

European Academies



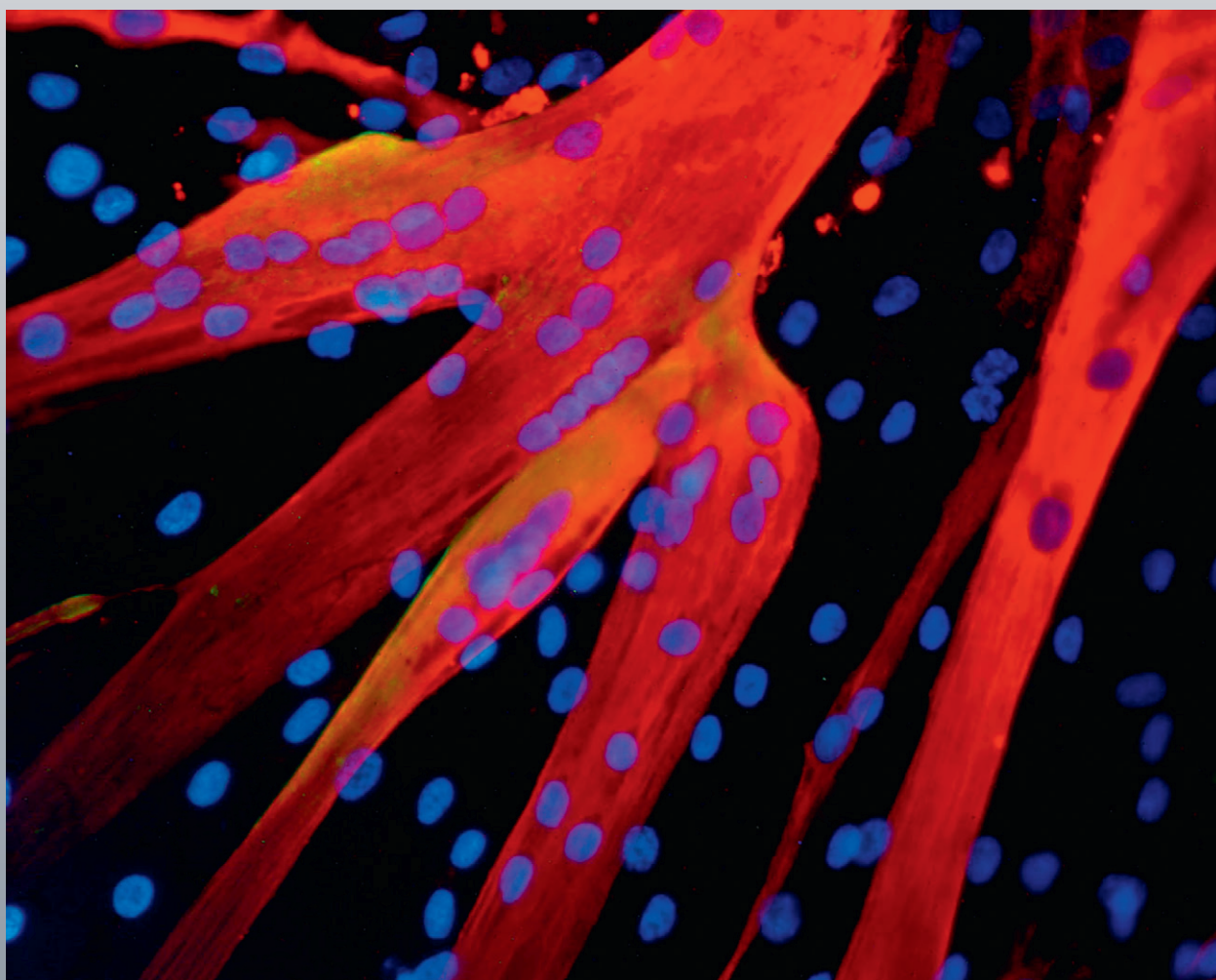
Science Advisory Council



FEAM

Federation of European
Academies of Medicine

Wyzwania i możliwości medycyny regeneracyjnej



Raport EASAC nr 40

Maj 2020

ISBN: 978-3-8047-4144-7

Dostępny pod adresem:
www.easac.eu and www.feam.eu

EASAC – Doradztwo naukowe dla dobrej Europy

European Academies



Science Advisory Council



Wyzwania i możliwości medycyny regeneracyjnej

Wspólny raport EASAC i FEAM

ISBN 978-3-8047-4144-7

© German National Academy of Sciences Leopoldina 2020

Materiał zamieszczony w tej publikacji nie może być powielany, przechowywany ani przesyłany w żadnej formie, chyba, że zostanie udzielona na piśmie zgoda wydawcy lub będzie to wynikało z warunków licencji reprodukcji materiałów. Materiały mogą być jedynie cytowane na potrzeby prowadzenia badań naukowych lub dyskusji. Wszelkie pytania dotyczące powielania w okolicznościach innych niż te wymienione powyżej proszę kierować do:

EASAC Secretariat
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
German National Academy of Sciences Jägerberg 1
D-06108 Halle (Saale)
Germany

FEAM
Rue d'Egmont 13
1000 Brussels
Belgium

Tel.: +49 345 4723 9833
Fax: +49 345 4723 9839 Email:
secretariat@easac.eu Web:
www.easac.eu
Twitter: [@EASACnews](https://twitter.com/EASACnews)
Facebook: [www.facebook.com/
EASACnews/](https://www.facebook.com/EASACnews/)

Tel.: +32 (0)2 793 02 50 Email:
info@feam.com
Web: <https://www.feam.eu/>
Twitter: [@FedEuroAcadMed](https://twitter.com/FedEuroAcadMed)

Fotografia na okładce: komórki mięśniowe uzyskane poprzez zróżnicowanie ludzkich komórek macierzystych w hodowli. Pochodzą one z badań nad dystrofią mięśniową, prowadzonych na Uniwersytecie w Manchesterze przez prof. Giulio Cossu, członka grupy roboczej EASAC-FEAM. Włókna mięśniowe wykazują ekspresję białek takich jak miozyna, odpowiedzialnych za kurczliwość mięśni, zabarwione za pomocą przeciwciał, które na zdjęciu widać na czerwono. Jądra komórek mięśniowych zostały zabarwione za pomocą barwnika Hoechst, który odbija światło niebieskie przy przyłączaniu się do DNA. Dystrofia mięśniowa Duchenne'a jest chorobą genetyczną powodującą osłabienie i postępujący zanik mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego na skutek upośledzenia zdolności komórek mięśniowych do wytwarzania białka dystrofiny. Badania prowadzone są w kierunku zachowania, a także przywrócenia funkcjonowania mięśni poprzez przeszczep komórek produkujących dystrofinę.

Redakcja i skład angielskiego oryginału, przy zastosowaniu Frutiger: The Clyvedon Press Ltd, Cardiff, United Kingdom

Druk oryginału: Schaefer Druck und Verlag GmbH, Teutschenthal, Germany, na papierze z certyfikatem FSC.

Przekład polski: „Cutting Edge Science” (D. Sax, A. Piskorska)

Spis treści

	strona
Streszczenie	1
1 Wstęp	3
2 Zagadnienia kliniczne i prawne: Na czym stoimy?	7
2.1 Zagadnienia jakości dowodów	7
2.2 Ramy regulacyjne	9
2.3 Przyspieszony dostęp do terapii	9
2.4 Wyłaniające się modele biznesowe	11
2.5 Nieuregulowana podaż i nieudokumentowane działania terapeutyczne	11
2.6 Kontekst globalny	13
2.7 Problemy etyczne badań nad komórkami macierzystymi	13
3 Przyszłe wyzwania: oczekiwania, popyt i sprawy praktyczne	16
3.1 Jak można poprawić bazę dowodów?	16
3.2 Infrastruktura badawcza i nowe podejścia do translacji nauki na zastosowania	17
3.3 Partnerstwo akademii i biznesu	17
3.4 Kształcenie medyczne	18
3.5 Praktyki publikacyjne	18
3.6 Gotowość instytucji służby zdrowia	18
3.7 Zaangażowanie opinii publicznej i pacjentów w przeciwdziałanie dezinformacji	19
4 Zalecenia i najważniejsze przesłania	20
Załącznik 1 Skład i procedury grupy roboczej	23
Załącznik 2 Zastosowanie komórek macierzystych in vitro do celów modelowania przebiegu chorób i testowania leków	24
Załącznik 3 „Etyka medycyny regeneracyjnej” – sesja zorganizowana przez EASAC w czasie World Science Forum w Budapeszcie 22 listopada 2019	25
Załącznik 4 Forum FEAM na temat „Medycyna regeneracyjna: postępy nauki i uregulowania prawne w Europie”, Bruksela, 28 października 2019	26
Skróty	27
Literatura	27

