

„Komisje bioetyczne a badania naukowe ludzkiego materiału
biologicznego – aspekty etyczne, prawne i praktyczne”
7 czerwca 2019 r.

Produkty lecznicze Terapii Zaawansowanych Wyjątek szpitalny

Dr hab.n.med. Dariusz Śladowski

Komitet Zaawansowanych Terapii

Europejska Agencja Leków

Zakład Transplantologii oraz Centralny Bank Tkanek

Warszawski Uniwersytet Medyczny



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



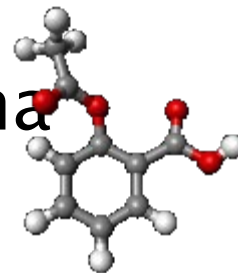
The contents of this presentation represent the view of this
presenter only, and do not represent the views and/or
policies of the EMA

- ▶ Definicje podstawowe
- ▶ Co to jest ATMP?
- ▶ Wyjątkowość ATMP
- ▶ Procedura Centralna
- ▶ Komórki macierzyste – zagrożenia dla pacjenta
- ▶ Wyjątek szpitalny

Zagadnienia poruszane w
wykładzie

Produkt leczniczy

- ▶ Częsteczka chemiczna



- ▶ Komórka



- ▶ Tkanka



- ▶ Kombinacja powyższych
- ▶ Produkt terapii genowej



Produkt leczniczy

- ▶ produktem leczniczym – jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości **zapobiegania lub leczenia chorób** występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu **postawienia diagnozy** lub w celu **przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji** organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne



