

Zalecania dla Komisji Bioetycznych

Wersja 28.03.2022

Terapie komórkowe i zastosowania komórek macierzystych stwarzają wyjątkową szansę opracowania innowacyjnych terapii i są nadzieją dla pacjentów cierpiących na nieuleczalne dotychczas choroby. Terapie komórkowe udowodniły swoją skuteczność w leczeniu ciężkich chorób krwi (białaczek, niedokrwistości, niedoborów odporności), pomagają ciężko oparzanym pacjentom lub osobom, które utraciły wzrok na skutek uszkodzenia nabłonka rogówki. W terapiach tych stosuje się komórki, których działanie w tych chorobach jest znane. Komórki te są odpowiednio dobrane do choroby i pacjenta. Dlatego komórki rąbkowe oka (czyli komórki macierzyste nabłonka rogówki) są w stanie zregenerować uszkodzony nabłonek rogówki, ale nie mogą być wykorzystane do leczenia ślepoty spowodowanej uszkodzeniem komórek siatkówki oka. Komórki działają wtedy, gdy ich zastosowanie nie rodzi ryzyka odrzucenia ich jako przeszczepu, czyli wtedy gdy są to komórki własne pacjenta, np. komórki macierzyste skóry pobrane z nieuszkodzonego obszaru ciała i użyte w laboratorium do namnożenia własnych komórek naskórka pacjenta (czyli gdy są to komórki autologiczne). W określonych sytuacjach możliwe jest zastosowanie przeszczepów od obcego dawcy (allogenicznego), ale musi być poprzedzone odpowiednią analizą podobieństwa genetycznego biorcy i dawcy i zastosowane wtedy, gdy taki przeszczep jest uzasadniony (np. w chorobach krwi), a spodziewane korzyści z podania obcych komórek, potwierdzone wieloletnimi badaniami przewyższają potencjalne ryzyko dla pacjenta.

Wiara we wszechmoc komórek macierzystych stała się jednak także sposobem na oferowanie zabiegów niepotwierdzonych, potencjalnie niebezpiecznych i często bardzo kosztownych. Przed tym ostrzegają odpowiedzialne towarzystwa naukowe (w Polsce, np. Polskie Towarzystwo Okulistyczne, Komitet Biotechnologii PAN) oraz instytucje regulujące. W szczególności zwracamy uwagę na stanowisko Komitetu Zaawansowanych Terapii Europejskiej Agencji Leków (CAT EMA) dostępne na stronie Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego^{1,7} oraz raport Rady Naukowej Europejskich Akademii Nauk i Akademii Medycznych (ESAC-FEAM), dostępny na stronie Polskiej Akademii Nauk^{2,3}. Pełniejsze informacje naukowe znaleźć można także w dostępnych w Internecie opracowaniach członków Zespołu^{4, 5,6}. Dodatkowo, do niniejszych zaleceń dołączono słowniczek pojęć związanych ze stosowaniem terapii komórkowych (Załącznik nr 1).

Zespół NRL, w trosce o zdrowie pacjentów oraz jakość badań medycznych i naukowych w Polsce przygotował informacje, które mamy nadzieję będą pomocne w podejmowaniu decyzji przez Komisję Bioetyczne. Zalecenia te w żaden sposób nie mogą być rozumiane jako próba ograniczania uzasadnionych, nieodpłatnych dla pacjentów badań klinicznych. Badań, które nawet w przypadku związanego z nim ryzykiem, stwarzać mogą szansę na opracowanie innowacyjnych terapii. Odnoszą się

one do sytuacji, w których pacjentom oferowane są odpłatnie niepotwierdzone terapie, szczególnie takie, w których wykorzystuje się jeden rodzaj komórek w wielu, bardzo różnych chorobach.