Streszczenie

Medycyna regeneracyjna obejmuje nowoczesne podejścia interdyscyplinarne, w tym terapie genowe i komórkowe, mające na celu naprawę i regenerację tkanek. Wszystkie strategie medycyny regeneracyjnej polegają na opanowaniu stymulacji, ukierunkowaniu lub zastąpieniu endogennych procesów rozwojowych lub naprawczych. Medycyna regeneracyjna daje nadzieję na uleczenie chorób dotychczas uznawanych za nieuleczalne, choć do tej pory jej skuteczność została potwierdzona w niewielu wskazaniach klinicznych, przykładowo w zaburzeniach hemopoetycznych i chorobach skórnych. Terapie bazujące na komórkach macierzystych są już powszechnie uznane i bez wątpienia będą wkrótce stosowane w leczeniu większego spektrum chorób. Jest więc istotne, aby podjąć dyskusję na ważne tematy naukowe związane z zastosowaniem tych terapii i regulacjami prawnymi. Zaniechanie dyskusji skutkowałoby zaprzepaszczeniem inwestycji i badań oraz pozbawiłoby pacjentów szansy na bezpieczne skorzystanie z takich terapii. Niniejszy raport sporządzony na podstawie projektu prowadzonego przez EASAC (European Academies Science Advisory Council) i FEAM (Federation of European Academies of Medicine) zgłębia możliwości i wyzwania tej szybko rozwijającej się dziedziny. Podejmuje on również kwestię zasad, jakimi powinno kierować się przy tworzeniu uregulowań prawnych, oraz strategicznych priorytetów Unii Europejskiej w zakresie zaawansowanych produktów terapeutycznych obejmujących medycynę regeneracyjną. Projekt dotyczy głównie badań nad komórkami macierzystymi i związanych z nimi kwestii biologicznych, etycznych i społecznych. Jednak wiele z wysuniętych tu wniosków można uogólnić na inne pola medycyny regeneracyjnej. Mamy świadomość, że temu tematowi poświęcono już wiele publikacji, ale zarówno nauka, jak i jej otoczenie komercyjne rozwijają się niezwykle szybko i należy za tym rozwojem nadążyć. Zdajemy sobie sprawę, że pewne decyzje muszą być podejmowane na poziomie państw członkowskich Unii Europejskiej, ale jednocześnie apelujemy o większą koordynację działań w ramach UE oraz o to, aby pełniła ona rolę lidera w działaniach globalnych.

Medycyna regeneracyjna oferuje szanse na leczenie i nadzieję dla pacjentów, ale nie jest wolna od wątpliwości. Po pierwsze, w niektórych krajach narasta problem klinik komercyjnych, które oferują nieuregulowane prawem usługi i produkty, o słabo udokumentowanej skuteczności i wątpliwym uzasadnieniu terapeutycznym, obiecując przy tym szerokie korzyści. Kliniki takie kierują się głównie chęcią zysku.

Po drugie, zgoda na zastosowania komercyjne niektórych terapii podejmowana jest przedwcześnie na podstawie niekompletnych dowodów, ponieważ istnieje presja firm na umożliwienie szybkiego dostępu do terapii. Entuzjazm dotyczący szerokiego potencjału zastosowań medycyny regeneracyjnej doprowadził do rozdziwisku pomiędzy oczekiwaniami a rzeczywistymi możliwościami tej gałęzi medycyny w praktyce klinicznej. W dobie nacisku na konkurencję międzynarodową, kiedy coraz łatwiej jest uzyskać zezwolenia odnośnych władz, jest ważne, aby Unia Europejska nie obniżała swoich wymagań i kierowała się względami bezpieczeństwa, wysokością budżetów służby zdrowia oraz rolą publicznego zaufania wobec nauki.

Nasza ocena odnosi się do wielu kwestii, takich jak:

- jakość przedklinicznych i klinicznych wyników badań,
- podstawy wydawania zezwoleń, w szczególności kwestie wynikające z nacisku na wydawanie warunkowych zezwoleń opartych na ograniczonych dowodach skuteczności i bezpieczeństwa,
- wyzwania wynikające z dostępu do nieuregulowanych produktów, zachowanie równowagi pomiędzy promowaniem innowacyjności a ochroną pacjentów,
- zrozumienie i odniesienie się do wymiarów etycznych, w szczególności tych związanych z niepewnością dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa, decyzją pacjenta podejmowaną na podstawie złożonej informacji, sprawiedliwości i równości dostępu.

Główne wątki naszego przekazu można streścić następująco:

- Medycyna regeneracyjna przeznaczona jest do leczenia poważnych chorób uznanych za nieuleczalne lub trudno uleczalne. Uważamy, że zastosowania w medycynie estetycznej nie powinny być obecnie uwzględniane.
- Jesteśmy bardzo blisko stworzenia terapii do leczenia poważnych chorób o podłożu genetycznym oraz innych chorób. Jednakże w wielu przypadkach potrzebne są bardziej wiarygodne wyniki badań dotyczące korzyści i skuteczności tych terapii, szczególnie w przypadku bardziej złożonych chorób poligenicznych i nabytych schorzeń degeneracyjnych.

- Konieczne jest promowanie biomedycyny na wysokim poziomie, zaczynając od badań podstawowych, a kończąc na próbach klinicznych. Przekłada się to na zaangażowanie Unii Europejskiej w finansowanie dobrze zaplanowanych pierwszych testów na ludziach, które mają jasno określone i przejrzyste miary wyników, uzgodnione we współpracy z sieciami ekspertów, obejmujących również opinię publiczną i media.
- Wyważone i spójne decyzje o dopuszczeniu terapii na rynek muszą opierać się na wiarygodnych i powtarzalnych wynikach badań. Należy działać przeciwko wprowadzeniu do praktyki słabo zbadanych procedur medycznych. Do kwestii etycznych i problemów regulacyjnych podjętych w tym raporcie należy odnosić się w sposób ścisły, rygorystyczny i konstruktywny.
- Badacze muszą ściśle i w sposób odpowiedzialny przestrzegać wytycznych dotyczących badań oraz ich przełożenia na praktykę, a także tworzenia wysokich standardów zgodnie z zasadą dobrych praktyk.
- Medycyna regeneracyjna powinna być częścią programu uczelni medycznych.
- Dobro pacjenta musi być priorytetem. W tym kontekście kluczowe jest kształcenie personelu medycznego pierwszej linii. Konieczne jest zapewnienie solidnej bazy naukowej dla interwencji klinicznych i ustalania kryteriów badania skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Przy podejmowaniu decyzji o zgodzie na terapię eksperymentalną kluczowym kryterium dla pacjenta, przynajmniej w Europie, powinno być nieobciążanie go kosztami badań klinicznych.

Na podstawie powyższych punktów nasze rekomendacje dotyczące zwiększenia wiedzy, lepszego zarządzania i budowania zaufania obejmują:

- Współdziałanie wraz z opinią publiczną i pacjentami w celu przeciwdziałania dezinformacji. Częścią tych działań jest zapewnienie dostępu do wiarygodnych źródeł informacji takich jak dokument pt. „A closer look at stem cells” wydany przez International Society for Stem Cell Research (ISSCR).
- Zapewnienie wiarygodnych, transparentnych i skoordynowanych procesów tworzenia regulacji prawnych.
- Zwiększenie wykorzystania infrastruktury badawczej Unii Europejskiej, w szczególności do badań klinicznych i ich zastosowań oraz zapewnienie wsparcia do badań podstawowych.
- Wsparcie nowych inicjatyw łączących badania z przemysłem.
- Przekazywanie wiedzy uniwersytetom medycznym i innym instytucjom edukacyjnym.
- Zreformowanie praktyk publikacyjnych w czasopiśmie i sprzeciwianie się zjawisku tzw. „czasopiśmie drapieżnych” (predatory journals).

- Przygotowanie instytucji służby zdrowia.