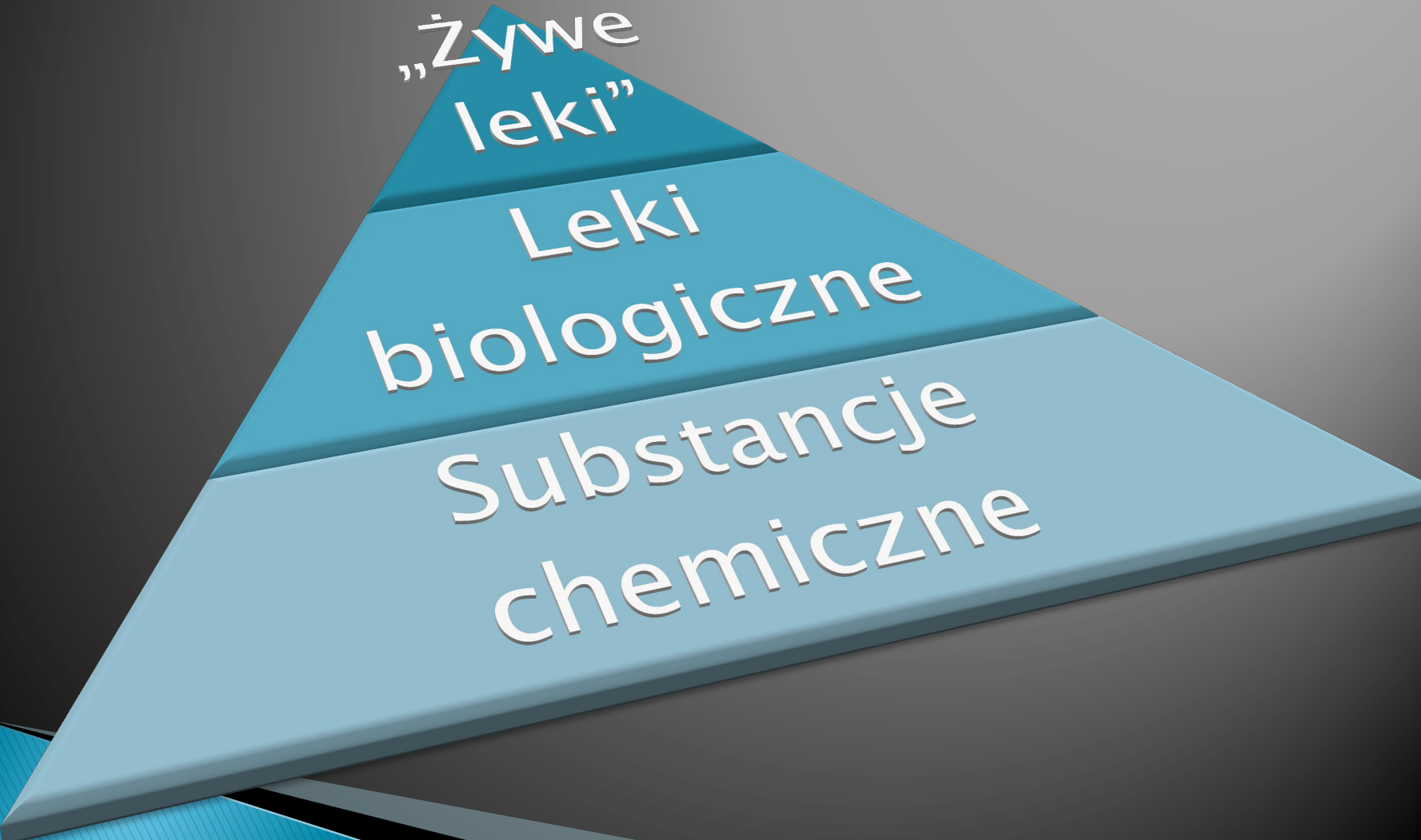
Przeszczepy
2004/23/EC

Farmaceutyki
2001/83/EC

ATMP

2001/83/EC
Farmaceutyki

Wyroby
Medyczne
93/42/EEC



„Żywe
leki”

Leki
biologiczne

Substancje
chemiczne

- ▶ Produkty somatycznej terapii komórkowej
- ▶ Produkty inżynierii tkankowej
- ▶ Produkty terapii genowej

*Produkty Lecznicze Terapii
Zaawansowanych (ATMP)*

ATMP charakteryzują
się niewspółmiernie
większym stopniem
skomplikowania w
stosunku do leków
chemicznych

- ▶ **W celu charakteryzacji i oznaczenia jakości wymagane są jednocześnie testy fizyko-chemiczne biologiczne jak i opis procesu wytwarzania**

Wymogi



**ROZPORZĄDZENIE (WE) NR
1394/2007 PARLAMENTU
EUROPEJSKIEGO I RADY
z dnia 13 listopada 2007 r.w sprawie
produktów leczniczych terapii
zaawansowanej**



Procedura Centralna



Europejska
Agencja Leków



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

Komisja Europejska

- Zapewnić bezpieczeństwo pacjentów
- Obronić pacjentów przed nieefektywnymi produktami
- Przyspieszyć rozwój i ułatwić dostęp pacjentów do nowych terapii



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- ▶ *Klasyfikacja*
- ▶ *Doradztwo naukowe*
- ▶ *Certyfikacja*
- ▶ *Ocena danych przedklinicznych, klinicznych*
- ▶ *Rekomendacja Komitetu Zaawansowanych Terapii Europejskiej Agencji Lek (CAT,EMA)*
- ▶ Decyzja Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (CHMP, EMA)

