

11-25-2020 14:26 Izabela Tyszkiewicz

Leżymy jeżeli BTiK otrzymuje pozytywną opinię KB - a tak jest w omawianych przypadkach

Marlena Pecyna: Pozytywna opinia Komisji Bioetycznej uzyskana na podstawie art. 29 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty nie zwalnia *a limine* z odpowiedzialności (za szkodę lub krzywdę) podmiotu przeprowadzającego eksperyment leczniczy. Komisja Bioetyczna wydaje opinię o projekcie eksperymentu, która stanowi podstawę prawną dopuszczalności jego przeprowadzenia. Nie jest to jednak warunek zwalniający z oceny dane działanie pod względem przesłanek eksperymentu leczniczego (definicyjnych) z art. 21 ust. 2 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, dopuszczalności jego przeprowadzenia na podstawie art. 22 ustawy oraz innych wymogów, o których stanowi ustawa (dochowania wszelkich obowiązków informacyjnych wobec uczestnika lub jego przedstawiciela ustawowego, uzyskania zgody uczestnika/przedstawiciela ustawowego/sądu opiekuńczego), zawarcia umowy obowiązkowego ubezpieczenia OC na rzecz uczestnika eksperymentu lub osoby, której eksperyment może dotknąć bezpośrednio itd. Zakres opinii KB odwołuje się do projektu eksperymentu, a nie do jego rzeczywistego przeprowadzenia (wszelkich okoliczności podmiotowych i przedmiotowych z tym związanych). Opinia KB jest skierowana do podmiotu przeprowadzającego eksperyment, ale nie do uczestnika eksperymentu, który może dochodzić odpowiedzialności od tegoż podmiotu na podstawie prawa cywilnego. Nie jest także wykluczona odpowiedzialność karna w razie spełnienia przesłanek odpowiednich znamion typów czynów zabronionych określonych w ustawie o zawodach lekarza i lekarza dentysty, czy kodeksie karnym.

11-25-2020 14:26 Izabela Tyszkiewicz

To oczywiście nie BTiK występuje o taką opinię, tylko lekarz - BTiK sprawdza przy wydaniu tkanek/komórek. jest pozytywna opinia KB to BTiK nie może nie wydać tkanek/komórek

11-25-2020 14:28 Marek Ussowicz

A jednostki leczące mają zezwolenie na przeszczepianie?

11-25-2020 14:28 Izabela Tyszkiewicz

jeżeli to HE-ATMP to nie ma potrzeby posiadania pozwolenia MZ, bo zastosowanie HE_ATMP, jest pod prawem farmaceutycznym

Marlena Pecyna: Na podstawie art. 38a ustawy Prawo farmaceutyczne podjęcie wytwarzania ATMP-HE następuje na podstawie zgody w formie decyzji administracyjnej wydanej przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Zgodnie z art. 3 ust. 4 pkt 7) ATMP-HE są dopuszczone do obrotu bez konieczności uzyskania pozwolenia Prezesa Urzędu Produktów Leczniczych. GIF wydaje zgodę na wytworzenie tego produktu, ale nie na zakres jego zastosowania. Należy zwrócić uwagę na niewłaściwą praktykę odstępowania przez GIF od uzasadnienia decyzji w sytuacji wydawania decyzji pozytywnej, bowiem brak jest uzasadnienia okoliczności faktycznych oraz prawnych, na których ta decyzja została oparta, co ma znaczenie także z perspektywy pacjenta, wobec którego ATMP – HE ma być zastosowany. Zgoda na wytworzenie ATMP – HE nie skutkuje określeniem nieograniczonego zakresu jego zastosowania, wbrew definicji ATMP – HE (zob. niżej). Zastosowanie wykraczające poza określenie samego pojęcia ATMP-HE jest praktyką polegającą na obejściu procedury dopuszczenia do

obrotu produktów leczniczych. Ponadto Zgoda GIF na wytworzenie ATMP – HE nie wyłącza odpowiedzialności podmiotu go stosującego za szkodę lub krzywdę powstałą w związku z jego bezprawnym zastosowaniem.

11-25-2020 11:40 Dominika Nowis

Historia o rzekomych komórkach macierzystych indukowanych obniżeniem pH dotyczyła nie Yamanaki, ale Yoshiki Sasai z Riken.

Uwaga (JD): tak, słuszna uwaga, Shinya Yamanaka z Kyoto, laureat Nagrody Nobla za opracowanie iPSC nie był w żadnym stopniu zaangażowany w tę aferę. Ponadto Haruko Obokata, pierwsza autorka tych wycofanych publikacji pracowała w laboratorium Charlesa Vacanti z Harvard Medical School, i odpowiedzialność za aferę nie może być ograniczona tylko do Japonii. Samobójstwo popełnił Yoshiki Sasai z Riken Center for Developmental Biology w Kobe.

Uwaga (DS.): Przytoczona historia miała ukazać jak rozbudzone nadzieje mogą prowadzić do kłopotów w najbardziej renomowanych laboratoriach świata. Haruko Obokata nie pracowała bezpośrednio z Profesorem Yamanaką, jednak jej publikacje powstały na fali optymizmu po odkryciu indukowanych komórek macierzystych i w wyniku olbrzymich funduszy, jakie pojawiły się na badania komórek macierzystych. Profesor Yamanaka, choć nie był bezpośrednio zamieszany w skandal, czuł się osobiście zażenowany całą sytuacją. 28 kwietnia 2014 r. przeprosił w imieniu całego środowiska naukowego zajmującego się komórkami macierzystymi za coś, co opisał jako „kiepskie prowadzenie dokumentacji w instytucjach naukowych”.

11-25-2020 11:44 Kvetoslava Burda

Jak można regulować zabiegi w ramach medycyny estetycznej? Czy ja te obowiązują te same reguły?