Niniejsze zalecenia mają służyć podnoszeniu jakości badań naukowych w zakresie wykorzystania komórek macierzystych i terapii komórkowych i przede wszystkim przyczynić się do oferowania pacjentom uzasadnionych terapii, chroniąc ich przed zabiegami nie mającymi uzasadnienia w świetle obecnej wiedzy naukowej, terapiami niepotwierdzonymi w rzetelnych badaniach i przed ponoszeniem kosztów, nieadekwatnych do korzyści sugerowanych w związku z oferowanymi zabiegami

W związku z tym sugerujemy:

1. Zasięganie przez Komisje Bioetyczne opinii niezależnych ekspertów posiadających wiedzę biologiczną, medyczną oraz doświadczenie w zakresie terapii komórkowych pozwalających na ocenę zasadności wniosków o przeprowadzenie eksperymentów leczniczych z wykorzystaniem HE-ATMP w określonych precyzyjnie wskazaniach;
2. Ze względu na eksperymentalny charakter terapii komórkowych zwrócenie szczególnej uwagi na wnioski dotyczące heterologicznego zastosowania komórek allogenicznych w licznych, nie związanych ze sobą chorobach. Należy podkreślić, że uznane zastosowania komórek odnoszą się do zastosowań homologicznych – komórki działają w tych narządach, z których zostały pobrane, a komórki powstałe z komórek macierzystych pełnią dobrze zdefiniowane funkcje. Szczególną uwagę i dogłębną ocenę ekspertów powinny zatem wymagać wnioski o wykorzystaniu allogenicznych komórek z krwi pępowinowej, sznura pępowinowego czy tłuszczu do leczenia chorób neurologicznych, mięśniowych, wzroku czy innych (np. COVID-19)
3. Zastosowanie allogenicznych komórek (od niespokrewnionego dawcy, bez przeprowadzenia odpowiednich badań dotyczących zgodności tkankowej) nie może się opierać na niewystarczających sugestiach o tolerancji immunologicznej takich komórek, opartych w znacznej mierze na testach *in vitro* i oczywiście nie odnoszących się do komórek podawanych konkretnemu pacjentowi.
4. Ze względu na eksperymentalny charakter terapii komórkowych ich wykorzystanie w ramach eksperymentu leczniczego powinno mieć ograniczony charakter, zgodne z rozumieniem eksperymentu leczniczego i wyjątku szpitalnego. Wydawanie zgody na wnioski planujące liczne podania komórek wielu pacjentom w bardzo długim okresie czasu nie znajduje uzasadnienia w świetle ustawy o zawodzie lekarza.
5. Szczególnej analizie powinny podlegać wnioski o odpłatne eksperymenty lecznicze z wykorzystaniem komórek określanych jako macierzyste.

6. Komisje bioetyczne powinny być świadome, że wydanie przez Główny Inspektorat Farmaceutyczny zgody na wytwarzanie produktu ATMP nie oznacza zgody na jego podawanie i nie jest równoznaczne z uznaniem zabiegów takimi komórkami za uprawnione terapie.
7. Pacjenci rozważający poddanie się zabiegowi z wykorzystaniem komórek macierzystych powinni otrzymywać pełną i rzetelną informację – dlatego niezwykle ważna jest ocena przez Komisje Bioetyczne informacji dla pacjentów, przygotowanych we wniosku do Komisji Bioetycznej, a także analiza informacji internetowych, jakie są adresowane do pacjentów, nieświadomych tych zagadnień. *Pacjent musi być wyczerpująco poinformowany o możliwych skutkach ubocznych terapii. Pacjent musi mieć pełną świadomość zastosowania produktu leczniczego o nieudowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie.*
8. W przypadku eksperymentów leczniczych niezwykle istotna jest rzetelna ocena efektów długoterminowych. *Należy przedstawić plan zbierania danych klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność terapii/ produktu.* Zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM) rzeczywiste informacje o skuteczności terapii mogą być uzyskane jedynie w ramach odpowiednio zaplanowanych badań, poddanych odpowiedniej analizie. *Szczególną ostrożność należy wykazać przy analizie wniosków o trwające długo eksperymenty lecznicze, oferowane dużym grupom pacjentów, na zasadzie komercyjnej.*

Jako załączniki do tej informacji służą dwa dokumenty:

- 1) załącznik 1 – opis zasad stosowania produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP) w ramach wyjątku/wyłączenia szpitalnego (HE) – czyli ATMP-HE
- 2) załącznik 2 – słowniczek najważniejszych terminów