(MA) Komisja Europejska

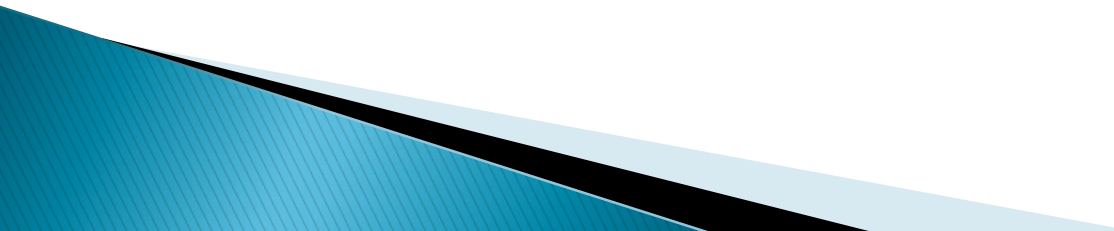
ATMP klasyfikacja

- Bezpłatna
- Uzyskanie klasyfikacji trwa 90 dni

**Wymagana przez GIF przed
udzieleniem zezwolenia na
wytwarzanie**



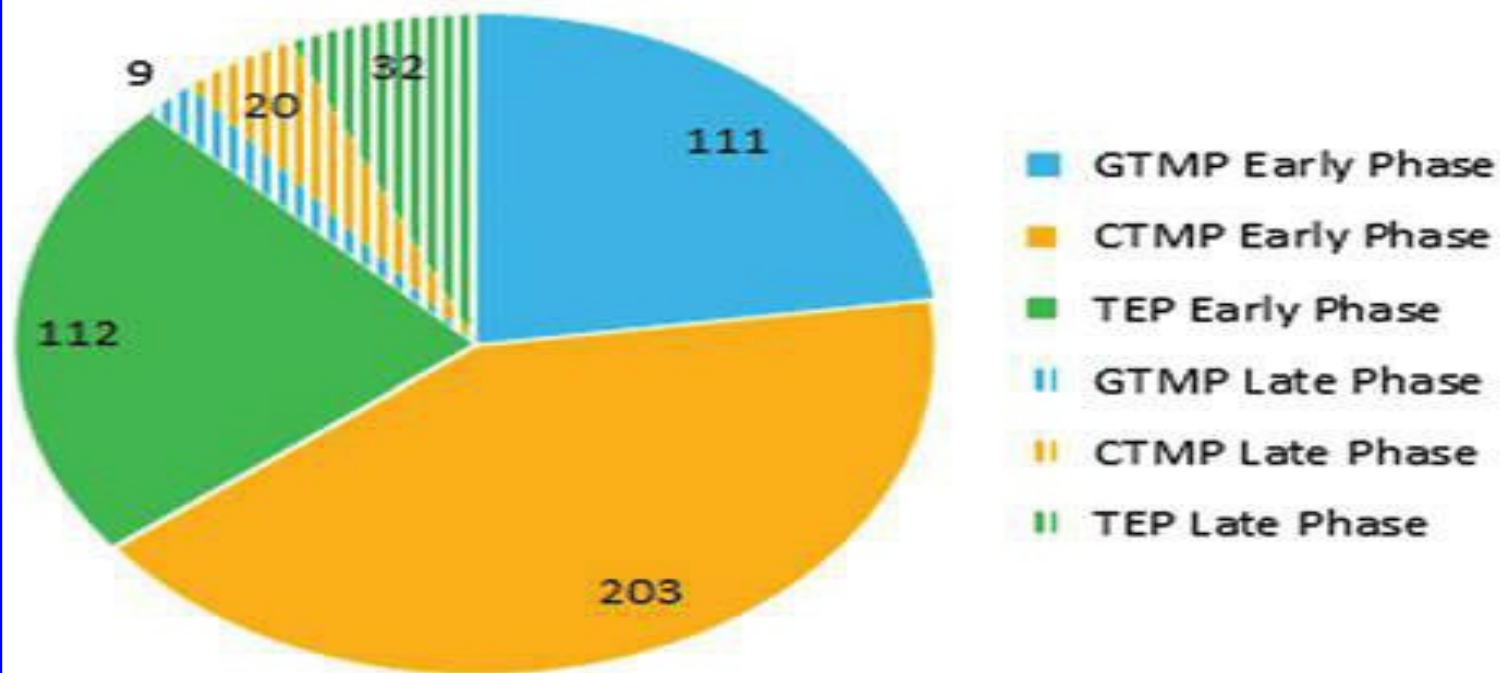
ATMP certyfikacja

- Tylko dla SMEs
 - Naukowa ocena CAT
 - dane jakościowe
 - dane z badań przedklinicznych
 - Procedura 90 dni
 - CAT raport + Certyfikat EMA
- 

- Chondrocelect – TEP – Comm Dec 5/10/09 / **MA withdrawn July 2016**
- **Glybera – GTMP – Comm Dec 25/10/12 / MA ended Oct 2017**
- MACI – TEP, combined ATMP – Comm Dec 27/6/13 / **MA not renewed (end MA 27/6/18)**
- Provenge – sCTMP – Comm Dec 6/9/13 / **MA withdrawn May 2015**
- Holoclar – TEP – Comm Dec 17/2/15
- **Imlygic – GTMP – Comm Dec 16/12/15**
- **Strimvelis – GTMP – Comm Dec 26/5/16**
- Zalmoxis – CTMP – Comm Dec 18/8/16
- Spherox – TEP – Comm Dec 10/7/17
- Alofisel – CTMP – Comm Dec. 23/3/18
- **Yescarta – GTMP – Comm Dec 23/8/18**
- **Kymriah – GTMP – Comm Dec 23/8/18**
- **LUXTURNA–GTMP**
- **Zynteglo–GTMP**