Odpowiedź (JD): zgodnie ze stanowiskiem EASAC-FEAM zastosowanie komórek macierzystych w medycynie regeneracyjnej nie ma uzasadnienia na obecnym etapie wiedzy. Na to pytanie obszerniejsza odpowiedź była także udzielona w trakcie webinarium.

Odpowiedź (DSL): Zgodnie z prawem UE, kosmetyki nie mogą zawierać składników pochodzących z ciała ludzkiego.

11-25-2020 11:48 Katarzyna Krawczyk

Pytanie do Pana Prof. Dulaka: Jakie jest Pana stanowisko w sprawie przechowywania komórek krwi pępowinowej?

Odpowiedź: na to pytanie udzielił w zasadzie odpowiedzi prof. Marek Ussowicz podczas swojego wykładu. Podzielał opinię, że bankowanie krwi pępowinowej dla użycia u tego samego dziecka (którego krew pępowinową zabezpieczono) nie ma uzasadnienia, gdyż jak wskazują badania w krwi pępowinowej mogą się już znajdować komórki białaczkowe, co wyklucza jej zastosowanie w przypadku rozwoju choroby u tego dziecka. Ponadto ilość krwi pępowinowej jest mała, i w przypadku konieczności przeszczepu u starszych dzieci i tak potrzeba jej więcej, aniżeli pochodzi z jednego pobrania. Zasadne wskazanie to wymienione przez prof. Ussowicza zastosowania krwi pępowinowej u rodzeństwa dawcy w przypadku ciężkiej genetycznej choroby takiego dziecka. Wykorzystanie krwi

pępowinowej z banków komercyjnych jest na bardzo niskim poziomie, o czym była mowa w wykładzie. Więcej informacji o zasadności i wątpliwościach dot. prywatnych banków krwi pępowinowej w publikacjach: Marcon AR et al., Regen Med. 2020 Jan;15(1):1228-1237. doi: 10.2217/rme-2019-0149. Epub 2020 Feb 26.; Murdoch B et al., BMC Med Ethics. 2020 Jul 1;21(1):52. doi: 10.1186/s12910-020-00494-2.

11-25-2020 11:48 Iwona Wertel

Czym różnią się "pozytywne komórki macierzyste" wykorzystywane w leczeniu określonych schorzeń od komórek macierzystych nowotworów, np. wykrywanych w raku jajnika? Jakie markery mogą być użyteczne w wykryciu komórek macierzystych nowotworu?

Odpowiedź (JD): na to pytanie była udzielona odpowiedź w trakcie webinarium. Nowotworowe komórki macierzyste nie są w obszarze zainteresowań medycyny regeneracyjnej, to inne zagadnienie, nie zajmował się tym także raport EASAC-FEAM.

11-25-2020 11:50 Kvetoslava Burda

Jak wygląda sytuacja ubezpieczeń dla szpitali, które prowadzi niesprawdzone terapie?

Odpowiedź: pacjenci powinni mieć zapewnioną możliwość ubezpieczenia

11-25-2020 11:52 Marcin Jóźwik

Chorzy mogą mylnie pomyśleć, że Rząd rekomenduje takie "terapię".

Odpowiedź (DSL): Niestety tak może być. Pojęcie „zgody na wytwarzanie” jest często mylone z „dopuszczeniem do obrotu rynkowego”.

11-25-2020 11:55 Małgorzata Kus-Liśkiewicz

Główna konkluzja, która nasuwa mi się po wysłuchaniu prelegentów, to w zasadzie świadomość, że absolutnie brakuje odpowiednich i zunifikowanych procedur, zezwalających na używanie komórek macierzystych. Takich, do których zobligowane powinny być wszystkie podmioty stosujące takie terapie. Podobna sytuacja ma (i w przyszłości będzie miała) miejsce również w stosowaniu nanomateriałów, ze względu na ich ogromny potencjał. W związku z tym, czy istnieje jakaś "siła", która narzuciłaby wszystkim "wytwórcom" te same reguły gry, przy wprowadzaniu na rynek określonego produktu.

Marlena Pecyna: Regulacja ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, prawo unijne, przewidują określony zarys procedur, zakres dopuszczalności określonych produktów leczniczych, ich wytwarzania oraz stosowania. Normy ustawowe nie są wolne od wątpliwości interpretacyjnych. Jednakże one są i obowiązują. Ja upatruję głównego problemu w braku stosowania tych norm albo ich obchodzeniu, braku należytej kontroli ze strony organów państwowych. Chodzi w tym o Komisje Bioetyczne, które zostały ustawowo wyposażone w fundamentalny instrument hamujący możliwość stosowania „terapii” niespełniających wymogów eksperymentu leczniczego (m.in. ze względu na brak uzasadnienia w aktualnym stanie wiedzy), czyli negatywną opinię w sprawie projektu eksperymentu medycznego. Skład Komisji oraz procedura ich działania powinny zostać zorganizowane w wyżej wymienionym celu. W braku należytego ukształtowania powyższego dochodzi do przypadków nadużyć, w których poszkodowanymi lub pokrzywdzonymi są pacjenci lub ich rodziny, na których przerzuca się ryzyko indywidualnego dochodzenia roszczeń o odszkodowanie lub zadośćuczynienie, co jest zarówno kosztowne, jak i długotrwałe.

11-25-2020 12:08 Marcin Jóźwik

@Dariusz Śladowski: czy w obecnym stanie wiedzy, nie powinno być tak, że osoby na eksponowanych stanowiskach rządowych, jak np. ministrowie i wiceministrowie powinni powstrzymać się od uczestniczenia w procederze odpłatnego podawania niesprawdzonych /nieskutecznych terapii do czasu pełnego potwierdzenia ich leczniczego działania? Czy uczestnicząc w podawaniu preparatów z wyjątkiem szpitalnym na wielką skalę nie wprowadzają pacjentów i społeczeństwa w błąd, że taka niesprawdzona "terapia" jest skuteczna?

