz plazme procjenjuju se prema volumenu plazme koji se šalje na frakcionaciju i po potrošnji imunoglobulina i albumina.

U Republici Hrvatskoj se u 2017. godini potrošilo oko 140 milijuna kn za bolničko i kućno liječenje⁸ lijekovima iz ljudske plazme, od čega oko 50 mil kn za imunoglobuline i oko 30 mil kn za albumine. Ostali iznos je utrošen za faktore zgrušavanja krvi (dvije trećine za FVIII) koji su uglavnom dobiveni rekombinantnom tehnologijom zbog poznatih prednosti (visoka čistoća, visoka koncentracija -aktivnost i velika sigurnost glede prijenosa uzročnika krvlju prenosivih bolesti).

Procjene sadašnjih godišnjih potreba pacijenata u Republici Hrvatskoj za derivatima plazme su oko 140 kg imunoglobulina i oko 1.400 kg albumina, a od faktora zgrušavanja (oko 6.000.000 IU faktora VIII, 1.400.000 IU faktora IX, 950.0000 IU PCC i 760.000 IU vWF) većina je rekombinantna pa ne mora biti analizirana u ovom Planu.

5.4. Prikupljanje ljudske plazme (plazmafereza)

Gotovo u svim zemljama Europe većina plazme za proizvodnju lijekova iz ljudske plazme dobivena je od dobrovoljnih davatelja u transfuzijskim ustanovama, koje provode akcije prikupljanja krvi u svojim centrima ili na terenskim akcijama. Zbog sve veće potrebe za lijekovima iz ljudske plazme u nekim zemljama (Njemačka, Austrija, Češka Republika, Mađarska), dozvoljeno je prikupljanje plazme i od manje sigurnih, plaćenih davatelja^{2,9}.

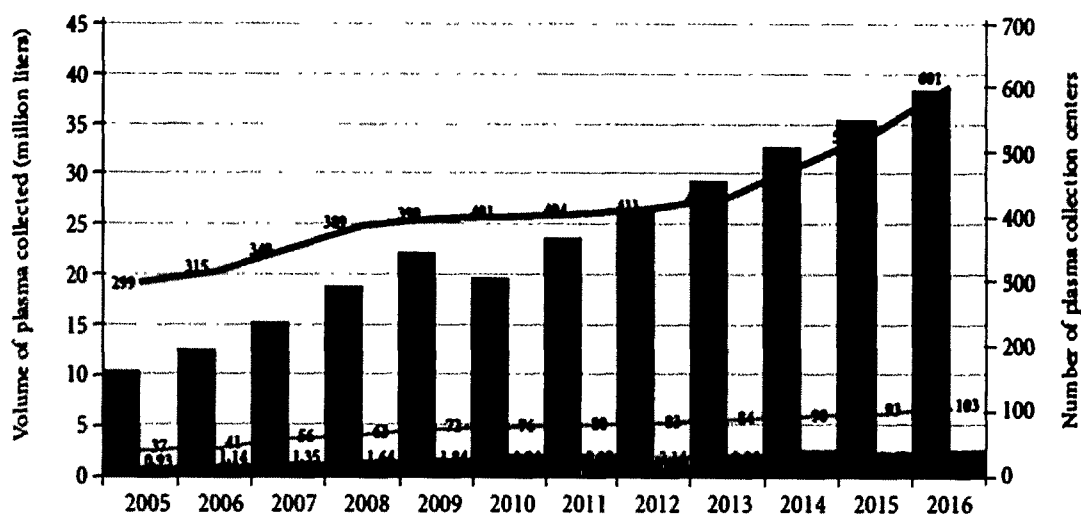
Oko 50% ljudske plazme u Europskoj uniji prikuplja se automatiziranom plazmaferezom, a način prikupljanja razlikuje se od zemlje do zemlje. Globalni je porast osnivanja plazmaferetskih centara, osobito zbog zamjetnog porasta potrošnje imunoglobulina na svjetskoj razini^{4,5}, a radi novih terapijskih indikacija za njihovu primjenu u raznim bolestima, poput Alzheimerove i drugih.