Zarejestrowane produkty ATMP

► Faza rozwoju



**UWAGA NA KOMÓRKI
MACIERZYSTE !!!**



ORIGINAL ARTICLE

BRIEF REPORT

Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD

Ajay E. Kuriyan, M.D., Thomas A. Albini, M.D., Justin H. Townsend, M.D., Marianeli Rodriguez, M.D., Ph.D., Hemang K. Pandya, M.D., Robert E. Leonard, II, M.D., M. Brandon Parrott, M.D., Ph.D., Philip J. Rosenfeld, M.D., Ph.D., Harry W. Flynn, Jr., M.D., and Jeffrey L. Goldberg, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2017; 376:1047-1053 | [March 16, 2017](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1609583

Share     

▶ 3 pacjentki zostały oślepięone (2017)

Poważne powikłania po podaniu
niezróżnicowanych komórek macierzystych



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

(Berkowitz AL at al.
„Glioproliferative Lesion of the
Spinal Cord as a Complication of
"Stem–Cell Tourism". N Engl J
Med. 2016 Jul 14;375(2):196–8),

**Poważne zdarzenie niepożądane po
zastosowaniu niezróżnicowanych
komórek macierzystych**

Komórki macierzyste miejsca krytyczne:

- Podanie do naczyniowe:(embolizm)
- Miejsca immunologicznie uprzywilejowane:
(tumorigenność)

- **Centralny układ nerwowy**

- **Oko**



Alofisel®

Leczenie złożonych przetok odbytu w chorobie Leśniowskiego–Crohna u pacjentów u których inne terapie nie przyniosły rezultatu (antybiotykoterapia, przeciwciała anty $\text{TNF}\alpha$)

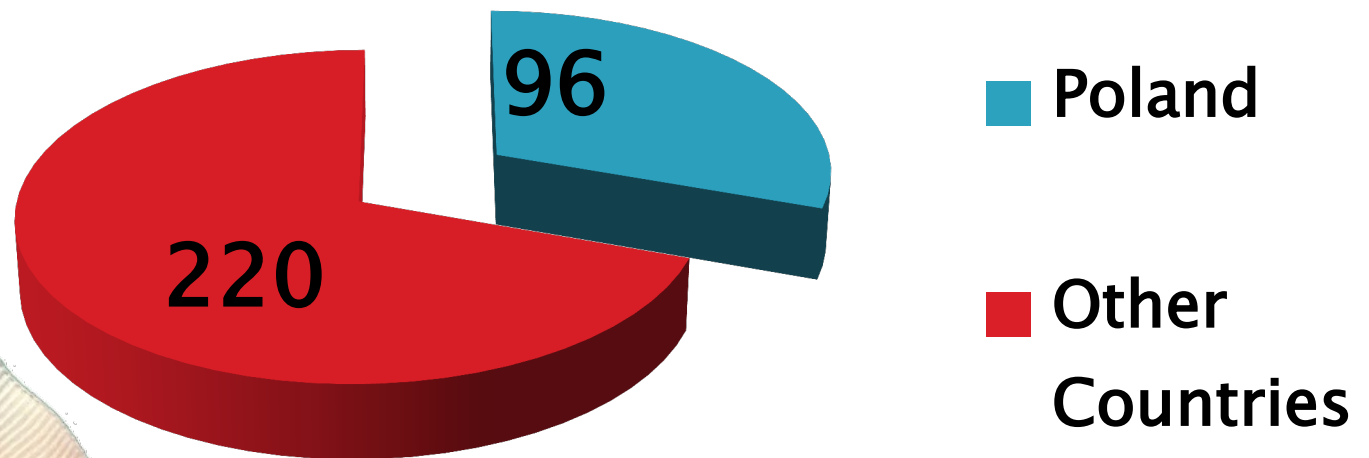
Jedyny zarejestrowany produkt wytwarzany na bazie komórek macierzystych MSC