Dariusz Śladowski: Zgadzam się z Panem w stu procentach. Zgodnie z Prawem Farmaceutycznym zakazana jest wszelka reklama produktów leczniczych. Jedyną drogą do wykazania bezpieczeństwa i efektywności produktów leczniczych są kontrolowane badania kliniczne.

11-25-2020 12:14 Dawid Wnuk

Ja mam pytanie związane z pytaniem Pani Prof. Burdy. Zgodnie z Unijnymi regulacjami stosowanie terapii komórkowych w kosmetologii jest zakazane, jednak ten biznes ciągle kwitnie, również w Polsce. Wykorzystywane są ludzkie mezenchymalne komórki macierzyste z tłuszczu oraz z krwi obwodowej, a także zwierzęce komórki izolowane z m.in. z poroża jelenia. Dlaczego te „terapię” są jawnie stosowane i nikt się nie przejmuje tym, że jest łamane prawo?

Marlena Pecyna: Moja odpowiedź – jak wyżej: normy obowiązujące nie są stosowane należycie z pełnymi skutkami prawnymi. To jest także problem świadomości stanu prawnego. Pacjent często nie wie, że zawiera umowę o wykonanie usługi medycznej (świadczenia), która jest niedopuszczalna, jest wprowadzany w błąd. Jednocześnie podmiot świadczący usługę wyłącza odpowiedzialność za jej pozytywny (a często także negatywny) skutek. Pacjent nie ma świadomości jakie środki ochrony prawnej mu przysługują w danym przypadku.

11-25-2020 12:14 Jan Pachocki

Podczas wykładu pojawił się temat stosowania wyjątku szpitalnego. czy mogą Państwo przybliżyć tę regulację oraz wymogi prawne, które warunkują zastosowanie zarówno od strony wytwórcy, jak i lekarza podającego produkt w trybie eksperymentu leczniczego. Wydaje się to kluczowe dla edukacji panelistów, aby odróżnić leczenie eksperymentalne z art. 23 (1. Eksperyment medyczny przeprowadzany na ludziach może być eksperymentem leczniczym lub badawczym. 2. Eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca), który podlega wymogom prawnym od terapii niepotwierdzonych - tak jak wskazywana jest tutaj jako przykład medycyna estetyczna

Marlena Pecyna:

Definicja: ATMP- HE – definicja zgodnie z art. 28 (dokonujący zmian w dyrektywie 2001/83/WE przez dodanie pkt. 7 do art. 3) (stanowiącego o wyłączeniach z zakresu zastosowania tej dyrektywy)

- produkt leczniczy terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 a) rozporządzenia 1394/2007, który jest 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. Wytwarzanie tych produktów jest zatwierdzane przez właściwy organ państwa członkowskiego. (...).

* definicja ATMP – HE z art. 2 pkt 33b) ustawy Prawo farmaceutyczne: odesłanie do rozporządzenia 1394/2007 w zakresie def. ATMP, ale dalej zmiana: wytwarzany na terytorium RP w sposób niesystematyczny zgodnie ze standardami jakości i zastosowany **w ramach świadczeń szpitalnych** w rozumieniu art. 2 ust. 1 pkt 11 ustawy o działalności leczniczej **na wyłączną odpowiedzialność lekarza w celu wykonania indywidualnie przypisanego produktu leczniczego dla danego pacjenta.**

Prawo farmaceutyczne sprzecznie z rozporządzeniem nr 1394/2007 rozszerza zakres odpowiedzialności lekarza: z ustawy wynika przypisanie lekarzowi pełnej odpowiedzialności, a z rozporządzenia jedynie odpowiedzialności zawodowej. To nie jest rozwiązanie korzystniejsze dla pacjenta, bowiem ogranicza odpowiedzialność podmiotu leczniczego (którym zgodnie z rozporządzeniem powinien być szpital) na rzecz rozszerzenia odpowiedzialności indywidualnej lekarza. Niemniej jednak normy zawarte w rozporządzeniu mają pierwszeństwo zastosowania przed ustawą i stosują się bezpośrednio.

Wymogi uznania produktu terapii zaawansowanej za ATMP – HE

- przygotowanie w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości;
- wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim w szpitalu;
- na wyłączną odpowiedzialność zawodową lekarza;
- w celu wykonania indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany dla konkretnego pacjenta.

ATMP- HE może być stosowany w ramach eksperymentu leczniczego pod warunkiem, że spełnione są wszystkie wymogi eksperymentu leczniczego, w tym uzyskano zgodę KB, a także gdy uzyskano zgodę GIF na wytworzenie ATMP-HE. Zakres zastosowania ATMP-HE nie może wykraczać poza pojęcie ATMP-HE (tylko wtedy jest to uprawnione zastosowanie wyjątku szpitalnego; „terapię” polegające na masowym wykorzystaniu produktu leczniczego terapii zaawansowanej wytworzonego jako wyjątek szpitalny są niezgodne z prawem).

11-25-2020 12:33 Piotr Sobota

https://www.jcrpharm.co.jp/en/site/en/biopharmaceutical/product_tem.html

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216185/>

zarejestrowany w Japonii lek na GvHD z alloMSC - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=PROCHYMAL>; co Państwo o tym sądziecie?

Odpowiedź: Marek Ussowicz

MSC są zarejestrowane w Japonii, oraz warunkowo w Kanadzie i Nowej Zelandii w leczeniu ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGVHD). Nie mają rejestracji w Europie ani w USA mimo wcześniejszych prób, o których wspominałem w prezentacji, a także opinie na temat ich skuteczności są podzielone (np. w naszym ośrodku 20 dzieci było leczonych i wszystkie zmarły lub

wymagały potem innych terapii, które były skuteczne). Kwestia bezpieczeństwa też nie jest jasna, bo są prace pokazujące, że pacjenci po MSC chorują i umierają na ciężkie zakażenia wirusowe (Forslow, EJM 2012; Calkoen 2014; Uhlin, Haematologica 2014).