Popieramy wcześniejsze apele o odpowiedzialne badania w ramach medycyny regeneracyjnej prowadzące do lepszej nauki, lepszych modeli finansowania nauki i służby zdrowia, lepszego zarządzania i lepszej komunikacji z opinią publiczną i pacjentami. Nasze przesłanie dotyczące tych spraw skierowane jest do Komisji Europejskiej i Europejskiej Agencji Leków (EMA), Parlamentu Europejskiego, państw członkowskich, społeczności akademickiej oraz polityków wszystkich krajów. Nowa Komisja Europejska ma możliwość sprawić, aby Europa uzyskała dostęp do innowacyjnych terapii i w ten sposób potwierdzić swoje zaangażowanie w proces oceny technologii medycznej i odgrywanie pozycji lidera w międzynarodowych działaniach regulacyjnych.

1 Wstęp

Medycynę regeneracyjną można zdefiniować jako wyłaniającą się gałąź medycyny, która ma na celu naprawę funkcjonowania tkanek za pomocą leków molekularnych, terapii biologicznych, narzędzi, inżynierii tkankowej albo komórek i genów (Cossu i in. 2018). Jest to podejście interdyscyplinarne, które stawia sobie za cel wymianę lub naprawę ludzkich tkanek lub narządów, aby przywrócić ich normalne funkcjonowanie. Wszystkie strategie medycyny regeneracyjnej polegają na stymulacji, kontrolowaniu lub zastąpieniu endogennych procesów rozwojowych lub naprawczych. Przykładowo, transplantacja komórek macierzystych ma na celu zastąpienie utraconych komórek, na przykład neuronów w mózgu lub komórek beta w trzustce, co wymaga tego, aby przeszczepione komórki dotarły do określonego celu i po zróżnicowaniu zintegrowały się funkcjonalnie w tkance.

W innych przypadkach komórki macierzyste mogą stanowić wsparcie troficzne, tj. krótko- lub długoterminowe wsparcie wzrostu, różnicowania się lub przeżycia komórek za pomocą wydzielanych substancji. Mogą też wpływać na immunomodulację lub zwiększać plastyczność, które to funkcje są pośrednie, a przez to często trudne do zmierzenia u pacjentów. Doniesienia o funkcjach immunomodulacyjnych lub innych trudnych do określenia i zmierzenia funkcjach komórek macierzystych przyczyniły się do powstania kontrowersji. Zwięzła definicja funkcji tych komórek (Post i Clevers, 2019) wymienia wyłącznie ich centralne własności, tj. „zdolność zastąpienia utraconej tkanki poprzez podział komórek”. Zgodnie ze stanowiskiem przedstawionym przez Lancet Commission w sprawie medycyny regeneracyjnej (Cossu i in. 2018), niniejszy komunikat nie obejmuje terapii komórkowej i genowej w leczeniu nowotworów. Badania te są niewątpliwie bardzo ważne, lecz ich celem jest zlikwidowanie nowotworu, a nie regeneracja chorych tkanek.

Medycyna regeneracyjna daje dużą nadzieję na pokonanie trudnoleczalnych chorób, w szczególności tych dotyczących starzejące się społeczeństwa, oraz na zredukowanie kosztów opieki zdrowotnej (Rosenthal i Badylak, 2016; European Commission, 2018). Przez dziesięciolecia terapia komórkami macierzystymi była przede wszystkim łączona z przeszczepami szpiku kostnego oraz przeszczepami skóry w przypadku rozległych poparzeń. W ciągu ostatniej dekady nastąpił bardzo szybki wzrost w dziedzinie terapii eksperymentalnych medycyny regeneracyjnej, które równie szybko wkraczają do klinik (Cossu i in. 2018). Jednakże do tej pory potwierdzono jedynie nieliczne wskazania, zwykle w przypadku rzadkich lub bardzo rzadkich chorób (Marks i Gottlieb, 2018). Pojawiły się także zastosowania w leczeniu częściej występujących chorób, takich jak związana z wiekiem utrata wzroku lub oparzenia rogówki, choć leczenie tych schorzeń zastosowano do tej pory u niewielu pacjentów, głównie w ramach testów klinicznych.

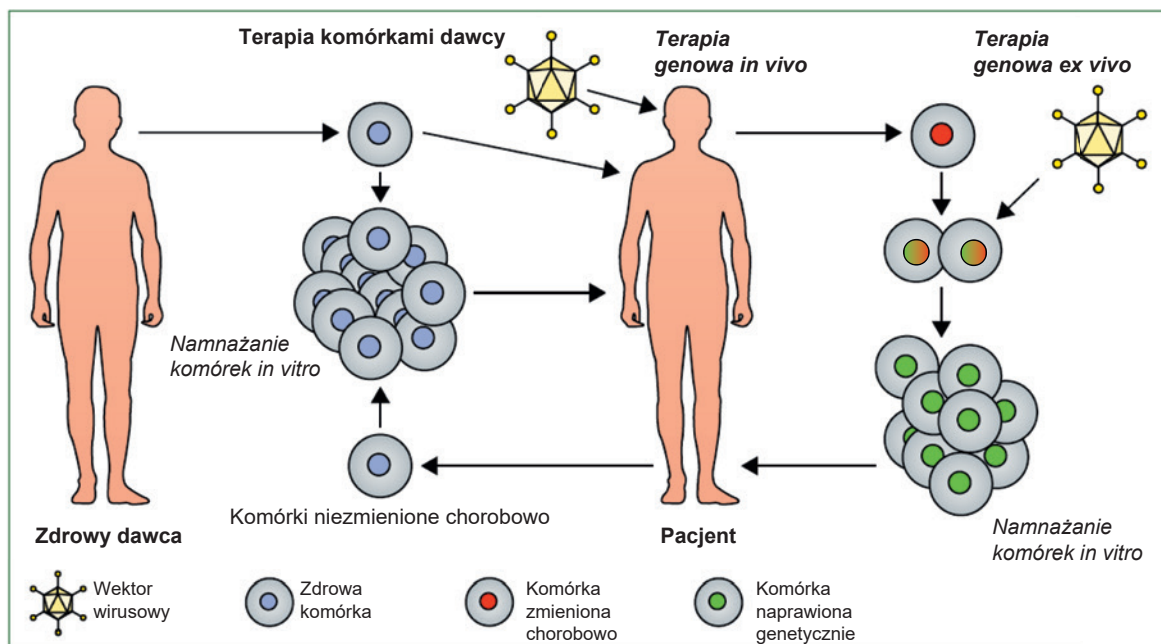
Niniejszy raport stworzony przez EASAC (European Academies Science Advisory Council) i FEAM (Federation of European Academies of Medicine) dokonuje przeglądu możliwości i wyzwań dla szybko rozwijającej się dziedziny medycyny regeneracyjnej, próbując ustalić zasady, które mogłyby służyć jako wskazówki dla badaczy, pacjentów, lekarzy i władz. Ustala również priorytety, które powinna przyjąć UE w wytyczaniu opcji strategicznych. W raporcie tym powołujemy się na wcześniejsze publikacje, zauważając jednocześnie, że istnieje potrzeba opublikowania aktualnego raportu z uwagi na szybko zmieniające się otoczenie naukowe i komercyjne. Naszym celem jest kontynuacja tradycji rozpoczętej przez nasze instytucje, polegająca na przedstawianiu dobrze udokumentowanych opinii dotyczących istotnych spraw i zainteresowaniu nimi decydentów.

FEAM i EASAC poprzednio współpracowały w projektach dotyczących zdrowia w Europie, związanych ze szczepionkami (EASAC and FEAM, 2018), opornością na antybiotyki (EASAC and FEAM, 2016) i testami genetycznymi (EASAC and FEAM, 2012). Nasze instytucje zajmowały się także innymi kwestiami zdrowotnymi w Unii Europejskiej, na przykład FEAM zajmował się medycyną spersonalizowaną (FEAM, 2019) oraz edycją genomu ludzkiego (FEAM, 2017), a EASAC badał problemy zdrowotne związane ze zmianą klimatu (EASAC, 2019), zagrożenia dla żywności i odżywiania (EASAC, 2017) oraz choroby zakaźne (EASAC, 2011).

Zakres projektu EASAC-FEAM

Medycyna regeneracyjna obejmuje różne rodzaje terapii:

- Przeszczep komórek pochodzących z ludzkich, embrionalnych komórek macierzystych, indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych lub tkankowo-specyficznych komórek macierzystych (pobranych od dorosłych) oraz inne formy terapii komórkami macierzystymi, na przykład mobilizacja endogennych komórek macierzystych (zob. ramka 1).
- Terapia genowa zarówno in vivo jak i ex vivo, z których ta druga jest również formą terapii komórkowej.
- Edycja genomu za pomocą różnych nukleaz.
- Reprogramowanie in vivo poprzez zmuszanie komórek in situ do powrotu w stan niezróżnicowany lub namnażania się, zwykle jednak przy zachowaniu ich charakteru.
- Inżynieria tkankowa używająca naturalnych rusztowań lub sztucznych biokompatybilnych materiałów, pochodzących między innymi z drukarek 3D.
- Organoidy stworzone z komórek macierzystych pobranych od dorosłych i komórek pluripotencjalnych.
- Leki nowej generacji, na przykład oligonukleotydy zaprojektowane tak, aby pominąć zmutowane eksony lub naprawić mutację genu poprzez rekombinację homologiczną (naprawa genu za pomocą metody Crisp-Cas).