Alofisel®

- ▶ Podawane do miejsca nie będącego immunologicznie uprzywilejowanym
- ▶ Potencjalne ryzyka związane z indukcją nowotworzenia niewielkie
- ▶ Podawany wraz ze standardowym leczeniem

CAT klasyfikacja

316 procedur



cje

Produkty Polskie

- ▶ Brak produktów w procedurze rejestracyjnej
- ▶ **Większość produktów oparta o zastosowanie komórek macierzystych**
- ▶ DOSTĘPNE GŁÓWNIE W RAMACH WYJATKU SZPITALNEGO



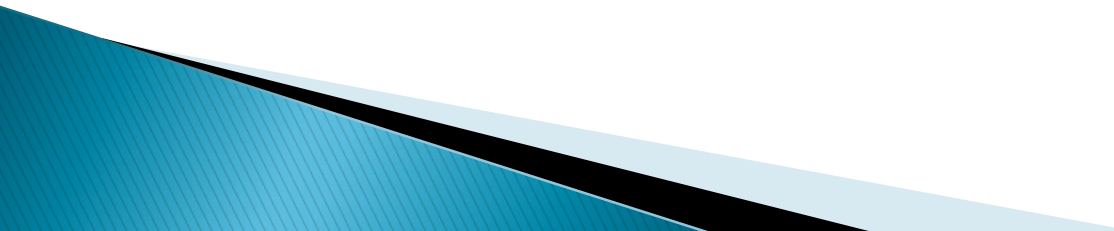


Wyjątek szpitalny podstawy prawne:

**ROZPORZĄDZENIE (WE) NR
1394/2007 PARLAMENTU
EUROPEJSKIEGO I RADY z dnia 13
listopada 2007 r.w sprawie
produktów leczniczych terapii
zaawansowanej i zmieniające
dyrektywę 2001/83/WE oraz
rozporządzenie (WE) nr
726/2004**

Wyjątek Szpitalny

Hospital exemption

- ▶ Przez ograniczony czas potrzebny do zebrania danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i efektywność produktu
 - ▶ W przypadku ograniczonej liczby pacjentów
 - ▶ Dla konkretnego pacjenta
 - ▶ Dane gromadzone w celu przygotowania dokumentacji rejestracyjnej
- 

Wyjątek Szpitalny

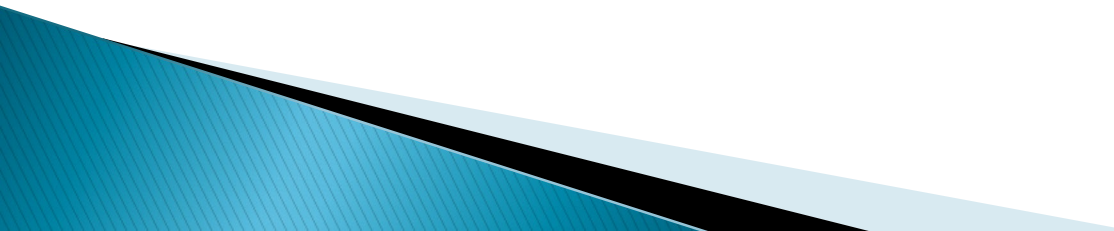
- ▶ **Wprowadzenie na rynek wyjątku szpitalnego**,
gdy w danym wskazaniu dostępny jest
produkt zarejestrowany jest

**niezgodnie z
prawem !!!**

- 
- ▶ Przygotowywany w sposób **niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości** i wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim **W szpitalu**, na wyłączną odpowiedzialność zawodową **praktykującego lekarza**, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na **produkt wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta.**

Artykuł 28

Dwa scenariusze HE

- 1) HE jako droga dla nowych terapii.
Wczesny etap rozwoju (dotyczy głównie ośrodków uniwersyteckich)
 - 2) HE dla produktów, które nie są kandydatami do rejestracji.
Produkowane w małych seriach, indywidualnie.
- 

Wyjątek szpitalny

- ▶ **HE ATMPs produkowane w szpitalu lub na uniwersytetach do zastosowania w danym państwie członkowskim.**



Artykuł 28

► Przygotowywany
zgodnie ze
szczegółowymi
normami jakości

Pozwolenie KCBTiK

Pozwolenie GIF

ATMP

- ▶ Oddawanie
- ▶ Pobieranie
- ▶ Testowanie
- ▶ Przetwarzanie
- ▶ Przechowywanie
- ▶ Dystrybucja

BANK Tkanek

**ROZPORZĄDZENIE
(WE) NR 1394/2007
Wytwórca ATMP**

UWAGA !!!