Japonia jest szczególnym krajem o autonomicznej polityce rejestracyjnej - wiele leków tam zarejestrowanych nie jest zarejestrowanych w innych krajach - np. z mojej wiedzy ripasudil, trombomodulina.

W USA w leczeniu odpornej aGVHD jest zarejestrowany ruxolitnib, który z praktycznej perspektywy jest lekiem przełomowym, a MSC nie udowodniły swojej skuteczności na tyle, żeby uzyskać rejestrację. W mojej opinii, w odpornej aGVHD jako "terapię z rozpacz" powinna być możliwość stosowania różnych metod, w tym MSC, ale przyznanie im na obecnym etapie badań klinicznych rejestracji byłoby nadużyciem.

Dariusz Śladowski: Obecnie w Europie nie ma żadnych produktów terapii komórkowych zarejestrowanych do leczenia GVHD. Nie są też prowadzone żadne procedury oceny podobnych produktów leczniczych.

11-25-2020 13:06 Izabela Zdolińska-Malinowska

Nieprawdą jest, że w badaniu Dawson 2020 różnica u dzieci bez niepełnosprawności intelektualnej była nieistotna statystycznie. "Children without ID treated with CB showed significant improvements in communication skills (VABS-3 Communication Domain), and exploratory measures including attention to toys and sustained attention (eye-tracking) and increased alpha and beta electroencephalographic power."

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347620303346>

Odpowiedź: Marek Ussowicz

To badanie jest problematyczne ze względu na brak sprecyzowania stosowanej terapii behawioralnej i jej wyników, ewentualnej farmakoterapii i różnorodność grupy badanej (np. duże różnice wiekowe i intelektualne). Wyniki są przedstawione w bardzo zawiły sposób i widać wysiłek polegający na dużej liczbie testów statystycznych w grupach i podgrupach.

Rzeczywisty efekt biologiczny jest nieuchwytny, bo opiera się na obserwacji fiksowania wzroku dłuższego o 0.6 sekundy na zabawce (tabela 8, pozycja "0.59 (0.14 to 1.32)") w podgrupie z wyższym ilorazem inteligencji, trzeba sobie realnie uzmysłowić jaki efekt zarejestrowali badacze (kontrastuje to z wcześniejszymi zapowiedziami poprawy mowy, socjalizacji, itp.), w dodatku ten efekt jest podatny na wiele czynników. Wyniki w dodatku wskazują, że niezależnie od stosowania komórek lub placebo, połowa pacjentów wykazała jakiś postęp, ("Improvement based on the CGI-I in the entire cohort was high: 53.4% in all participants, 50.1% in the placebo arm, and 54.7% in the CB arm"). Ponadto, badanie obejmowało dzieci w wieku 2-7 lat, dla których 6 miesięczny okres uczestnictwa w badaniu i - podkreślę - prowadzenia równoczesnej terapii ("There were no differences between treatment groups in the amount or types of additional therapies or in the total number of behavioral intervention hours (P= .19).") ma duży wpływ na ewolucję (w tym poprawę) objawów autyzmu, szczególnie u dzieci z wyższym ilorazem inteligencji.

Na wykresie 2 z tej pracy wynika, że nie ma żadnego efektu klinicznego. Na wykresie 5 i w odpowiednim akapicie jest przedstawiona różnica w wynikach EEG, której trzeba się przyjrzeć, ale wykracza to poza moje kompetencje, zwłaszcza że różnica badanego parametru jest niska i może

wynikać z innych czynników (naturalny rozwój, dojrzewanie mózgu). W dodatku wiadomo, że sama terapia behawioralna wpływa na wyniki EEG (np. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712412/>), a ten parametr nie był badany i jest skwitowany jednym zdaniem w artykule.

W tekście pracy inne zdanie jest interesujące "Participants with NVIQ³70 treated with either type of CB had a 6-month Communication Score that was 5.45 points higher than those treated with placebo (95% CI, -0.08 to 10.23). The equivalent interaction between NVIQ and treatment in the model for the Socialization SS was 1.09 points (95% CI, -4.32 to 6.50)." W przedstawionych wypadkach przedziały ufności schodzą poniżej 0, i może to podważać istotność obserwacji.

W mojej opinii praca ta znacznie odbiega od wcześniej prezentowanych w mediach entuzjastycznych wypowiedzi pani Dawson i prof. Kurtzberg na temat skutków terapii. Dodatkowo pokazuje, że u 14% pacjentów, którzy otrzymali obcą krew pępowinową doszło do wystąpienia powikłań potransfuzyjnych, a w jednym przypadku do produkcji przeciwciał przeciwko HLA dawcy. Dla mnie to dużo.

Odpowiedź: Marcin Waligóra

Istotnie, w jednej z wyodrębnionych przez badaczy analizowanych podgrup wykazano między innymi poprawę w komunikacji dzieci (mierzoną wedle skali VABS-3 Communication Domain).

Warto jednak zauważyć, że analiza dokładnie takiej podgrupy nie została przewidziana na etapie rejestracji badania (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02176317>) – nie ma tam mowy o oddzielnej analizie podgrupy dzieci „without intellectual disability”. Wyodrębnienie w analizie podgrupy nie uwzględnionej wcześniej w zarejestrowanym rekordzie badania jest interpretowane przez metodologów jako czynnik osłabiający wiarygodność wyników (*bias*). Przeprowadzając syntezę gotowych wyników dla dowolnie konstruowanych podgrup (nie zdefiniowanych przed zgromadzeniem danych) bardzo często jesteśmy w stanie wykazać jakieś pozytywne wyniki dla jakiejś wyodrębnionej podgrupy (tzw. *cherry picking*).