Rys. 1: Terapia genowa i komórkowa (przedruk z Cossu i in. 2018)

Ramka 1 Typy komórek macierzystych

Komórki pluripotencjalne mogą być albo komórkami macierzystymi embrionalnymi (ES) albo indukowanymi pluripotencjalnymi komórkami macierzystymi (iPS). Komórki ES pochodzą z węzła zarodkowego blastocysty pobranymi zanim zasiedli się ona w macicy. Mogą być one rozmnażane bez ograniczeń i przy odpowiednim postępowaniu różnicują się na komórki wymaganego typu. Z niezróżnicowanych komórek mogą powstać guzy in vivo głównie potworniaki. Komórki iPS są komórkami dorosłych osobników, które zostają zreprogramowane do osiągnięcia stanu odpowiadającego ES poprzez ekspresję czterech czynników: Oct4, Sox2, cMyc and Klf4. Po zreprogramowaniu komórki iPS zachowują się bardzo podobnie do komórek ES.

Multipotencjalne komórki macierzyste pochodzą z tkanek postembrionalnych i do tej pory były najszerzej używane w badaniach i terapiach. Mają one różną, choć skończoną zdolność namnażania się (wysoką w komórkach macierzystych epidermalnych, a niższą w komórkach macierzystych mezenchymalnych) i są w stanie zróżnicować się wyłącznie na typy komórek właściwe tkance, w której się znajdują. W niektórych przypadkach, takich jak komórki macierzyste epidermalne, są one unipotentne, ponieważ mogą z nich powstać wyłącznie komórki naskórka.

Terapia genowa polega na zastosowaniu materiału genetycznego w celu leczenia chorób genetycznych poprzez zastąpienie lub naprawę defektu genu w warunkach in vivo lub przez modyfikację komórek poza organizmem (ex vivo) i ponowne wszczepienie ich do organizmu (Rys. 1). Terapia komórkowa opiera się na użyciu komórek pobranych od pacjenta lub dawcy.

Mogą być to komórki macierzyste, które następnie różnicują się na konkretne tkanki. Takie komórki mogą być również zmodyfikowane genetycznie przed ich wszczepieniem pacjentowi.

W takim przypadku mamy do czynienia z terapią genową ex vivo.

Terapie komórkowe i genowe, a także inżynieria tkankowa osiągnęły etap testów klinicznych, a niektóre z nich dostępne są już jako terapie. W tym raporcie zajmujemy się takimi badaniami, które są najbardziej zaawansowane i bliskie etapowi zastosowań klinicznych. Koncentrujemy się zwłaszcza na komórkach macierzystych, zarówno heterologicznych jak i autologicznych (w tym naprawionych genetycznie), poświęcając także nieco miejsca terapii genowej in vivo i innym zaawansowanym metodom badawczym¹. W ostatnich latach zanotowano ogromny postęp w terapiach prenatalnych i w niedalekiej przyszłości może stać się możliwe stosowanie również prenatalnej terapii genowej i komórkowej. Nie podejmujemy jednak tematu edycji genomu zarodkowego, ponieważ temu tematowi poświęcona jest inna praca naukowa². Poświęcenie szczególnej uwagi komórkom macierzystym jako studium przypadku umotywowane jest tym, że w tej dziedzinie istnieją pilne i złożone wyzwania dla badań, innowacji, wdrożenia i informacji pacjentów. Ponadto przeszczepowi komórek macierzystych, który to obszar terapii prężnie rozwija się w Europie, towarzyszą ważne kwestie etyczne.

Odniesiemy się również do tego, w jakim stopniu wnioski i rekomendacje z naszego raportu na temat terapii komórkowej mogą być przeniesione na inne dziedziny medycyny regeneracyjnej. Choć terapie nowotworów nie są przedmiotem niniejszego raportu, należy wspomnieć terapię CAR T CELL (wykorzystującą genetycznie zmodyfikowane limfocyty T) jako przykład skutecznej połączonej terapii komórkowo-genowej, która stanowi wzór do tworzenia realistycznych planów rozwoju innych terapii.

¹ Raport opublikowany przez US National Academies of Science, Engineering and Medicine (NASEM, 2019a) wymienia także inne możliwe kierunki w ramach inżynierii regeneracyjnej, z których część może pojawić się w przyszłości. Wśród opisanych w raporcie możliwości znajdują się inteligentne rusztowania do odbudowy pęcherza moczowego (przy rozszczepie kręgosłupa); autologiczne komórki śródbłonna do ponownego unaczynienia tkanek (w chorobie tętnic obwodowych); rusztowania bioresorbowalne 4D; przeszczep wysepek Lagerhansa do sieci większej (w cukrzycy, metoda ta ma mieć inherentne własności przeciwtłeniujące).

² Human Germline Genome Editing Commission, <https://royalsociety.org/topics-policy/genetic-technologies/international-commission>, 2019.

Badania nad terapiami komórkowymi skupiają typowe problemy i wyzwania stojące przed nową technologią³. W zakresie leczenia niektórych schorzeń, na przykład zaburzeń hematopoetycznych i chorób skórnych (Hirsch i in. 2017) terapie komórkowe stanowią dość dobrze poznaną i korzystną metodę leczenia. Natomiast w przypadku zaburzeń monogenicznych innych tkanek terapie takie są w początkowej fazie wdrażania (Biffi i in. 2013), często opierając się na modyfikacjach genetycznych hematopoetycznych komórek macierzystych. W niektórych przypadkach terapie te okazują się niezwykle skuteczne, a w innych obserwuje się tylko nieznaczną poprawę, która niekoniecznie usprawiedliwia szerokie wdrożenie terapii, o czym będzie mowa w rozdziale drugim.

Kiedy dostępne są jedynie mało skuteczne metody leczenia danego schorzenia, należy dysponować mocnymi dowodami świadczącymi, iż terapia medycyny regeneracyjnej ma nad nimi istotną przewagę. Narasta obecnie problem nieuregulowanych praktyk klinicznych, obiecujących skuteczne terapie, a wykorzystujących słabo znane komórki macierzyste przy bardzo nikłych dowodach ich skuteczności, gdzie głównym powodem stosowania takich terapii są względy komercyjne. Wielki entuzjazm dotyczący szerokiego potencjału zastosowań nowoczesnych terapii doprowadził do rozdźwięku pomiędzy oczekiwaniami pacjentów, często rozdmuchiwanymi przez doniesienia medialne, a realną sytuacją wdrażania technologii medycyny regeneracyjnej w praktykę kliniczną.

W dłuższej perspektywie jedynym rozwiązaniem zapobiegającym niewłaściwym praktykom jest stosowanie terapii opartych na solidnych badaniach i spójnych przepisach prawnych. Jednakże w perspektywie krótkoterminowej należy przede wszystkim informować pacjentów, służbę zdrowia i inne instytucje o dostępnych wynikach badań i opisanym ryzyku takich terapii. Z godną pochwałą inicjatywą wystąpili ISSCR oraz EuroStemCell, ale ich działania zderzają się z obecnością zachęcających reklam dla pacjentów i ich rodzin, którzy desperacko szukają pomocy medycznej. Słaba dostępność danych prowadzi do konsekwencji natury etycznej. Połączenie słabej jakości nauki, która nie osiąga rzetelnych wyników, nierealistycznych oczekiwań pacjentów i działań pozbawionych skrupułów prywatnych klinik może doprowadzić do podważenia zaufania opinii publicznej, instytucji finansujących badania oraz służby zdrowia do medycyny regeneracyjnej.

Ponadto, jak zostanie omówione w dalszej części raportu, sytuacja ulega ciągłym zmianom, gdyż wiele klinik wypracowało bardzo zaawansowane strategie postępowania, mimo dysponowania jedynie wstępnymi wynikami badań, przez co rozróżnienie pomiędzy akademickimi szpitalami klinicznymi, a prywatnymi klinikami stało się znacznie trudniejsze.