Wybrane piśmiennictwo:

1. Ostrzeżenie EMA przed stosowaniem niepotwierdzonych terapii komórkowych - Główny Inspektorat Farmaceutyczny - Portal Gov.pl. Główny Inspektorat Farmaceutyczny <https://www.gov.pl/web/gif/ostrezenie-ema-przed-stosowaniem-niepotwierdzonych-terapii-komorkowych>
2. Akademe nauk ostrzegają przed „cudownymi” terapiami komórkami macierzystymi. <https://informacje.pan.pl/index.php/informacje/materialy-dla-prasy/3026-akademie-nauk-ostrezenia-przed-cudownymi-terapiami-komorkami-macierzystymi>
3. Światowe akademie o medycynie regeneracyjnej. <https://informacje.pan.pl/index.php/informacje/materialy-dla-prasy/3404-swiatowe-akademie-o-medycynie-regeneracyjnej>
4. Dulak, J. Komórki macierzyste: zastosowania, perspektywy, nieporozumienia. *NAUKA* 1/2020; 99-123. doi:10.24425/nauka.2020.132624 <http://www.nauka-pan.pl/index.php/nauka/article/view/847/878>
5. Dulak J. Komórki macierzyste i terapie komórkowe: rzeczywistość i ograniczenia. *Gazeta Lekarska*, nr 09/2021
6. Sarnowska A, Machaliński B, Radoszkiewicz K, Bużańska L. Fakty i kontrowersje związane z terapią komórkową w medycynie regeneracyjnej. *NAUKA* 4/2021. 67-92; DOI: 10.24425/nauka.2021.137643

Załącznik nr 1.

Opis zasad stosowania produktów leczniczych terapii zaawansowanej (ATMP) w ramach wyjątku/wylączenia szpitalnego (HE) – czyli ATMP-HE

1. W świetle przytoczonych powyżej informacji, Naczelna Izba Lekarska informuje, że żaden z wytwarzanych w Polsce produktów ATMP nie posiada autoryzacji rynkowej.
2. Produkty te nie posiadają potwierdzonej w recenzowanych badaniach klinicznych skuteczności, nieznane jest też ich bezpieczeństwo.
3. Lekarze stosujący niezarejestrowane produkty ATMP biorą na siebie pełną odpowiedzialność za skutki leczenia, zdrowie i życie pacjenta.
4. W przypadku takiego ich zastosowania (w ramach wyjątku szpitalnego) stosowane produkty muszą być wytwarzane w wytwórni posiadającej odpowiedni certyfikat GMP udzielony przez Główny Inspektorat Farmaceutyczny.
5. Zastosowanie komórek/tkanek o prawnym statusie produktów leczniczych terapii zaawansowanej wyjątku szpitalnego (HE-ATMP) wymaga przeprowadzenia medycznego eksperymentu leczniczego (MEL) w rozumieniu ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty;
6. Wytworzenie HE-ATMP musi mieć miejsce w wytwórni farmaceutycznej (WF) zlokalizowanej na terenie Polski;
7. WF musi posiadać zgodę Głównego Inspektora Farmaceutycznego na wytwarzanie określonego rodzaju HE-ATMP do określonego zastosowania. Zgoda ta jest jedynie dokumentem potwierdzającym, że WF spełnia wymogi Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) w zakresie przygotowywania ww. HE-ATMP. Zgoda ta nie jest zgodą na leczenie z wykorzystaniem HE-ATMP;
8. Za wytworzenie i zastosowanie HE-ATMP odpowiada (zawodowo, cywilnie, karnie) lekarz przeprowadzający MEL;
9. HE-ATMP jest przygotowywane przez WF na zlecenie lekarza przeprowadzającego MEL dla konkretnego pacjenta. Innymi słowy HE-ATMP nie może być przygotowany (wytworzony) przez WF zawczasu – HE-ATMP nie może być dostępny „off-the-shelf”;
10. Jedynym legalnym źródłem tkanek / komórek, z których w WF zostanie wytworzony HE-ATMP jest bank tkanek i komórek (BTiK). BTiK musi posiadać stosowne pozwolenie Ministra Zdrowia co najmniej na gromadzenie i dopuszczenie do obiegu określonego rodzaju tkanek / komórek, które po przekazaniu do WF staną się materiałem wyjściowym dla wytworzenia HE-ATMP;
11. BTiK gromadzi (przyjmuje) tkanki/komórki, które zostały albo pobrane od dawcy żywego albo pobrane od dawcy zmarłego albo pozyskane od dawcy żywego i następnie osoba odpowiedzialna w BTiK po sprawdzeniu spełnienia wymogów dopuszcza ww. tkanki / komórki do obiegu. Dopuszczone do obiegu tkanki/komórki są przekazywane do WF;