Samo badanie Dawson 2020 nie „wypełniło” głównych punktów końcowych i tak też zostało podsumowane przez autorów: „*Conclusions: Overall, a single infusion of CB was not associated with improved socialization skills or reduced autism symptoms. More research is warranted to determine whether CB infusion is an effective treatment for some children with ASD.*”

Dla jasności przytaczam w całości tę część abstraktu, która zawiera opis wyników i konkluzję badania:

„Results CB infusion was safe and well tolerated. Analysis of the entire sample showed no evidence that CB was associated with improvements in the primary outcome, social communication (Vineland Adaptive Behavior Scales- 3 [VABS-3] Socialization Domain), or the secondary outcomes, autism symptoms (Pervasive Developmental Disorder Behavior Inventory) and vocabulary (Expressive One-Word Picture Vocabulary Test). There was also no overall evidence of differential effects by type of CB infused. In a subanalysis of children without intellectual disability (ID), allogeneic, but not autologous, CB was associated with improvement in a larger percentage of children on the clinician-rated Clinical Global Impression-Improvement scale, but the OR for improvement was not significant. Children without ID treated with CB showed significant improvements in communication skills (VABS-3 Communication Domain), and exploratory measures including attention to toys and sustained attention (eye-tracking) and increased alpha and beta electroencephalographic power.

Conclusions Overall, a single infusion of CB was not associated with improved socialization skills or reduced autism symptoms. More research is warranted to determine whether CB infusion is an effective treatment for some children with ASD. (J Pediatr 2020;222:164-73)".

11-25-2020 13:06 Marek Bilbin

Witam Serdecznie, mam nadzieję, iż seminarium dotrze do MZ, Komisji Zdrowia w Sejmie, Komisji Bioetycznych. Wielkie ukłony dla wszystkich prelegentów a szczególnie Panu Profesorowi J.Dulak - za odwagę i zaangażowanie. Daje pacjentom dostęp do rzetelnej informacji w zakresie medycyny regeneracyjnej a nie mrzonkom marketingowym...

11-25-2020 13:11 Jacek Swobodziński

Jaka jest podstawa prawna "wyjątku szpitalnego", to określenie ciągle się pojawia w Państwa wypowiedziach jednak osobiście spotkałem się tylko zapisami dot. eksperymentu leczniczego i wynikającymi z art. 4 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty.

Marlena Pecyna: Definicja: ATMP- HE – definicja zgodnie z art. 28 (dokonujący zmian w dyrektywie 2001/83/WE przez dodanie pkt. 7 do art. 3) (stanowiącego o wyłączeniach z zakresu zastosowania tej dyrektywy)

- produkt leczniczy terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 a) rozporządzenia 1394/2007, który jest 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. Wytwarzanie tych produktów jest zatwierdzane przez właściwy organ państwa członkowskiego. (...).

* definicja ATMP – HE z art. 2 pkt 33b) ustawy Prawo farmaceutyczne: odesłanie do rozporządzenia 1394/2007 w zakresie def. ATMP, ale dalej zmiana: wytwarzany na terytorium RP w sposób niesystematyczny zgodnie ze standardami jakości i zastosowany **w ramach świadczeń szpitalnych** w rozumieniu art. 2 ust. 1 pkt 11 ustawy o działalności leczniczej **na wyłączną odpowiedzialność lekarza w celu wykonania indywidualnie przypisanego produktu leczniczego dla danego pacjenta.**

Prawo farmaceutyczne sprzecznie z rozporządzeniem nr 1394/2007 rozszerza zakres odpowiedzialności lekarza: z ustawy wynika przypisanie lekarzowi pełnej odpowiedzialności, a z rozporządzenia jedynie odpowiedzialności zawodowej. To nie jest rozwiązanie korzystniejsze dla pacjenta, bowiem ogranicza odpowiedzialność podmiotu leczniczego (którym zgodnie z rozporządzeniem powinien być szpital) na rzecz rozszerzenia odpowiedzialności indywidualnej lekarza. Niemniej jednak normy zawarte w rozporządzeniu mają pierwszeństwo zastosowania przed ustawą i stosują się bezpośrednio.

Wymogi uznania produktu terapii zaawansowanej za ATMP – HE

- przygotowanie w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości;
- wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim w szpitalu;
- na wyłączną odpowiedzialność zawodową lekarza;
- w celu wykonania indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany dla konkretnego pacjenta.

11-25-2020 13:28 Jan Pachocki

Pani Mecenasa w jaki sposób sfinansować prace podmiotu leczniczego oraz koszt wytworzenia produktu, jeżeli eksperyment nie jest finansowany ze środków prywatnych?

Marlena Pecyna: eksperyment medyczny może być finansowany ze środków publicznych, w tym grantów. Jeśli koszty mają ponosić osoby tzw. prywatne, to powinny się one ograniczać do ich rzeczywistej wartości, a nie obejmować również zysk podmiotu przeprowadzającego eksperyment leczniczy (w ramach prowadzonej działalności gospodarczej i przede wszystkim w celach komercyjnych).

11-25-2020 13:47 Maria Anna Ciemerych-Litwinienko (głos prowadzącego sesję)

Główna konkluzja, która nasuwa mi się po wysłuchaniu prelegentów, to w zasadzie świadomość, że absolutnie brakuje odpowiednich i zunifikowanych procedur, zezwalających na używanie komórek macierzystych. Takich, do których zobligowane powinny być wszystkie podmioty stosujące takie terapie. Podobna sytuacja ma (i w przyszłości będzie miała) miejsce również w stosowaniu nanomateriałów, ze względu na ich ogromny potencjał. W związku z tym, czy istnieje jakaś "siła", która narzuciłaby wszystkim "wytwórcom" te same reguły gry, przy wprowadzaniu na rynek określonego produktu.