U državama Europske unije razlikuju se količine godišnje prikupljene i prerađene plazme: u Njemačkoj je to 31 litra na 1.000 stanovnika, Belgija, Švedska i Švicarska, šalju na frakcionaciju više od 20 litara plazme na 1.000 stanovnika i imaju svoje tvornice za preradu plazme, Slovenija šalje na preradu 10 litara plazme na 1.000 stanovnika, a slične količine imaju i Austrija, Francuska, Italija i Latvija⁶.

Sve je značajnija razlika između prikupljanja pune krvi i ljudske plazme, zbog kontinuiranog rasta potražnje lijekova iz plazme. Iz donirane pune krvi preradom se po davatelju dobije prosječno 250 ml plazme, što za prosjek od 4 dobrovoljna davanja daje 1 L plazme godišnje. S druge strane, donacijom plazme (plazmaferezom) prosječno se prikupi 600 mL po davatelju, što uslijed učestalosti doniranja od svaka dva tjedna daje oko 15 L plazme godišnje.

U Europskoj uniji uglavnom je dozvoljeno davanje ljudske plazme jedan puta tjedno, Njemačka je povećala granicu na 60 davanja godišnje uz praćenje svakog davatelja, a u Sjedinjenim Američkim Državama je dozvoljeno čak dva puta tjedno. Gotovo 90% ljudske plazme potrebne za proizvodnju dovoljne količine lijekova najvećim dijelom prikuplja se uz kompenzaciju nekih pogodnosti davateljima, a 73% količina ljudske plazme potječe iz Sjedinjenih Američkih Država¹ (prema Market Research Bureau).

USA vs. Europe (Collections & Collection Centers)



Source: PPTA data ■ USA Collections ■ Europe Collections — USA Centers — Europe Centers

¹Izvor: *Monographs of the Victor Grifols i Lucas Foundation, Ethics and plasma donation: an overview. Nº 47 (2018)*

U državama Europske unije različita je praksa prikupljanja ljudske plazme, ali je sve očitiije da je povećano prikupljanje ljudske plazme uz novčanu naknadu kao posljedicu izazvalo pad u dobrovoljnom davanju pune krvi, s posljedicom nedovoljne količine krvnih pripravaka za transfuzijsko liječenje, kao što je u Češkoj Republici i u Mađarskoj.

U Republici Hrvatskoj transfuzijski centri godišnje prikupe oko 200.000 doza pune krvi od čega se proizvede oko 50.000 litara plazme. Za transfuzijsko liječenje potroši se 57% ukupnih količina plazme, a za preradu (frakcionaciju) u lijekove iz ljudske plazme ostane oko 22.000 litara plazme odnosno 5 litara plazme na 1.000 stanovnika⁷, odnosno 43% prikupljene plazme.

Da bi neka zemlja ostvarila samodostatnost u prikupljanju plazme za proizvodnju lijekova iz ljudske plazme, optimalna godišnja količina prikupljene plazme za preradu trebala bi biti od 10 do 15 litara na 1.000 stanovnika. Slijedom toga, Republika Hrvatska bi trebala prikupiti oko 10 litara plazme na 1.000 stanovnika kako bi mogla ostvariti samodostatnost.

U niže navedenoj Tablici 1. je prikaz proizvodne iskorištenosti 1 litre ljudske plazme za frakcioniranje u Republici Hrvatskoj.

Tablica 1. Proizvodno iskorištenje 1 litre ljudske plazme za frakcioniranje u Republici Hrvatskoj

Proizvod	Iskorištenost 1 litre ljudske plazme	Godišnje potrebe Republike Hrvatske	Potrebna količina ljudske plazme za preradu u lijekove u Republici Hrvatskoj na godišnjoj razini
IVIG	4 g	140 kg	35.000 l
Albumin	27 g	1.400 kg	51.851 l
F VIII	180 IU	6.000.000 IU	33.333 l
F IX	220 IU	1.450.000 IU	6.591 l
PCC	300 IU	950.000 IU	3.167 l
Vwf	93 IU	760.000 IU	8.172 l

Uzimajući u obzir činjenicu da transfuzijski centri prikupe godišnje nešto više od 20.000 litara ljudske plazme odvojene iz pune krvi za daljnju preradu, razvidno je da Republika Hrvatska trenutačno nema dovoljne količine plazme za ostvarenje načela samodostatnosti za proizvodnju imunoglobulina i albumina. (vidi Tablicu 1.). Sukladno tome, trebalo bi ljudsku plazmu prikupljati i postupkom plazmafereze, ali jedino u transfuzijskim centrima i pod kontrolom transfuzijske službe kako se ne bi ugrozila opskrba pacijenata krvnim pripravcima, s obzirom da se ljudska plazma postupkom plazmafereze može davati češće od pune krvi.