Naszym punktem wyjścia jest potencjał biologiczny i kliniczny omawianych terapii, ale odnosimy się także do kwestii etycznych i społecznych. Pragniemy ocenić, jak na podstawie obecnie dostępnej wiedzy dokonywać wyborów w ramach zarządzania badaniami i innowacją, jak zaangażować końcowych użytkowników tej wiedzy (pacjentów, służbę zdrowia, przemysł, decydentów, wydawców i edukatorów), a także jak zidentyfikować luki w wiedzy, aby w efekcie końcowym polepszyć współdziałanie pomiędzy nauką a decydentami. Jesteśmy także świadomi znaczenia ekonomiki zdrowia i cen usług medycznych (por. dyskusję w Cossu i in. 2018). W tym raporcie nie zajmujemy się szczegółowo tymi kwestiami, zauważamy jedynie, że dla systemu opieki zdrowotnej i ubezpieczycieli ważne jest uwzględnienie bardzo wysokich kosztów potencjalnych terapii w czasach ograniczonych nakładów. Koszty finansowe są nieodłączną częścią debaty etycznej, ponieważ nie jest możliwe zapewnienie opieki wszystkim pacjentom (zob. 2.7).

Wypowiadając się na temat panującej sytuacji pragniemy dodać nową jakość do istniejących już analiz. Naszym zdaniem do najważniejszych walorów wspólnego projektu naszych instytucji należą:

- Zgromadzenie w jednym miejscu rozległych badań biomedycznych i klinicznych z całej Europy wraz z odniesieniami do innych dyscyplin nauk przyrodniczych i społecznych, co stwarza szerszą perspektywę oceny.
- Podkreślenie najważniejszych zasad i wytyczenie kierunków przyszłego postępowania dla badań, innowacji i ich przełożenia na praktykę kliniczną.
- Wspieranie zaangażowania społeczności naukowych i medycznych we współpracę z kluczowymi grupami takimi jak: pacjenci, decydenci, redaktorzy czasopism naukowych, przemysł i władze.
- Stworzenie bazy, na podstawie której raport ten może być kontynuowany na poziomie poszczególnych krajów, jak i całej Unii Europejskiej.
- Stworzenie podstaw dla dalszych prac gromadzenia danych i przeprowadzenia analiz na całym świecie poprzez InterAcademy Partnership, globalną sieć placówek naukowych i medycznych.

³ Limfocyty T są skierowane przeciwko nowotworowi po wywołaniu ekspresji chimerycznych receptorów antygenowych. Wykazano wstępną słuszność tej koncepcji (tzw. proof-of-principle) w złośliwych nowotworach krwi, być może terapia ta okaże się także skuteczna w leczeniu guzów litych (June i in. 2018).

Nasze przesłanie dotyczące badań, innowacji regulacji i dostępności informacji skierowane jest do Komisji Europejskiej, Europejskiej Agencji Leków (EMA), Parlamentu Europejskiego, państw członkowskich, naszych instytucji oraz innych ośrodków naukowych i społeczności. Zagadnienia, którymi się tutaj zajmujemy, stanowią przedmiot globalnego zainteresowania, ale naszym głównym zadaniem jest stworzenie rekomendacji dla Unii Europejskiej. Zdajemy sobie sprawę, że niektóre kwestie opieki zdrowotnej muszą być rozwiązane na poziomie poszczególnych państw, lecz sprawy, które opisujemy w kolejnych rozdziałach, wymagają także podjęcia działań na poziomie Unii, albo przynajmniej zasługują na skoordynowane działania poszczególnych krajów. Mamy także na uwadze, że według najnowszej ankiety przeprowadzonej przez Eurobarometer*, 70% badanych w Europie oczekuje większej współpracy w kwestiach zdrowia na poziomie Unii Europejskiej. Procedury projektu opisane są w załączniku numer 1.

* 2017, https://www.europarl.europa.eu/infographic/eurobarometer/2017/index_en.html#health.

2 Zagadnienia kliniczne i prawne: Na czym stoimy?

Intencją autorów niniejszego raportu nie jest powielanie danych z opublikowanych już przeglądów postępu nauki próbach terapii komórkowych i genowych (np. De Luca, 2019; Blau i Daley, 2019; Abou-El Enein i Hey, 2019)⁴, ani też omawianie poszczególnych przypadków. W zakresie tych terapii osiągnięto mniejsze lub większe postępy (zob. Hanna i in. 2017 dla terapii genowej), choć w ostatnim czasie nastąpiło ich znaczne przyspieszenie. Należy także zauważyć, że postęp w zrozumieniu interakcji pomiędzy komórkami i rusztowaniami biomateriałowymi wspomaga rozwój biologicznych konstrukcji funkcjonalnych w inżynierii tkankowej (Pajorova i in. 2018). W zakresie terapii komórkowych grupa robocza EASAC-FEAM ograniczyła dyskusję do kilku wskazań klinicznych takich jak schorzenia neurologiczne (Lindvall, 2016), zaburzenia hepatyczne i mięśniowe (np. dystrofia mięśniowa), zaburzenia siatkówki (np. zwyrodnienie plamki żółtej) oraz mukowiscydoza. Pomimo, iż inne wskazania kliniczne znalazły się poza zakresem rozważań grupy roboczej odnotowujemy także postęp, który dokonał się na przykład w zakresie inżynierii tkankowej regeneracji kości (Shanbhag i in. 2019) oraz wrodzonych niedoborów odporności (Booth i in. 2016)⁵.

Jak już wspomniano, badania nad komórkami macierzystymi są bardzo zaawansowane w Unii Europejskiej (ramka 2).

Ramka 2 Działania w Europie:

Europejskie towarzystwo terapii genowej i komórkowej prześledziło ostatnio działania ośrodków naukowych, firm biotechnologicznych i farmaceutycznych, fundacji dobroczynnych oraz organizacji pacjentów w Europie. Badanie terapii komórkowych i medycyny regeneracyjnej w Europie zostało przeprowadzone i opublikowane przez: International Society of Cell Therapy i Tissue Engineering and Regenerative Medicine Society. Ostatnia edycja, oparta na badaniach z lat 2014-2015 została opublikowana w roku 2017 (Ireland i in. 2017).

Rozwój inżynierii tkankowej jest monitorowany w ramach różnych dyscyplin naukowych i tematów badawczych (Santisban-Espejo i in. 2018) w przodujących krajach (Santisban-Espejo i in. 2019; por. także ten Ham i in. (2018) na temat rozwoju ATMP.

Należy podjąć więcej działań, aby zrozumieć najważniejsze czynniki prowadzące do sukcesów w medycynie regeneracyjnej. Najbardziej obiecujące są strategie dedykowane poszczególnym tkankom, w których zniszczone lub dysfunkcyjne tkanki zastępuje się nowymi, co jest utrudnione gdy komórki gospodarza nie regenerują się (przykładowo mięsień sercowy lub mózg) wystarczająco szybko lub wcale. Mogą także wystąpić problemy z różnicowaniem się komórek macierzystych na dane typy komórek w rekonstrukcji tkanek, na przykład poszczególnych podtypów neuronów, komórek gładkich, wątroby, nerki lub serca albo też niezdolność komórek macierzystych lub potomnych do zintegrowania się z tkanką gospodarza. Ponadto zjawisko torowania (priming) dla nowych komórek będzie zależało w znacznym stopniu od zmienionego chorobowo otoczenia tkankowego, na przykład otoczenia cytokinowego w stanie zapalnym (Najar i in. 2018). Postęp w medycynie regeneracyjnej będzie więc zależał od głębszego zrozumienia immunologii, procesów zapalnych i zwłóknienia.

Opublikowany niedawno przez akademie amerykańskie raport (NASEM, 2019a) omawia liczne czynniki wpływające na zróżnicowanie skuteczności terapii komórkowych. Wśród nich wymienione są: różne pochodzenie komórek (według stanu zdrowia, wieku i płci dawcy oraz różny stan komórek u biorcy (jeśli nie jest on dawcą to te same czynniki plus proces chorobowy, jego stan zaawansowania i czynniki genetyczne). Stabilność genetyczna komórek macierzystych w procesie pasażowania w laboratorium przed ich zastosowaniem klinicznym również może być jednym z czynników. Innymi czynnikami, które mogą wpływać na późniejsze zachowanie komórek jest ich transport, zamrażanie i odmrażanie. Stąd pojawia się konieczność standaryzacji tych procedur. Kwestie te zostały szczegółowo omówione na przykładzie standaryzacji wytwarzania zrębowych komórek mezenchymalnych do rekonstrukcji kości zębodołu (Rojewski i in. 2019).