11-25-2020 13:50 Jan Pachocki

w Australii wskazuje się na rozróżnienie między terapiami eksperymentalnymi a niepotwierdzonymi wskazując na ścisłe kryteria. czy ten kierunek warto kontynuować w Polsce i Europie?

Marlena Pecyna: Tak, to jest dobry kierunek mający przede wszystkim na celu umożliwienie pacjentom lub ich przedstawicielom ustawowym, czy sądom opiekuńczym, wyrażenie świadomej zgody na udział w eksperymencie lub „terapii niepotwierdzonej”, a także właściwe określenie zakresu odpowiedzialności podmiotu przeprowadzającego terapię w ramach eksperymentu lege artis lub w ramach „terapii”. W Polsce obecnie problem wiąże się z tym, że „terapii niepotwierdzone” są oferowane jako eksperymenty lecznicze, w tym wykorzystujące ATMP- HE (w tym na masową skalę).

11-25-2020 13:57 Jan Pachocki

Terapie niepotwierdzone: Brak uzasadnienia naukowego, ponieważ brak dowodów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności uzyskanych w trakcie badań przedklinicznych na modelach zwierzęcych. Plan leczenia nie został poddany zewnętrznej opinii (np. Komisji Bioetycznej) Korzyść odnosi wyłącznie instytucja pobierająca opłaty; korzyść dla pacjenta jest wątpliwa. Oferowany bezpośrednio pacjentom, którzy sami oceniają dostępność alternatywnych metod leczenia (nie zasięgają opinii specjalistów) Oferowane przez marketing bezpośredni (np. przez Internet) Mogą być oferowane przez lekarzy, którzy nie są specjalistami w danej dziedzinie medycyny Mogą być wykonywane przez ośrodki o wątpliwym doświadczeniu w leczeniu komórkami macierzystymi Formularz Świadomej Zgody Pacjenta nie jest wymagany Ograniczona opieka długoterminowa lub jej brak Odpowiedzialność za terapię jest niejasna Efekty leczenia są opisywane jako wypowiedzi pacjentów zamieszczane wyłącznie na stronie internetowej kliniki.

Dariusz Śladowski: Produkty ATMP z racji swojej komplikacji i złożoności oceny podlegają Scentralizowanej Procedurze Rejestracji na poziomie Unii Europejskiej. Rejestracji dokonuje się na podstawie oceny wyników badań przedklinicznych i klinicznych. Jedynym sprawdzonym sposobem na potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego jest prowadzenie kontrolowanych badań klinicznych. Na terenie Unii Europejskiej dla produktów ATMP nie istnieje możliwość rejestracji krajowej.

11-25-2020 13:57 Jan Pachocki

Terapie eksperymentalne Uzasadnienie naukowe eksperymentu jest oparte na racjonalnych podstawach (danych literaturowych). Dowody dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności uzyskano w trakcie badań przedklinicznych na modelach zwierzęcych. Plan leczenia został poddany ocenie zewnętrznej. Możliwość odniesienia korzyści dla indywidualnego pacjenta. Oferowane pacjentom przez lekarzy specjalistów lub ośrodki w sytuacji, gdy nie ma innej, dostępnej alternatywy leczenia. Prowadzone przed doświadczonych specjalistów w danej dziedzinie medycyny, w doświadczonych ośrodkach. Wymagany Formularz Świadomej Zgody Pacjenta. Pacjent jest poddawany długotrwałej obserwacji. Lekarz prowadzący oraz ośrodek przyjmują na siebie pełną odpowiedzialność za prowadzoną terapię. Efekty leczenia są publikowane jako recenzowane artykuły naukowe.

11-25-2020 13:57 Jan Pachocki

Australijski podmiot zaproponował The National Stem Cell Foundation of Australia, która publikując The Australian Stem Cell Handbook podzieliła leczenie komórkami macierzystymi na dwie kategorie – leczenie eksperymentalne (experimental stem cell treatments) oraz niepotwierdzone (unproven stemcell treatments). Wskazuje na liczne różnice. czy będzie to stanowisko omówione?

11-25-2020 13:57 Jan Pachocki

Australijski podmiot zaproponował The National Stem Cell Foundation of Australia, która publikując The Australian Stem Cell Handbook podzieliła leczenie komórkami macierzystymi na dwie kategorie – leczenie eksperymentalne (experimental stem cell treatments) oraz niepotwierdzone (unproven stemcell treatments). Wskazuje na liczne różnice. czy będzie to stanowisko omówione?

Dariusz Śladowski: Wprowadzenie rozróżnienia pomiędzy leczeniem eksperymentalnym a leczeniem niepotwierdzonym jest zabiegiem mogącym wprowadzić w błąd pacjenta. Każde zastosowanie produktu leczniczego, o niepotwierdzonym profilu bezpieczeństwa oraz efektywności w badaniach klinicznych, będzie leczeniem eksperymentalnym.

Józef Dulak : mało restrykcyjne sposoby dopuszczania eksperymentalnych (niepotwierdzonych) zabiegów stosowane w różnych krajach są krytykowane przez środowisko naukowe. Rozróżnienie wskazane przez pytającego w powyższych uwagach może być mylące, i to nie tylko dla niespecjalistów. Publikacje (np. *D. Sipp et al. Marketing of unproven stem cell-based interventions: a call to action: , Sci Transl Med; 2017 Jul 5;9(397):eaag0426. doi: 10.1126/scitranslmed.aag0426. – polecam szczególnie tabelę*), a także raport EASAC zwracają uwagę na wątpliwości dotyczące dopuszczania eksperymentalnych zabiegów przez lokalne instytucje, nie posiadające odpowiedniej wiedzy i przygotowania do oceny zasadności „terapii eksperymentalnych”. Problem ten był szerzej dyskutowany przez panel podczas webinarium.