Vezano uz postupak dobrovoljnog davanja krvi, u Republici Hrvatskoj se ne prima novčana naknada, ali dobrovoljni davatelji krvi imaju sljedeće pogodnosti:

- pravo na plaćeni dopust (1 slobodan dan) na dan dobrovoljnog davanja krvi, osim ako kolektivnim ugovorom, sporazumom sklopljenim između radničkog vijeća i poslodavca ili ugovorom o radu nije drukčije uređeno (članak 86. stavak 6. Zakona o radu („Narodne novine“, broj 93/14 i 127/17)). Ovo pravo je povoljnije riješeno pojedinim kolektivnim ugovorima, tako primjerice dobrovoljnim davateljima krvi pripada pravo na 2 dana plaćenog dopusta za svako davanje krvi do najviše 10 dana u kalendarskoj godini, temeljem članka 36. Kolektivnog ugovora za djelatnost zdravstva i zdravstvenog osiguranja („Narodne novine“, broj 29/18 i 35/19)
- dobrovoljni davatelji krvi osiguranici Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, i to muškarci s više od 35 davanja i žene s više od 25 davanja, ne plaćaju premiju dopunskog zdravstvenog osiguranja, a sredstva za plaćanje njihove premije osiguravaju se u državnom proračunu, sukladno članku 14.a Zakon o dobrovoljnom zdravstvenom osiguranju („Narodne novine“, broj 85/06, 150/08 i 71/10).

Navedenim pogodnostima nagrađuju se dobrovoljni davatelji krvi i one se ne mogu smatrati plaćenom naknadom, a slična je praksa i u pojedinim državama EU u kojima se davateljima daje naknada za utrošeno vrijeme i trud, čiji iznos ovisi o neposredno utrošenom vremenu i trudu ovisno o vrsti davanja te se također daju plaćeni slobodni dani, porezne olakšice i slično.

Iz navedenog proizlazi da je za ispunjavanje načela samodostatnosti i u Republici Hrvatskoj potrebno planirati i prikupljanje ljudske plazme postupkom plazmafereze unutar transfuzijskih

centara prije pokretanja proizvodnje lijekova iz ljudske plazme u Imunološkom zavodu u novoj tvornici, davanjem istovjetnih pogodnosti kao i dobrovoljnim davateljima krvi jer samo uz ovakav pristup osigurat će se dostatna opskrba punom krvi i ljudskom plazmom u dovoljnim količinama te izbjeći dovođenje u opasnost života pacijenata uslijed nemogućnosti transfuzijskog liječenja.

5.5. Proizvodnja lijekova iz ljudske plazme u Republici Hrvatskoj

U Republici Hrvatskoj se relativno rano počelo s frakcioniranjem i proizvodnjom lijekova iz ljudske plazme u Imunološkom zavodu, koji je bio prepoznat i na svjetskom tržištu, ali je od 90-tih godina prošlog stoljeća Imunološki zavod bitno zaostajao za drugim europskim proizvođačima, ponajviše zbog nedostatka novca i nedonošenja strateške odluke o obnovi zastarjele tehnologije, obzirom da nije mogao pratiti visoke troškove potrebne za rekonstrukciju proizvodnje kako bi zadovoljio sve veće zahtjeve dobre proizvođačke prakse (GMP-a) što je rezultiralo niskim kapacitetom proizvodnje i upitnom ekonomičnosti.