- ▶ **W Europie zabronione jest stosowanie komórek ludzkich jako produktu w kosmetologii !!!**

- ▶ Art. 45. Kto prowadzi działalność przewidzianą przepisami ustawy dla banku komórek i tkanek, bez wymaganego pozwolenia, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności **do 1 roku.**
- ▶ Art. 46. Kto, bez wymaganego pozwolenia, pobiera **komórkę, tkankę lub narząd** w celu ich **przeszczepienia albo je przeszczepia**, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności **do lat 3.**

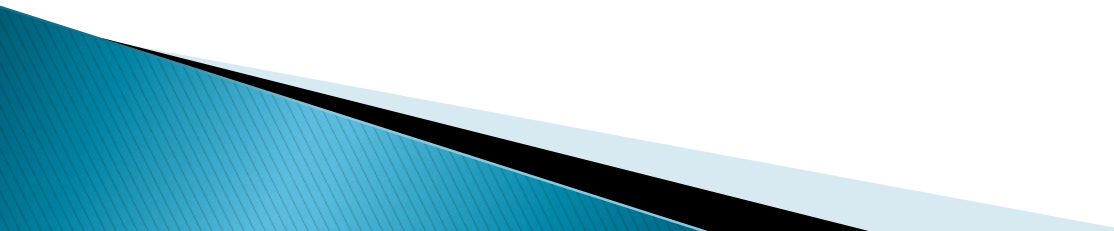
USTAWA z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów

Prawo Farmaceutyczne Art. 124)

- ▶ Kto **wprowadza do obrotu lub przechowuje w celu wprowadzenia do obrotu produkt leczniczy, nie posiadając pozwolenia** na dopuszczenie do obrotu, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do **lat 2**.

Prawo Farmaceutyczne Art. 126a.

326) **Kto bez wymaganego pozwolenia lub niezgodnie z przepisami rozdziału 2a prowadzi badanie kliniczne lub badanie kliniczne weterynaryjne produktu leczniczego, podlega grzywnie, karze ograniczenia wolności albo pozbawienia wolności do lat 2.**



Implikacje

- ▶ Konieczność posiadania Certyfikatu Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) przez producenta odnosi się nie tylko do wytwarzania zarejestrowanych Produktu Leczniczego Zaawansowanych Technologii, ale również do badań klinicznych nowych produktów.



Artykuł 28

► Wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim w szpitalu

Nie może być stosowany poza szpitalami !



Artykuł 28

► Przygotowywany i wykorzystywany na wyłączną odpowiedzialność zawodową praktykującego lekarza.

Za proces wytwarzania jest odpowiedzialny wytwórca



Artykuł 28

- ▶ Przygotowywany i wykorzystywany w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany na zamówienie **dla konkretnego pacjenta.**

Wyjatek szpitalny

Kluczowa informacja dla pacjenta

Produkt HE nie posiada autoryzacji rynkowej, czyli:

- ▶ **Nie udowodniono jego skuteczności**
- ▶ **Nie udowodniono jego bezpieczeństwa**

Wyjątek szpitalny

- ▶ Pacjent musi być wyczerpująco poinformowany o możliwych skutkach ubocznych terapii.
- ▶ Wytwórca musi posiadać certyfikat GMP
- ▶ **Odpowiedzialność prawną ponosi zlecający lekarz.**

Wyjątek szpitalny

Za co odpowiada LEKARZ?