11-25-2020 13:57 Anna Łabędź-Masłowska

Pytanie do Pana Profesora Dariusza Śladowskiego:

Czy jeżeli kolejno:

- opracujemy autologiczny produkt komórkowy ATMP do stosowania w jednym określonym wskazaniu medycznym,
- przeprowadzimy szereg badań przedklinicznych in vitro mających na celu szczegółową charakterystykę (w tym potwierdzenie tożsamości) oraz wykazanie potencjału biologicznego produktu ATMP,
- przeprowadzimy badania bezpieczeństwa i skuteczności preparatu ATMP w modelach in vivo,
- uzyskamy stosowne pozwolenia (m. in. MZ na pobieranie tkanki źródłowej z której będą izolowane komórki, klasyfikację CAT opracowanego produktu ATMP, zgodę KCBTiK na działalność w odpowiednim zakresie oraz GIF na wytwarzanie preparatów komórkowych),
- a następnie przeprowadzimy badanie kliniczne (za zgodą URPL, który szczegółowo weryfikuje składaną dokumentację badania klinicznego) wykazując bezpieczeństwo i skuteczność preparatu ATMP,

możemy potem powiedzieć, że nasza terapia wykorzystująca opracowany produkt ATMP jest potwierdzona?

Dariusz Śladowski: Jedynym legalnym sposobem wprowadzenia produktu ATMP na rynek jest przedstawienie wyników badań klinicznych i przedklinicznych do oceny CAT EMA.

Terapia może być wprowadzona na rynek jedynie po uzyskaniu zgody Komisji Europejskiej wydanej na podstawie pozytywnej opinii Europejskiej Agencji Leków

11-25-2020 13:57 Grażyna Ginalska

Klinika Neurologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie wykonuje się terapie z zastosowaniem komórek macierzystych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, autyzmem oraz u pacjentów, u których doszło do uszkodzenia mózgu w wyniku przebytego urazu za zgodą komisji bioetycznej. co Państwo na to?

Odpowiedź: na to pytanie obszerne odpowiedzi i komentarze przedstawiono powyżej w odniesieniu do publikacji mających wskazywać na zasadność takich terapii. Stanowisko CAT EMA z 28.04.202 wymienia zastosowanie terapii komórkowych w autyzmie czy mózgowym porażeniem dziecięcym wśród terapii niepotwierdzonych.

Stanowisko Komitetu Zaawansowanych Terapii Europejskiej Agencji Leków (CAT EMA), opublikowane także na stronach Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego

<https://www.gov.pl/web/gif/ostrezenie-ema-przed-stosowaniem-niepotwierdzonych-terapii-komorkowych>

11-25-2020 13:57 Jacek Swobodziński

Gdzie wg Państwa leży granica między autonomiczną decyzją terapeutyczną lekarza w zastosowaniu komórek "macierzystych", a przeprowadzeniem eksperymentu leczniczego wymagającego zgody komisji bioetycznej?

11-25-2020 13:57 Jan Pachocki

Podczas wykładu pojawił się temat stosowania wyjątku szpitalnego. czy mogą Państwo przybliżyć tę regulację oraz wymogi prawne, które warunkują zastosowanie zarówno od strony wytwórcy, jak i lekarza podającego produkt w trybie eksperymentu leczniczego. Wydaje się to kluczowe dla edukacji panelistów, aby odróżnić leczenie eksperymentalne z art. 23 (1. Eksperyment medyczny przeprowadzany na ludziach może być eksperymentem leczniczym lub badawczym. 2. Eksperymentem leczniczym jest wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej. Może on być przeprowadzony, jeżeli dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca), który podlega wymogom prawnym od terapii niepotwierdzonych - tak jak wskazywana jest tutaj jako przykład medycyna estetyczna

Marlena Pecyna:

Definicja: ATMP- HE – definicja zgodnie z art. 28 (dokonujący zmian w dyrektywie 2001/83/WE przez dodanie pkt. 7 do art. 3) (stanowiącego o wyłączeniach z zakresu zastosowania tej dyrektywy)

- produkt leczniczy terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 a) rozporządzenia 1394/2007, który jest 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. Wytwarzanie tych produktów jest zatwierdzane przez właściwy organ państwa członkowskiego. (...).

* definicja ATMP – HE z art. 2 pkt 33b) ustawy Prawo farmaceutyczne: odesłanie do rozporządzenia 1394/2007 w zakresie def. ATMP, ale dalej zmiana: wytwarzany na terytorium RP w sposób niesystematyczny zgodnie ze standardami jakości i zastosowany **w ramach świadczeń szpitalnych w rozumieniu art. 2 ust. 1 pkt 11 ustawy o działalności leczniczej na wyłączną odpowiedzialność lekarza w celu wykonania indywidualnie przypisanego produktu leczniczego dla danego pacjenta.**

Prawo farmaceutyczne sprzecznie z rozporządzeniem nr 1394/2007 rozszerza zakres odpowiedzialności lekarza: z ustawy wynika przypisanie lekarzowi pełnej odpowiedzialności, a z rozporządzenia jedynie odpowiedzialności zawodowej. To nie jest rozwiązanie korzystniejsze dla pacjenta, bowiem ogranicza odpowiedzialność podmiotu leczniczego (którym zgodnie z rozporządzeniem powinien być szpital) na rzecz rozszerzenia odpowiedzialności indywidualnej lekarza. Niemniej jednak normy zawarte w rozporządzeniu mają pierwszeństwo zastosowania przed ustawą i stosują się bezpośrednio.

Wymogi uznania produktu terapii zaawansowanej za ATMP – HE

- przygotowanie w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości;
- wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim w szpitalu;

- na wyłączną odpowiedzialność zawodową lekarza;

- w celu wykonania indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany dla konkretnego pacjenta.