Do 2013. godine, kada je prestala proizvodnja, u Imunološkom zavodu godišnje se frakcioniralo oko 20.000 litara plazme prikupljene od dobrovoljnih davatelja krvi za proizvodnju albumina i standardnih imunoglobulina te oko 5.000 litara hiperimune plazme, koju je prikupljao Imunološki zavod plazmaferezom, a iz koje su se proizvodili specifični imunoglobulini (protiv tetanusa, bjesnoće, hepatitisa B i drugih). Imunološki zavod je proizvodio i hiperimuni serum za proizvodnju imunoglobulina za zaštitu RhD imuniziranih trudnica. Kako je Imunološki zavod proizvodio samo imunoglobuline (nespecifične i specifične) i albumine te liofilizirani krioprecipitat, koncentracije faktora koagulacije morali su se uvoziti i prije 2013. godine. Posljednjih pet godina Republika Hrvatska uvozi sve lijekove iz ljudske plazme zbog prestanka proizvodnje. Međutim, Imunološki zavod i nadalje prikuplja i skladišti plazmu prikupljenu od svih transfuzijskih centara u Republici Hrvatskoj, s kojima ima sklopljene Ugovore o isporuci ljudske plazme na godinu dana, pod istim komercijalnim uvjetima. Imunološki zavod šalje prikupljenu ljudsku plazmu na preradu odabranom frakcionatoru, koji ima ugovornu obvezu vratiti lijekove proizvedene iz isporučene ljudske plazme i plasirati ih na hrvatsko tržište (dalje u tekstu: A Model).

6. AKCIJSKI PLAN

Kako bi se ostvario cilj ovog Plana - osiguranje kontinuirane opskrbe Republike Hrvatske lijekovima iz ljudske plazme ostvarenjem načela samodostatnosti, potrebno je poduzeti slijedeće mjere:

6.1. Pokretanje prerade ljudske plazme u Republici Hrvatskoj

Radi osiguranja isplativosti izgradnje i rada novog proizvodnog pogona za preradu ljudske plazme hrvatskih davatelja, potrebno je osigurati dovoljne količine ljudske plazme za preradu. Iz razloga što Republika Hrvatska ima niz godina dugu tradiciju dobrovoljnog davalaštva krvi i opskrbu lijekovima proizvedenim iz krvi hrvatskih davatelja, potrebno je obnoviti proizvodnju lijekova iz ljudske plazme u Imunološkom zavodu. U cilju utvrđivanja uvjeta za početak proizvodnje lijekova iz ljudske plazme, Radna skupina Ministarstva zdravstva za procjenu tehnološkog stanja i potrebe ulaganja u Imunološki zavod donijela je 9. prosinca 2016. Zaključak da se na postojećoj lokaciji Imunološkog zavoda ne može obavljati cjelovita proizvodnja lijekova iz ljudske plazme nego samo prikupljanje i skladištenje plazme. Zbog toga je potrebno razmotriti projekt pokretanja prerade plazme na novoj lokaciji, u kontekstu

realizacije strateškog partnerstva Vlade Republike Hrvatske i Grada Zagreba za pokretanje proizvodnje u Imunološkom zavodu, koja je u tijeku.

Obzirom na ekonomičnost poslovnog projekta novog proizvodnog pogona za kojeg su potrebne određene količine plazme (više od 100.000 litara godišnje), potrebno je razmotriti opciju prerade plazme iz transfuzijskih centara zemlja u okruženju (Slovenija, Bosna i Hercegovina, Makedonija, Srbija, Crna Gora) za koje bi Imunološki zavod obavljao ugovornu frakcionaciju.

Do početka rada nove tvornice, moguća su dva modela opskrbe Republike Hrvatske lijekovima iz ljudske plazme hrvatskih davatelja, od kojih se već provodi A. Model i to do ostvarivanja preduvjeta za provođenje B. Modela, odnosno do ostvarenja konačnog cilja – izgradnje nove tvornice i ostvarenja proizvodnje lijekova iz ljudske plazme u Republici Hrvatskoj po pravilima dobre proizvođačke prakse.

A. MODEL

MJERE ZA PROVEDBU:

- Imunološki zavod prikuplja i skladišti ljudsku plazmu i šalje na preradu odabranom frakcionatoru
- frakcionator proizvodi lijekove iz ljudske plazme i ima obvezu vratiti ih (plasirati) na hrvatsko tržište
- frakcionator je nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz ljudske plazme u Republici Hrvatskoj te je odgovoran za njihovu prodaju i distribuciju, a Imunološki zavod nema dodatnih regulatornih zahtjeva ni dodatnih troškova
- hrvatskim građanima kontinuirano su dostupni lijekovi iz ljudske plazme hrvatskih davatelja u dovoljnim količinama.

NOSITELJ I ROK PROVEDBE: Imunološki zavod već provodi A. Model do ispunjavanja uvjeta za provedbu B. Modela.