Oprócz nowych podejść klinicznych, metodologia medycyny regeneracyjnej obejmująca również wspólny zakres terapii genowych i komórkowych ma zastosowanie do modelowania procesów chorobowych in vitro oraz do skryningu i oceny nowych leków molekularnych. Wybrane przykłady opisano w załączniku nr 2.

2.1 Zagadnienia jakości dowodów

Kwestie poprawienia jakości danych przedklinicznych były już podnoszone w pracach publikowanych przez UK Academy of Medical Sciences⁶ i będą również omówione w dalszej części tego rozdziału w kontekście wymagań regulacyjnych.

⁴ Zob. także A. Boyd, „Where are we with gene therapy”, Faculty of Pharmaceutical Medicine, Royal College of Physicians, www.rcplondon.ac.uk/file/8918/download?token=qJdHAF7s. Obecnie wiele wskazuje, że firmy farmaceutyczne intensywnie pracują nad terapiami genowymi (Mullard, 2019).

⁵ www.esgct.eu.

⁶ Academy of Medical Sciences Regenerative Medicine Regulatory Workshop, October 2012, published 2013. <http://www.acmedsci.ac.uk/viewFile/51d179911937d.pdf>

Ocena bezpieczeństwa terapii musi być przeprowadzana już na etapie przedklinicznym. Przykładowo, pojawiają się nowe standardy oceny potencjału i zagrożeń stosowania ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych (Allison i in. 2018). Ponadto, przydatność komórek powinna być oceniana przy użyciu specyficznych, czułych metod mogących wyśledzić obecność komórek apoptozy lub nekrozy w całej puli komórek (Garzon i in. 2012). Zalecenia dla badań nad komórkami macierzystymi i ich klinicznymi zastosowaniami zostały wydane przez ISSCR (ISSCR 2016) i będziemy się do nich odnosić w dalszej części tekstu, podobnie jak do innych doniesień z literatury przedmiotu, również tych pochodzących z prac grupy roboczej EASAC FEAM.

Jednym z istotnych problemów w terapiach komórkowych jest to, że poszczególne terapie szybko przenoszone są do zastosowań klinicznych, czasem przy nikłych podstawach eksperymentalnych i powierzchownym zrozumieniu patofizjologii. Nawet jeśli testy kliniczne są prawidłowo zaplanowane i wykonane, ich wyniki stają się bezużyteczne, jeśli nie są podparte solidną bazą eksperymentalną. Przykładem są tutaj kontrowersje otaczające komórki macierzyste mezenchymalne, których zastosowania często oparte były na niewystarczających badaniach naukowych, co doprowadziło do nieuzasadnionych oczekiwań dotyczących ich wielorakich zastosowań (Sipp i in. 2018). Pomimo, iż osiągnięto postęp w zrozumieniu mezenchymalnych komórek macierzystych, potrzebne są dalsze badania nad nimi (Pittenger i in. 2019). International Society for Cell & Gene Therapy postuluje używanie nazwy mezenchymalne komórki zrębowe zamiast dotychczas używanej nazwy mezenchymalne komórki macierzyste (Viswanathan i in. 2019), ponieważ brakuje dowodów na to, że te komórki używane w terapii mają zdolność odnawiania i formowania różnicowanych tkanek.

Istnieją też inne fundamentalne kwestie, które należy rozważyć. W odróżnieniu od związków chemicznych, komórki nie posiadają dokładnie określonego składu chemicznego i molekularnego (MacPherson i Kimmelman, 2019). Oznacza to, że pomimo wszelkich wysiłków zmierzających do standaryzacji metod, protokołów i materiałów wyjściowych, produkty medyczne przygotowane w różnych laboratoriach albo nawet w różnym czasie w tym samym laboratorium będą się od siebie różniły. Rodzi się wobec tego pytanie, w jakim stopniu wpływa to na funkcjonalność komórek, gdyż pod tym kątem należy ograniczyć ich dopuszczalną zmienność. Kiedy przenosi się badania nad komórkami macierzystymi z laboratorium do kliniki, to kluczowe jest, aby komórki przeznaczone do zastosowania klinicznego zostały przetestowane pod kątem skuteczności w modelach przedklinicznych. Istnieją szczegółowe protokoły i procedury operacyjne (Standard Operating Procedures), które stosuje się w środowiskach laboratoryjnych.

Pomimo, że dobre praktyki laboratoryjne (GLP) oraz obszerne i rygorystyczne badania przedkliniczne doprowadzą do zwiększenia powtarzalności danych, narzucenie warunków dobrych praktyk produkcji (GMP) na badania przedkliniczne może nie rozwiązać podstawowych problemów, natomiast podniesie koszty do takiego poziomu, których nie będą w stanie ponieść ośrodki akademickie.

Ponadto, obostrzone zasady uzyskiwania kontrolowanych i powtarzalnych wyników badań przedklinicznych mogą stanowić znaczną trudność dla nowopowstających spółek, które potrzebują rozpocząć testy kliniczne w możliwie krótkim czasie, aby nie stracić rozpędu i zachować wiarygodność wobec inwestorów. Ponadto należy również rozważyć inne podejścia do wzmocnienia przedklinicznych modeli badań w przypadku złożonych wskazań medycznych. Niestety, problemy te nie mają łatwego rozwiązania.

Określenie nowych kryteriów bezpieczeństwa dla terapii komórkowych stanowi znaczne wyzwanie dla instytucji wydających regulacje prawne. Choć wymagania w tej kwestii są w dużej mierze oparte na standardach bezpieczeństwa opracowanych dla tradycyjnych leków, to wymagania te niekoniecznie są takie same. W związku z tym, potrzebne jest bardziej szczegółowe określenie kryteriów bezpieczeństwa dla produktów terapii komórkowej. Należy także podkreślić wagę zasady proporcjonalności przy ocenie ryzyka (zob. 2.7). W przypadku danych klinicznych, szerokie zasoby materiałów dotyczących zastosowań terapii komórek macierzystych dostępne są w bazie Cochrane⁷. Jakość dowodów często określa się jako niską (np. dla chorób sercowo-naczyniowych zob. Fisher i in. 2016). Istnieją także problemy z powtarzalnością wyników, na których opierają się najważniejsze badania kliniczne. Wycofanie wielu publikacji na temat zastosowania dorosłych komórek szpikowych i tkanki tłuszczowej w terapii chorób serca odbiło się szerokim echem w środowisku (Chien i in. 2019).

Systematyczny przegląd i meta-analizy publikacji potwierdzają istnienie wielu badań opartych na słabej jakości danych, w których zastosowano niewłaściwe warunki badań, które obarczone były wysoką niepewnością i heterogenicznością (na przykład badania dotyczące zastosowania terapii komórkowej w leczeniu pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów - Iijima i in. 2018). Ponadto, w przypadku wielu badań klinicznych trudno jest ustalić ich rzetelną podstawę. Przykładowo, w 2009 roku grupa neurologów stworzyła grupę Treat-NMD w celu poprawienia diagnostyki, opieki i leczenia pacjentów dotkniętych zaburzeniami neuromięśniowymi⁸. Początkowo grupa ta działała w ramach sieci finansowanej przez Komisję Europejską, a następnie jako organizacja wielozadaniowa. Jednym z pierwszych zadań tej organizacji było wprowadzenie standardów miar skuteczności (primary endpoints) tak, aby wyniki poszczególnych testów mogły zostać określone pod względem ilościowym oraz porównane z wynikami innych testów dla danego wskazania medycznego. Nie było to proste, ponieważ miary te opierają się na wynikach osiągniętych przez poszczególnych pacjentów (np. w testach chodzenia przez sześć minut), na który wpływ może mieć podporządkowanie się pacjenta, co uwiadamia się szczególnie w przypadku dzieci. Wyniki mogą też być zafałszowane przez efekt placebo. Ogólnie problemy dostępności i dystrybucji finansowania, konstrukcji protokołów oraz problemy związane z recenzowaniem publikacji mogą przyczynić się do powstania raportów niskiej jakości, opisujących nieistniejące lub minimalnie korzystne efekty (tj. biologicznie nieistotne efekty powyżej wartości kontrolnych). Takie raporty mogą wzbudzać nieuzasadnione nadzieje, a ich konsekwencje są szkodliwe dla wszystkich stron, a w szczególności dla pacjentów.

⁷ www.cochranelibrary.com.

⁸ <http://www.treat-nmd.eu/about/network>.