ATMP- HE może być stosowany w ramach eksperymentu leczniczego pod warunkiem, że spełnione są wszystkie wymogi eksperymentu leczniczego, w tym uzyskano zgodę KB, a także gdy uzyskano zgodę GIF na wytworzenie ATMP-HE. Zakres zastosowania ATMP-HE nie może wykraczać poza pojęcie ATMP-HE (tylko wtedy jest to uprawnione zastosowanie wyjątku szpitalnego; „terapię” polegające na masowym wykorzystaniu produktu leczniczego terapii zaawansowanej wytworzonego jako wyjątek szpitalny są niezgodne z prawem).

11-25-2020 13:57 Jacek Swobodziński

W naszej KB każdy przypadek/pacjent byłby analizowany indywidualnie i nie stosuje się otwartej grupowej zgody na tego typu eksperymenty.

Marlena Pecyna: to jest praktyka zgodna z ustawą, która jak widać, wymaga należytego stosowania.

11-25-2020 14:02 Kamila Zduńczyk

Pytanie: co można zrobić z położenia pacjenta, czy osoby, która natknęła się na przykład łamania prawa przez różne podmioty, które wykorzystują wątpliwej jakości terapie komórkami macierzystymi. Do kogo się zwrócić, gdzie można to zgłosić lub sprawdzić, aby zweryfikować czy dany lekarz czy klinika działa w sposób legalny, zgodnie z wymogami polskiego prawa?

Marlena Pecyna: wszystko zależy od sposobu dostrzeżonego naruszenia. Istnieje możliwość zgłoszenia zawiadomienia do właściwej izby lekarskiej. Można również zawiadomić Rzecznika Praw Konsumentów / Prezesa Urzędu Ochrony Konkurencji i Konsumentów o podejrzeniu naruszenia zbiorowych interesów konsumentów z wnioskiem o wszczęcie postępowania wyjaśniającego. Pacjent poszkodowany lub pokrzywdzony może dochodzić odszkodowania lub zadośćuczynienia, a także w niektórych przypadkach złożyć skuteczne zawiadomienie o podejrzeniu popełnienia przestępstwa.

11-25-2020 14:09 Małgorzata Lewandowska-Szumieł

Ależ stan prawny jest znany. Wystarczy prawo egzekwować

Odpowiedź: ta uwaga była przytoczona podczas dyskusji na zakończenie webinarium. Patrz także inne odpowiedzi i komentarze powyżej.

11-25-2020 14:09 Ewa Bartnik

Ważne jest dotarcie do szerokiej publiczności - w podręcznikach szkolnych (liceum) dwa razy udało mi się usunąć terapie komórkami macierzystymi (z krwi, tłuszczu, itp., zresztą z pomocą prof. Dulaka) ale widzę to w podręcznikach, które recenzuję, nie widzę wszystkich

Dariusz Śladowski: Zgadzam się. Największym problemem jest brak odpowiedniej edukacji nie tylko wśród pacjentów, ale również lekarzy.

11-25-2020 14:15 Jan Pachocki

Jak Państwo skomentują powołanie odwoławczej komisji bioetycznej?

11-25-2020 14:15 Jacek Swobodziński

Ma być taka Komisja Centralna przy MZ jednak TYLKO w kwestii badań klinicznych, eksperymenty badawcze i lecznicze nie będąc badania klinicznymi nie mają być tam opiniowane.

11-25-2020 14:16 Jacek Swobodziński

Centralizacja KB ma być związane z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych

Odpowiedź: dziękujemy za zwrócenie uwagi na to zagadnienie. To temat wymagający szerszej dyskusji i analiz. W trakcie webinarium zwracano uwagę na zasadność oceny zgłaszanych zabiegów z wykorzystaniem komórek przez ciała inne, aniżeli komisje bioetyczne.

11-25-2020 14:19 Jan Pachocki

zgoda gif jest na wytwarzanie nie na pacjenta.

Marlena Pecyna: Zgoda GIF wydawana jest na wytworzenie ATMP- HE, ale wynika z niej dopuszczalność stosowania poza definicją i celem samego wyjątku szpitalnego. Zakres zastosowania ATMP-HE nie może wykraczać poza pojęcie ATMP-HE (tylko wtedy jest to uprawnione zastosowanie wyjątku szpitalnego; „terapię” polegające na masowym wykorzystaniu produktu leczniczego terapii zaawansowanej wytworzonego jako wyjątek szpitalny są niezgodne z prawem).

11-25-2020 14:21 Maria Piórkowska

myślę, że warto próbować dotrzeć do mas kanałami używanymi przez masy. W kwestiach medycznych ludzie najczęściej korzystają z google i pierwsze strony, które się wyświetlają często nie są rzetelne. Kolejną sprawą jest informowanie lekarzy i naciskanie, by pacjentom przekazywali rzetelne informacje o terapiach. Wielokrotnie (jako studentka biotechnologii) spotykałam się z pytaniami czy komórki macierzyste pomogą na urazy ortopedyczne. Zapotrzebowanie na informacje jest więc ogromne

11-25-2020 14:22 Jacek Swobodziński

Czy wyjątek szpitalny każdorazowo wymaga opinii KB? Co w przypadkach nagłej potrzeby, ratowanie życia i zdrowia i zasięgnięcia w tym celu metod z poza standardów terapeutycznych, po zgodzie konsylium?

Marlena Pecyna: KB wydaje opinię w sprawie eksperymentu leczniczego, a GIF zgodę na wytworzenie ATMP-HE. Druga część pytania wymaga odrębnego, obszernego opracowania,

11-25-2020 14:27 Marek Kaminski

Bardzo ciekawe webinarium. Nawet jeżeli nie była to moja dziedzina nauki to dzięki prostemu językowi nie miałem przeszkód zrozumieć rozmówców.

Odpowiedź (JD): Dziękujemy za wszystkie komentarze i zadane pytania. Ich zakres wskazuje na ważkość tematyki i zasadność kontynuowania szerokiej dyskusji naukowej.