B. MODEL

MJERE ZA PROVEDBU:

- izrada studije isplativost u Imunološkom zavodu, koja će obuhvatiti financijsku analizu troškova javnog natječaja i drugih mjera iz B. Modela u odnosu na cijenu koštanja i potrebnu količinu lijekova iz ljudske plazme u Republici Hrvatskoj.
- Imunološki zavod prikuplja i skladišti plazmu, raspisuje javni natječaj za odabir ugovornog proizvođača u postupku javne nabave i plaća uslugu prerade (frakcionacije) plazme najpovoljnijem ponuditelju
- prije objave natječaja Imunološki zavod mora imati osigurana sredstva u visini iznosa vrijednosti usluge ugovorne proizvodnje (frakcionacije) sukladno regulativi javne nabave ili ugovoriti plaćanje frakcioniranja kroz mogući „višak“ proizvoda
- frakcionator proizvodi gotove lijekove iz ljudske plazme, pakira ih u ambalažu Imunološkog zavoda (primarnu i/ili sekundarnu) i vraća Imunološkom zavodu
- Imunološki zavod je nositelj odobrenja za stavljanje lijekova iz ljudske plazme u promet i odgovoran je za njihovu prodaju i distribuciju na hrvatsko tržište
- Imunološki zavod mora ispuniti uvjete i pribaviti proizvodnu dozvolu u dijelu osiguranja i kontrole kvalitete za puštanja lijekova iz ljudske plazme u promet, koje proizvede ugovorni frakcionator, a za ispunjavanje uvjeta potrebno je i zapošljavanje novih stručnih visokoobrazovanih radnika na poslovima osiguranja i kontrole kvalitete te registracije i farmakovigilancije, uz primjenu klauzule 2 radnika za 1 radnika
- Imunološki zavod mora uskladiti registracijsku dokumentaciju s tehnološkim postupkom ugovornog frakcionatora (prijaviti drugo mjesto proizvodnje)

- Imunološki zavod će registrirati nove lijekove iz ljudske plazme (koncentrate faktora) te će se iz prikupljene plazme hrvatskih davatelja proizvesti još više različitih lijekova
- lijekovi iz ljudske plazme stavljaju se u promet pod brendom Imunološkog zavoda
- hrvatskim građanima kontinuirano su dostupni lijekovi iz ljudske plazme hrvatskih davatelja u dovoljnim količinama.

NOSITELJ I ROK PROVEDBE: Imunološki zavod, 6 mjeseci za izradu studije isplativosti, a provedba od 2020. godine

6.2. Reguliranje odnosa između transfuzijskih centara i Imunološkog zavoda

MJERE ZA PROVEDBU:

Imunološki zavod je centralno mjesto za skladištenje ljudske plazme prikupljene od svih hrvatskih transfuzijskih centara.

Kvaliteta prikupljene plazme mora biti sukladna propisima Europske farmakopeje (Ph Eur) i zahtjevima koje imaju frakcionatori plazme (Quality Assurance Agreement), što znači da transfuzijski centri provode sva potrebna imunohematološka, biokemijska, serološka i molekularna testiranja prije nego Imunološki zavod od njih preuzme plazmu.

Imunološki zavod će kontinuirano imati sklopljene Ugovore o isporuci plazme sa svim transfuzijskim centrima pod istim komercijalnim uvjetima, na osnovi stvarnih troškova prikupljanja i obrade plazme te količine aktivnih tvari (proteina) iz kojih se proizvode lijekovi. Imunološki zavod će kontinuirano imati sklopljene Ugovore o osiguranju kvalitete sa svim transfuzijskim centrima.