- ▶ Za technologię izolacji komórek i ich przetwarzania
- ▶ Za prawidłowe, pełne poinformowanie pacjenta
- ▶ Za wszelkie powikłania wynikające z zastosowania ZLECONEGO PRODUKTU

PODSTAWY PRAWNE KOMISJE BIOETYCZNE JEST:

- Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. 97 nr 28 poz. 152 z późn. zm.)
- Ustawa o wyrobach medycznych z dnia 20 maja 2010 r. (Dz.U. 2010 nr 107 poz. 679 z późn. zm.)
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U.2001 nr 126 poz. 1381 z późn. zm.)
- Dyrektywa 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. 99 nr 47 poz. 480)
- Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz.U. 04 nr 101 poz. 1034 z późn. zm.)
- Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz.U. 05 nr 101 poz. 845)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz.U.12 poz. 489)
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz.U. 2012 nr ... poz. 491) - dot. produktów leczniczych
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz.U. 2010 nr 222 poz. 1453) - dot. wyrobów medycznych

PODSTAWY PRAWNE DO UWZGLEDNIENIA:

- ROZPORZĄDZENIE (WE) NR 1394/2007 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej
- Ustawa z dnia 23 marca 2017 r. o zmianie ustawy o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów

DOKUMENTY WYMAGANE W PRZYPADKU BADAŃ REALIZOWANYCH W RAMACH PRAC WŁASNYCH, ZADAŃ STATUTOWYCH

- 1) Podanie o wydanie opinii o projekcie eksperymentu medycznego
- 2) Program badania
- 3) Informacja dla Pacjenta
- 4) Formularz Świadomej Zgody Pacjenta

W przypadku ATMP HE

- **Klasyfikacja produktu (CAT)**
- **Lista imienna pacjentów**
- **Badania jakościowe produktu**
- **Wyniki badań przedklinicznych**
- **Zgoda Nadzoru Farmaceutycznego na wytwarzanie**
- **Ocena R/B dla procedury**

- W przypadkach wątpliwych wymagać od aplikanta klasyfikacji produktu najlepiej przez komitet zaawansowanych terapii
- Klasyfikacja jest procesem szybkim i bezpłatnym (wymagana przez GIF więc i tak jest niezbędna)

WYJĄTEK SZPITALNY KOMISJE
BIOETYCZNE

- Wyjątek Szpitalny na dla konkretnych pacjentów
Imię i nazwisko pacjenta
- W przypadku wielu zgód Np.: mniej niż 20-50 rocznie
- Bez tego ograniczenia, zgoda oznacza de facto prowadzenie produktu na rynek bez wymaganej rejestracji, co jest niezgodne z prawem

WYJĄTEK SZPITALNY KOMISJE
BIOETYCZNE

- **Wprowadzenie konieczności monitorowania pacjentów po zastosowaniu terapii**
- **Zwykle jest to od 5 do 15 lat**

WYJĄTEK SZPITALNY KOMISJE
BIOETYCZNE

WYJĄTEK SZPITALNY

Kluczowa informacja dla pacjenta

Produkt HE nie posiada autoryzacji rynkowej, czyli:

- **Nie udowodniono jego skuteczności**
- **Nie udowodniono jego bezpieczeństwa**

REKLAMA



zgodnie z ustawą:

- zabrania się reklamy produktów leczniczych (art. 56 ustawy) niedopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej,

WYJĄTEK SZPITALNY A USTAWA
FARMACEUTYCZNA

- **EKSPERYMENT
BIOMEDYCZNY**

- **Czy jest to etyczne aby
płacił pacjent?**

WYJĄTEK SZPITALNY KOMISJE
BIOETYCZNE

Take away message

- ▶ HE nie może być metodą unikania/zastępowania rejestracji centralnej
- ▶ **Pacjent musi mieć pełną świadomość zastosowania produktu leczniczego o nieudowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie.**

Tylko badania kliniczne mogą dowieść skuteczności i

Take away message

- ▶ Każdy produkt ATMP jest unikalny, **więc nie można się powoływać na „podobne”**
- ▶ Treapie z użyciem komórek macierzystych niosą ze sobą zagrożenia szczególnie w miejscach immunologicznie uprzywilejowanych
- ▶ Badania na ludziach muszą być poprzedzone badaniami przedklinicznymi