2.2 Ramy regulacyjne

Obecnie pacjenci w Unii Europejskiej mogą uzyskać dostęp do medycyny regeneracyjnej na jeden z czterech sposobów:

- Kiedy terapia została przetestowana i uzyskała akceptację odnośnych władz.
- W ramach testów klinicznych.
- Poprzez uzyskanie wyjątkowego zezwolenia na terapię w ramach stosowania procedury tzw. użycia humanitarnego (compassionate use) na mocy (1394/2007/EC)⁹.
- Poprzez udział w bezpośredniej rekrutacji prowadzonej za pośrednictwem internetu przez jednostki komercyjne, których działanie nie jest kontrolowane przez władze.

Jedynie dziesięć terapii medycyny regeneracyjnej uzyskało licencję Unii Europejskiej (punkt pierwszy powyżej - ten Ham i in. 2018), a wymagane do tego procedury będą omówione w dalszej części dokumentu. W odniesieniu do trzeciego punktu powyżej potrzebna jest większa otwartość i harmonizacja w procedurze wydawania decyzji¹⁰. Procedury te mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi państwami członkowskimi, często brakuje też danych i przejrzystości odnośnie skuteczności terapii lub jej braku, które są niezbędne w procesie gromadzenia wiedzy. Jednakże największe ryzyko wiąże się z ofertami, które nie podlegają żadnemu nadzorowi (punkt czwarty powyżej). Będą one przedmiotem dyskusji w dalszej części raportu.

W Unii Europejskiej odpowiedzialność za wprowadzanie regulacji dotyczących zdrowia spoczywa na Komisji Europejskiej, a konkretnie DG SANTE, zgodnie z wdrożeniem Europejskiej Komisji Leków (EMA). Kwestie związane z wsparciem badań laboratoryjnych i klinicznych oraz ich przełożenia na praktykę leżą w gestii DG Research and Innovation. Komisja Europejska wydała ogólne zalecenia dotyczące dobrych praktyk klinicznych, dobrych praktyk produkcyjnych, wektorów wirusowych stosowanych w terapii genowej, produktów medycznych opartych na komórkach ludzkich oraz nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

⁹ Istnieje także inna procedura wydania szpitalowi zezwolenia w drodze wyjątku, której przykładem jest stosowana we Francji ATU (autorisation temporaire d'utilisation – zezwolenie na tymczasowe użycie). Polega ona na wydaniu zezwolenia na terapię dla konkretnego pacjenta lub kohortę pacjentów za pomocą leku, którego skuteczność i bezpieczeństwo są domniemane. Bliższe szczegóły dotyczące wyjątkowej zgody dla szpitala lub użycia humanitarnego podane są w publikacji Elsanhoury i in. (2017). Procedury takie nie powinny być używane jako późniejsze uzasadnienie produkcji leku w zastępstwie dobrze udokumentowanych prób klinicznych. Kryteria przy wydawaniu wyjątkowych zgód i różnice pod tym względem pomiędzy Wielką Brytanią, Litwą i Polską omówione są przez Ivaskiene i in. (2017). Warto zastanowić się, jak większa spójność pomiędzy krajami pod tym względem mogłaby przyczynić się do zapobiegania ewentualnym nadużyciom.

¹⁰ European Biopharmaceutical Enterprises, www.ebe-biopharma.eu/advanced-therapy-medicinal-products. Zob. także przypis 6 i 12 odnośnie rozporządzenia dotyczącego ATMP.

¹¹ ATMP zostały zdefiniowane przez Komisję Europejską jako lekarstwa dla ludzi, wykorzystujące geny, tkanki lub komórki, mające między innymi zastosowanie w terapiach nowotworów (które nie są omawiane w niniejszym raporcie). Por. także uwagi Europejskiej Komisji Leków (EMA 2015) na temat klasyfikacji leków https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guidelines/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf. Charakterystyka ATMP i rola EMA oraz Committee for Advanced Therapies przedstawione są także na stronie <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>. Publikacja z października 2019 dotycząca wskazówek GCP co do stosowania ATMP (https://ec.europa.eu/health/sites/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf) omawia zagadnienia ochrony pacjentów biorących udział w próbach klinicznych, projektowanie takich prób, badania pozakliniczne, jakość, dokumentowanie i bezpieczeństwo ATMP. Opublikowany w październiku 2019 raport Komisji Europejskiej, który wykracza poza kwestie związane z ATMP, i dotyczy prawa w zakresie wykorzystywania krwi, tkanek i komórek, stwierdza, iż obecne ustawodawstwo nie nadąża za rozwojem innowacji (https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/policy/evaluation_en).

Zalecenia te, wraz z innymi źródłami rekomendacji, na przykład wydanymi przez WHO i Międzynarodową Organizację Normalizacyjną, dostępne są za pośrednictwem stowarzyszeń zawodowych.

Medycyna regeneracyjna (terapię genowe, komórkowe i tkankowe) podlega pod rozporządzenie Komisji Europejskiej 1394/2007 dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej (Advanced Therapy Medicinal Products - ATMP), które weszło w życie w roku 2008 (ramka nr 3)¹¹. Komitet ds. Terapii Zaawansowanych (Committee for Advanced Therapies – CAT) jest odpowiedzialny za ocenę jakości, bezpieczeństwa i skuteczności terapii oraz za bieżące śledzenie odkryć naukowych. Badanie ankietowe dotyczące produkcji ATMP w Europie wykazało, że spośród wszystkich produktów będących w trakcie opracowania 72% znajdowało się we wczesnym etapie prac (w badaniu tym wzięła udział niewielka liczba respondentów). Większość z firm należała do sektora małych lub średnich przedsiębiorstw (65%), a wśród najczęściej wymienianych problemów pojawiały się wymagania specyficzne dla danego kraju (16%), produkcja (15%) oraz projektowanie testów klinicznych (8%). Badanie dotyczące klinicznego wdrażania ATMP w Holandii (de Wilde i in. 2016) ujawniło inne istotne utrudnienia oprócz problemów związanych z badaniami klinicznymi, a mianowicie niewystarczające wsparcie finansowe, szybkie tempo zmian, brak wiedzy na temat ustawodawstwa, brak współpracy oraz kwestie odpowiedzialności. De Wilde i in. (2016) konkludują, iż „stworzenie środowiska akademickiego oraz zainwestowanie w zwiększanie zasięgu wiedzy na temat regulacji prawnych w instytucjach akademickich wydają się być koniecznymi warunkami wstępnymi, aby opracować ATMP począwszy od laboratorium, a kończąc na podaniu ich pacjentowi”.

2.3 Przyspieszony dostęp do terapii

Program pilotażowy Europejskiej Komisji Leków o nazwie Adaptive Pathways prowadzony w latach 2014-2016 badał dodatkowe ścieżki przyznawania pacjentom szybkiego dostępu do innowacyjnych terapii biomedycznych, na przykładzie dopuszczenia na rynek produktu terapii komórkowej (Lee i Lysaght, 2017).

Ramka nr 3: Istotne działania i wyzwania prawne związane z ATMP w UE - na podstawie literatury przedmiotu i prac zespołu EASAC-FEAM.

Kwestie związane z uaktualnianiem regulacji prawnych odnośnie ATMP są rozważane przez DG Sante oraz EMA. Konsultacje z zainteresowanymi stronami dotyczące wprowadzania regulacji prawnych, w tym ATMP, zakończyły się w czerwcu 2019¹².

Obecnie najważniejsze cele EMA dotyczące wprowadzania regulacji prawnych obejmują podejmowanie współpracy pomiędzy badaczami i ustawodawcami już na wczesnym etapie badań oraz żeby włączyć do tego procesu ciała zajmujących się oceną technologii zdrowotnych (HTA) oraz podmiotów finansujących (Hines i in. 2019). EMA podjęła także inicjatywę PRIME, która polega na zwiększaniu wsparcia dla badań nad lekami skierowanymi przeciwko nieuleczalnym chorobom, poprzez współpracę badaczy w celu optymalizacji gromadzenia solidnych danych i szybkiej oceny zastosowań leków.

Inne wątki dyskusji pomiędzy Komisją Europejską a zainteresowanymi stronami¹³ dotyczyły także kwestii autoryzacji jakości, bezpieczeństwa i innowacyjności terapii komórkowych, co obejmuje możliwość dotarcia do źródeł oraz opcję wprowadzenia ściślejszych reguł, jeśli istnieje wielu biorców z pojedynczego źródła. Ustanowienie grupy interesów ATMP w ramach Europejskiej Akademii Zgodności (do której należą głównie firmy farmaceutyczne, biotechnologiczne i ustawodawcy) stwarza dodatkową platformę wymiany doświadczeń i dobrych praktyk pomiędzy stronami zaangażowanymi w opracowanie, wytwarzanie, zarządzanie jakością i autoryzację rynkową terapii¹⁴.