12. Pobranie tkanek / komórek od dawcy żywego musi być przeprowadzone w podmiocie leczniczym posiadającym stosowne pozwolenie Ministra Zdrowia. Pobranie to musi być częścią MEL, zarówno wówczas kiedy HE-ATMP będzie stosowane w układzie autologicznym (uczestnik MEL oddaje tkanki/komórki, które są przekazywane via BTiK do WF i otrzymuje HE-ATMP wytworzony z pobranych/pozyskanych od niego tkanek/komórek) jak i w układzie allogenicznym (uczestnik MEL otrzymuje HE-ATMP wytworzony z tkanek/komórek pobranych/pozyskanych od innej osoby (dawcy));
13. Pobranie tkanek / komórek od dawcy zmarłego nie wymaga posiadania oddzielnego pozwolenia Ministra Zdrowia i odbywa się na odpowiedzialność BTiK w ramach posiadanego przez ten podmiot pozwolenia. Ten rodzaj pobrania jest możliwy jeżeli kandydat na dawcę nie wyraził za życia sprzeciwu wobec pobrania tkanek / komórek;
14. Pozyskanie tkanek/komórek od dawcy żywego w celu wytworzenia HE-ATMP czyli zabezpieczenie tkanek/komórek rutynowo traktowanych jako odpad medyczny wymaga zgody dawcy lub jego przedstawiciela ustawowego i odbywa się na odpowiedzialność BTiK w ramach posiadanego przez ten podmiot pozwolenia;
15. W projekcie MEL dotyczącego wytworzenia i zastosowania HE-ATMP, w tym w informacji dla pacjenta, oprócz roli, obowiązków, odpowiedzialności lekarza przeprowadzającego MEL muszą być wyszczególnione zadania i odpowiedzialności poszczególnych podmiotów – ośrodka pobierającego tkanki/komórki od żywego dawcy (jeśli dotyczy), BTiK gromadzącego i dopuszczającego do obiegu ww. tkanki / komórki, WF wytwarzającej z ww. tkanek/komórek określony rodzaj HE-ATMP, ośrodka, w którym wytworzone HE będą zastosowane u pacjenta w ramach MEL;
16. Do projektu MEL muszą zostać dołączone potwierdzone kopie wszystkich stosownych pozwoleń, zgód. Powinny zostać również dołączone poświadczane kopie umów między poszczególnymi ośrodkami, w tym między ośrodkiem pobierającym a BTiK (jeśli w ramach MEL ma dojść do pobrania tkanek/komórek od żywego dawcy), między BTiK a WF oraz między WF a lekarzem przeprowadzającym MEL oraz szpitalem, w którym MEL będzie przeprowadzany;
17. Zastosowanie wytworzonego HE-ATMP u uczestnika MEL może mieć miejsce jedynie w ramach świadczeń szpitalnych;

Słownik/Wyjaśnienia pojęć podstawowych

MSC (Mesenchymal Stromal Cells) Mezenchymalne Komórki Zrębu

Komórki MSC często nazywane są nieprawidłowo komórkami macierzystymi.

Komórki MSC pozyskiwane z różnych tkanek różnią się morfologią oraz własnościami. Częstym błędem jest traktowanie tych komórek jako tożsamyh i ekstrapolacja wyników eksperymentów naukowych uzyskanych z zastosowaniem jednego typu MSC na wszystkie inne komórki pozyskiwane z innych tkanek. Przykładem są tu komórki z Galarety Whartona w zestawieniu z komórkami MSC izolowanymi z tkanki tłuszczowej, z krwi obwodowej lub krwi pępowinowej.