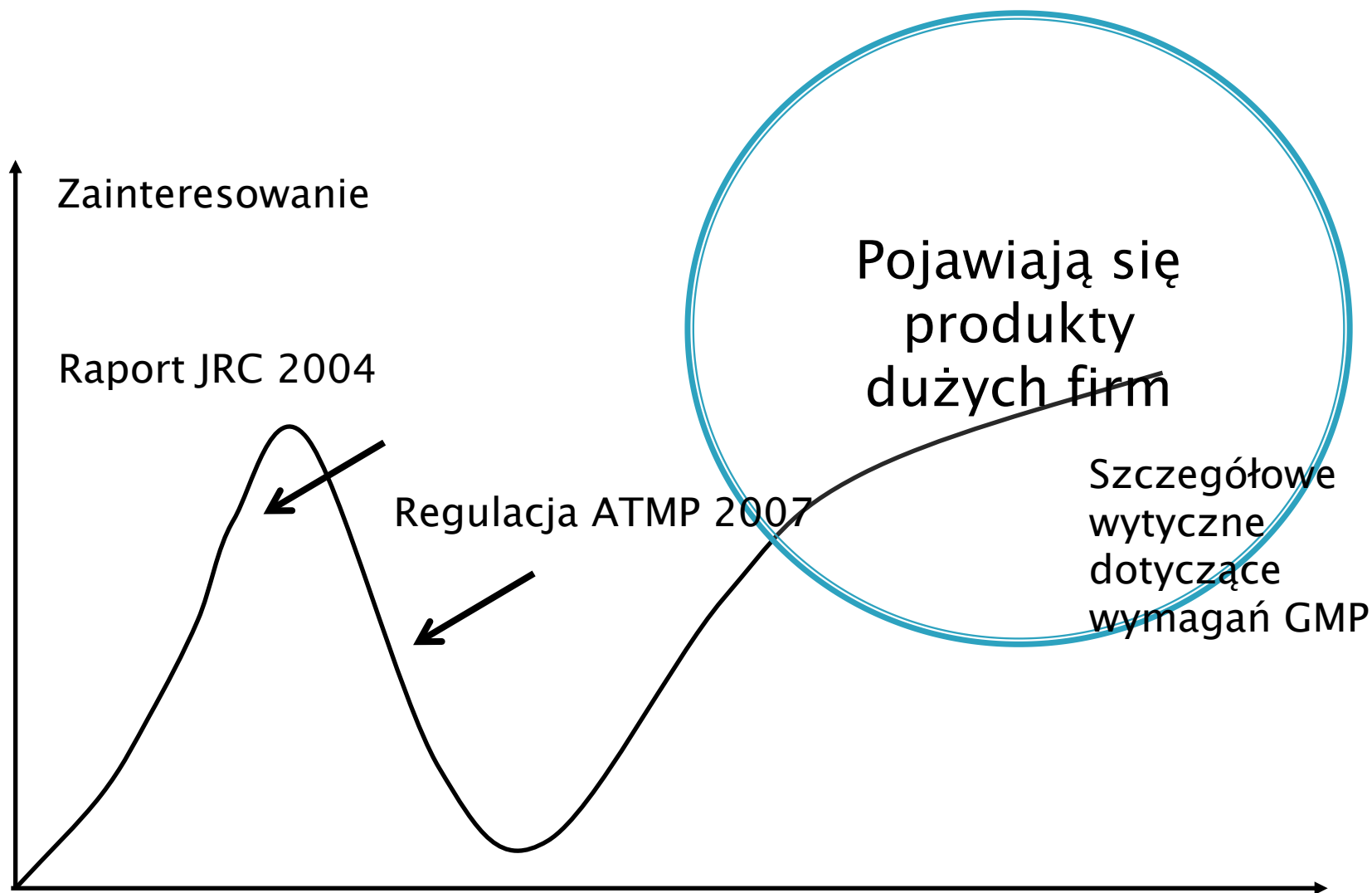
W zakresie ATMP wymagana jest współpraca pomiędzy

- ▶ Komisjami Bioetycznymi
- ▶ Urzędem Rejestracji Leków i Produktów Lekniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- ▶ Krajowym Centrum Bankowania Komórek i Tkanek
- ▶ Głównym inspektoratem farmaceutycznym
- ▶ Europejską Agencją Leków

Take away message

Take away message

**Wszystkie te instytucje
przy ocenie wniosków
powinny brać pod
uwagę naukowe i
prawne aspekty
wniosku**



Krzywa Gartnera

Dziękuję za
uwagę