NOSITELJI PROVEDBE: HZTM, transfuzijski centri i Imunološki zavod

ROK: odmah i dalje trajno

6.3. Prikupljanje dovoljnih količina plazme

a) MJERE ZA PROVEDBU

Za ostvarenje načela samodostatnosti u Republici Hrvatskoj potrebno je prikupiti više od 50.000 litara plazme na godišnjoj razini za preradu, što je najmanje dvostruko više od današnjih raspoloživih količina. U tom cilju, potrebno je poduzeti sljedeće mjere:

- Imunološki zavod i transfuzijski centri će izraditi detaljan plan prikupljanja i dobrog gospodarenja prikupljenim količinama plazme dobivene iz pune krvi za frakcionaciju
- Imunološki zavod će biti mrežno povezan u nacionalni transfuzijski program e-Delphyn.
- uvođenje sintetske otopine kao zamjene za plazmu u proizvodnji koncentrata trombocita u transfuzijskim centrima povećat će količinu raspoložive plazme za frakcioniranje
- HZTM i stručna društva Hrvatskog liječničkog zbora obvezni su izraditi kliničke smjernice za racionalnu primjenu plazme u transfuzijskom liječenju te organizirati edukaciju svih zdravstvenih radnika
- transfuzijski centri će prihvaćati povećanje dobrovoljnog prikupljanja većih količina ljudske plazme za ostvarenje načela samodostatnosti,
- svakom davatelju krvi i ljudske plazme priznat će se istovjetne pogodnosti kako ne bi ugrozili dobrovoljno davanje pune krvi (slobodni dani, oslobođenje od plaćanja premije dopunskog zdravstvenog osiguranja i slično)
- u periodima viškova eritrocitnih krvnih pripravaka na zalihama transfuzijskih centara, transfuzijski centri će educirati davatelje o mogućnost davanja ljudske plazme i redovito provoditi edukacije građana o potrebi davanja krvi i ljudske plazme za očuvanje zdravlja hrvatskih građana.

NOSITELJI PROVEDBE: Ministarstvo zdravstva, HZTM i svi transfuzijski centri, Imunološki zavod

ROK: Uzevši u obzir prikupljene godišnje količine od 22.000 litara plazme za frakcionaciju u Imunološkom zavodu, kao i vrijeme potrebno za pokretanje proizvodnje u Imunološkom zavodu po predloženim modelima, potrebno je postupno povećanje prikupljene količina plazme za frakcionaciju:

2019. godine 30.000 litara plazme za frakcionaciju

2020. godine 40.000 litara plazme za frakcionaciju

2021. godine 50.000 litara plazme za frakcionaciju

2022. godine 50.000 litara plazme za frakcionaciju.

b) MJERE ZA PROVEDBU

Kako Imunološki zavod već pet godina ne proizvodi lijekove iz ljudske plazme, na hrvatsko tržište plasirali su se strani proizvođači.

U skladu s ovim Planom, hrvatske bolnice trebale bi prioritet potrošnje dati lijekovima iz plazme hrvatskih davatelja, u kojem cilju je potrebno poduzeti sljedeće mjere:

- provesti postupak centralizirane javne nabave za lijekove iz ljudske plazme i kao kriteriji odabira uključiti zadovoljavanje načela samodostatnosti
- ispuniti mjerila za stavljanje na listu Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje lijekova iz hrvatske ljudske plazme
- uskladiti plaćanje lijekova iz ljudske plazme (imunoglobulina i albumina) s načinom plaćanja krvi i krvnih pripravaka (izvan bolničkih limita).

NOSITELJI PROVEDBE: Ministarstvo zdravstva, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje i hrvatske bolnice

ROK: odmah i trajno

7. ZAKLJUČAK

Zbog prekida frakcioniranja plazme u Imunološkom zavodu i proizvodnje bioloških lijekova iz ljudske plazme, Republika Hrvatska uvozi skupe lijekove iz plazme u godišnjoj vrijednosti većoj od 100 milijuna kuna. Veliki terapijski i ekonomski značaj lijekova iz ljudske plazme, posebnosti s obzirom na njihovo biološko porijeklo, skupe i sofisticirane metode inaktivacije patogena, prerade, osiguranja i kontrole kvalitete, čimbenici su koji utječu na visoku cijenu tih lijekova. Njihova ograničena raspoloživost, porast potrošnje, povećanje broja bolesnika kojima su potrebni te produljenje očekivanog životnog vijeka ljudi, pred svaku državu stavljaju izazov rješavanja načela samodostatnosti. Iako je liječenje lijekovima iz ljudske plazme sigurnije nego ikad, zahtjevi za uvođenjem kontinuiranog unaprjeđenja sustava osiguranja, kontrole i upravljanja kvalitetom sve su veći.