Zarejestrowany produkt leczniczy terapii zaawansowanej - ATMP

Produkt posiadający *Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego* udzielone w procedurze centralnej. W przypadku produktów leczniczych ATMP autoryzacji udzielić może jedynie Komisja Europejska po uzyskaniu pozytywnej opinii Europejskiej Agencji Leków.

Częstym błędem jest twierdzenie, że produkt jest zarejestrowany w przypadku, kiedy Główny Inspektor Farmaceutyczny udzielił zezwolenia na wytwarzanie lub import produktu leczniczego.

Badany produkt leczniczy terapii zaawansowanej – ATIMP (Advanced Therapy Investigational Medicinal Products)

Produkt stosowany w badaniach klinicznych na które pozwolenie wydane zostało przez organ kompetentny danego kraju (w Polsce jest to Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych).

Produkt leczniczy terapii zaawansowanej wyjątek szpitalnych – ATMP HE – (Advanced Therapy Medicinal Products – Hospital Exemption)

Produkt wytworzony w miejscu wytwarzania posiadającym zgodę na wytwarzanie produktów leczniczy terapii zaawansowanej wyjątków szpitalnych ATMP-HE, dla konkretnego pacjenta na zapotrzebowanie lekarza, stosującego dany produkt na swoją odpowiedzialność.

Zezwolenie na wytwarzanie lub import produktu leczniczego

Główny Inspektorat Farmaceutyczny wydaje *Zezwolenie na wytwarzanie lub import produktu leczniczego* wytwórcy/importerowi na:

- wytwarzanie produktu leczniczego zarejestrowanego w UE,
- wytwarzanie produktu leczniczego zarejestrowanego poza EU (wytwarzanie na eksport),
- wytwarzanie produktu na potrzeby badań klinicznych, na których prowadzenie została wydana zgoda przez organ kompetentny kraju EU,
- import zarejestrowanego produktu leczniczego spoza EU,
- import badanego produktu leczniczego spoza EU.

Ww. zezwolenie może być wydane po stwierdzeniu czy wytwórca/importer spełnia zapisy ustawy Prawo farmaceutyczne i wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Zgoda na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanej wyjątków szpitalnych ATMP-HE

Zgoda wydana na wytwarzanie produktów leczniczych terapii zaawansowanych wyjątków szpitalnych ATMP-HE wydawana jest po stwierdzeniu, że wnioskodawca spełnia wymagania ustawy Prawo farmaceutyczne i Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Uwagi:

Produkty lecznicze wytworzone w miejscu wytwarzania posiadającym jedynie zgodę na wytwarzanie ATMP-HE nie mogą być stosowane w badaniach klinicznych.

Nie jest również dozwolone wytwarzanie produktów leczniczych ATMP-HE w miejscach posiadających jedynie zezwolenie na import produktu leczniczego.

Potwierdzona efektywność terapii z zastosowaniem produktu leczniczego

Efektywność potwierdzona pozytywnymi wynikami kontrolowanych badań klinicznych zweryfikowanymi w procesie rejestracji produktu. Często pojęcie używane nieprawidłowo. Wyniki badań, nawet opublikowane w czasopiśmie recenzowanym nie uprawniają do przedstawiania pacjentom terapii jako terapii efektywnej i bezpiecznej.

Innym częstym błędem jest przedstawianie wybranych przypadków klinicznych, jako dowód potwierdzający efektywność i bezpieczeństwo terapii.

Zgoda Komisji Bioetycznej w przypadku stosowania ATMP

Dotyczy eksperymentu medycznego leczniczego lub medycznego badawczego z zastosowaniem:

- ATIMP wytworzonego w miejscu posiadającym zezwolenie GIF na wytwarzanie ATIMP
- ATMP-HE wytworzonego w miejscu posiadającym zgodę GIF na wytwarzanie ATMP-HE