Kod hrvatskih davatelja krvi niska je pojavnost većine biljega krvlju prenosivih zaraznih bolesti, pa je od velikog značaja kontinuirana opskrba hrvatskog tržišta kvalitetnim lijekovima iz ljudske plazme hrvatskih domicilnih dobrovoljnih davatelja te su ovim Nacionalnim planom predviđene mjere za cjelovito ostvarenje načela samodostatnosti u Republici Hrvatskoj.

Za povećanje standarda liječenja hrvatskih građana lijekovima iz ljudske plazme i budućnost nacionalne samodostatnosti tih lijekova, valja hitno poduzeti aktivnosti. To su dostizni ciljevi kojima valja težiti, osobito u globalno kriznim vremenima. U tom smislu trebalo bi što prije pokrenuti u Imunološkom zavodu projekt izgradnje regionalnog centra za preradu plazme, čime bi se osigurale dovoljne količine plazme za ekonomsku isplativost projekta, ali bi se i omogućilo ostvarenje načela kontinuirane samodostatnosti kako za Republiku Hrvatsku tako i države u okruženju (Slovenija, Bosna i Hercegovina, Makedonija, Crna Gora, Srbija i druge). Za svaku zemlju od velikog je značenja omogućiti liječenje što sigurnijim lijekovima, a to su lijekovi iz plazme domicilnih davatelja krvi i plazme. Za kvalitetu transfuzijskog liječenja i proizvodnju kvalitetnih lijekova iz ljudske plazme osnovno je i najvažnije unaprijediti broj

doniranja i kvalitetu plazma donacija, a to ujedno znači odgajati i obrazovati nove generacije mladih ljudi, motiviranih za kontinuiranu aktivnost dobrovoljnog davalaštva krvi i plazme u Republici Hrvatskoj.

Do realizacije projekt novog proizvodnog pogona za preradu plazme u Republici Hrvatskoj, od presudne je važnosti započeti predložene aktivnosti u Imunološkom zavodu i transfuzijskim centrima, koje će omogućiti realizaciju cilja ovoga Nacionalnog plana - osigurati kontinuiranu opskrbu Republike Hrvatske lijekovima iz ljudske plazme po načelu samodostatnosti.

8. IZVORI/LITERATURA:

1. Mario Eandi, Giorgio Gandini, Massimiliano Povero, Orietta Zaniolo, Lorenzo Pradelli, Giuseppe Aprili: Plasma for fractionation in a public setting: cost analysis from the perspective of the third-party payer *Blood Transfus* 2015;13:37-45 DOI 10.2450/20140066-14
2. Albert Farrugia, Joshua Penrod, Jan M. Bult: The Ethics of Paid Plasma Donation: A Plea for Patient Centeredness *HEC Forum*, DOI 10.1077/s10730-014-9253-5, published online: 19 September 2014
3. Giuliano Grazzini, Anna Ceccarelli, Deanna Calteri, Liviana Catalano, Gabriele Calizzani, Americo Cicchetti: Sustainability of public system for plasma collection, contract fractionation and plasma-derived medicinal product manufacturing, *Blood Transf* 2013; II Suppl 4: s138-47 DOI 10.2450/2013.020s
4. Matthew Hotchko: Global facts and figures: Trends in the 21st century, *International Plasma Protein Congress*, March 12-13, 2018, Budapest, Hungary
5. Jan M. Bult: The World Needs Plasma: Global perspective and dynamics: Views for potential solutions, *Plasma Protein Therapeutics Associations*, March 13, 2018, Budapest, Hungary
6. Damir Grgičević: Proizvodnja lijekova od plazme – derivati plazme, *Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi* (Medicinska naklada 2006)
7. Maja Strauss Patko, Tihomir Očić: Izvješće o rezultatima rada transfuzijske službe u 2016., *Transfuziološki vjesnik* (<http://hztm.hr/glasilo/58/izvjesce-o-rezultatima-rada.html>)
8. Potrošnja derivata plazme u RH 2015.-2018. bez kućnog liječenja (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje)
9. Monographs of the Víctor Grífols i Lucas Foundation, *Ethics and plasma donation: an overview*. N° 47 (2018)
10. WHO TRS 1004 - 2017. Annex 3 11. 01/2014:0853 Human plasma for fractionation 12. 01/2012:0918 Human normal immunoglobulin for intravenous administration 13. 01/2013:0255 corrected 8.0 Human albumin solution