Wstępna ocena pierwszej kohorty wniosków o dopuszczenie do komercyjnych zastosowań ATMP (Barkholt i in. 2018) ujawniła kilka problemów, które mogłyby doprowadzić do zablokowania wydania licencji, jeśli nie zostałyby rozwiązane. Wśród nich należy wymienić jakość produktu oraz dane kliniczne świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie. W przypadku terapii komórkowej, kluczowe jest scharakteryzowanie na wczesnym etapie rodzaju produktu, jego czystości, stabilności i siły, aby móc określić krytyczne parametry istotne w trakcie procesu leczniczego.

Badania dotyczące aspektów prawnych i etycznych muszą być kontynuowane, aby odnieść się do wyzwań pojawiających się na wszystkich etapach prac nad ATMP: wczesny i późny etap produkcji, procedury dopuszczenia na rynek i autoryzacji oraz nadzór po wprowadzeniu do obrotu. Należy spodziewać się reformy w zakresie z większego wsparcia dla nauki, ściślejszych wskazówek dotyczących badanych ATMP, stworzenia wspólnych standardów oceny oraz stworzenia zcentralizowanego źródła informacji dla wszystkich zainteresowanych stron. Dla EMA i CAT jest również istotne, aby poddać ocenie istniejące różnice pomiędzy krajami Unii Europejskiej w wydawaniu wyjątkowych zezwoleń dla poszczególnych szpitali.

Wysiłki idące w kierunku przyspieszenia dostępu pacjentów do innowacyjnych terapii są generalnie oczekiwane, lecz przy niewielkiej liczbie pacjentów może być konieczne dopuszczenie dowodów typu „proof of concept” do pracy nad ustalaniem dawki (Barkholt i in. 2018).

Istnieją także obawy, że warunkowe dopuszczanie na rynek produktów medycznych może spowodować pojawienie się produktów o słabo udokumentowanych korzyściach klinicznych. Przyznanie warunkowego przyspieszonego dostępu przenosi koszty finansowe i obciążenia z tytułu niepewności działania leku z producentów leków na system opieki zdrowotnej, i konsekwentnie z uczestników testów, którzy mają obowiązek przejść przez rygorystyczny proces podjęcia świadomej decyzji, na zwykłych konsumentów terapii, którzy takiej zgody podejmować nie muszą (MacPherson i Kimmelman, 2019). Konkretnie problemy wynikają z tego, że dopuszczenie warunkowe może się opierać na zastępczych miarach wyników oraz że zdolność sponsora leku do jego długoterminowego monitorowania i przestrzegania zobowiązań postmarketingowych może być słaba (zob. Kesselheim i Avorn, 2017). Można by wnosić o to, aby informacja dotycząca warunkowego dopuszczenia była udostępniana publicznie Lee i Lysaght, 2017). Niezależne oceny pierwszych przypadków wydawania warunkowych licencji przez EMA (Banzi i in. 2017) wskazują, że w czasie wydawania takiej decyzji należało mieć mocniejsze dowody w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leków, a jeszcze więcej danych powinno zgromadzić się przed wydaniem zgody właściwej. Ponadto, ponieważ koszt terapii będzie kluczowym czynnikiem decydującym o tym, czy zatwierdzone terapie dotrą do pacjentów, powinno się zachęcać do prowadzenia równoległej oceny technologii zdrowia (HTA), aby zebrać istotne dane na temat relacji kosztów i korzyści (Barkholt i in. 2018)¹⁵.

Grupa robocza EASAC-FEAM wyraziła obawy, że niektóre firmy proponują terapie o małej skuteczności i być może także skłaniają organizacje pacjentów do lobbowania za wydaniem zgody na dopuszczenie ich na rynek. Terapie te mogą skutkować wysokimi kosztami dla systemów opieki zdrowotnej (por. 2.4). Firmy mogą się bronić argumentując, iż zyski z takich produktów zostaną ponownie zainwestowane w leki kolejnych generacji, skuteczniejsze i tańsze. Jednakże jest mało dowodów wskazujących na to, że środki faktycznie są reinwestowane w ten sposób. Obawy dotyczące interakcji finansowych pomiędzy firmami i organizacjami pacjentów mają charakter bardziej ogólny (Ozieranski i in. 2019), a możliwym ich rozwiązaniem może być ujawnienie baz danych dotyczących płatności.

Przyspieszony dostęp i mechanizmy warunkowego dopuszczenia są stosowane także w innych krajach (Zarzeczny i in. 2018), takich jak: Japonia (Sipp, 2015), Stany Zjednoczone (Avorn i Kesselheim 2015; Shapiro i in. 2019) i Kanada (Reicin i in. 2012). W Stanach Zjednoczonych potencjalna wartość terapeutyczna komórek macierzystych została podniesiona w debatach politycznych, w których wzywano do wprowadzenia zasady wolnego wyboru leków (Bianco i Sipp, 2014).

¹² EMA Regulatory Science to 2025 – refleksje strategiczne, materiały dla prasy z dnia 19 grudnia 2018, www.ema.europa.eu.

¹³ Protokół spotkania International Society for Cell Therapy i DG Sante B4, 14 czerwca 2018. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/ev_20180614_mi_en.pdf

¹⁴ www.atmp-group.org.

¹⁵ Publikacja wydana przez Alliance for Regenerative Medicine (sojusz zrzeszający firmy i inne strony) pt. „Getting ready: recommendations for timely access to advanced therapy medicinal products (ATMPs) in Europe”, w lipcu 2019, www.alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/07/ARM-Market-Access-Report-FINAL.pdf, przybliża perspektywę biznesu na kwestie związane z warunkowym refundowaniem terapii, oceną technologii medycznych (HTA) w przypadku ATMP, potrzebą inicjatyw pan-europejskich wspierających korzystanie z prawdziwych dowodów, dialog, dostęp do danych poprzez granice państw oraz opcje nowych rozwiązań finansowania.

Zwolennicy deregulacji sugerują, że leki regeneracyjne powinny być dopuszczone na rynek już po fazie wstępnego dowodu i testów bezpieczeństwa. Jednakże należy zrozumieć, że pierwsza faza testów wykazuje jedynie, czy dany produkt jest na tyle bezpieczny, że można kontynuować testy, a nie czy jest odpowiedni do szerokiego wdrożenia. Wydana ostatnio na podstawie szybkiej ścieżki zgoda dla japońskiego uniwersytetu na prowadzenie terapii komórkowej uszkodzenia rdzenia komórkowego jest kontrowersyjna. Charakter używanych w tej terapii komórek jest niejasny, a dowody kliniczne są słabe (Anon, 2019a). W Japonii problem ten spotęgowany jest przez rzekome zalecenie ministerstwa zdrowia, aby badacze nie publikowali danych, co umotywowane jest tym, że wówczas dane te mogłyby być użyte w promowaniu terapii. Japońskie ministerstwo zdrowia odpowiedziało na tę krytykę (Miyamoto, 2019), stwierdzając, że wymaganie prowadzenia podwójnie ślepych badań klinicznych stwarza inne problemy etyczne (na przykład wykonywanie zabiegów na grupie kontrolnej). Problemy etyczne mogą też wynikać z opóźniania lub wstrzymywania dostępu do terapii. Kontrowersje związane z udowodnieniem i zatwierdzeniem bezpieczeństwa i skuteczności leków oraz z uzyskaniem świadomej zgody pacjenta wywołane są również ostatnimi doniesieniami, według których wybrane elitarne szpitale w Chinach będą mogły oferować terapie eksperymentalne bez zatwierdzenia (Cyranoski, 2019a).

Podsumowując, w podrozdziałach 2.1-2.3 stwierdziliśmy, że w medycynie regeneracyjnej może występować brak dowodów normalnie wymaganych dla dopuszczenia na rynek produktów farmaceutycznych, a istniejące modele finansowania tylko pogarszają ten problem. Testy medycyny regeneracyjnej są zwykle prowadzone na małych próbach bez udziału grupy kontrolnej, często od razu na ludziach, tak więc trudno oszacować ryzyko dla pacjenta (Abou El-Enein i Hey, 2019).

2.4 Wyłaniające się modele finansowe

Jak już zauważono wcześniej, sytuacja ulega szybkim zmianom pod wieloma względami. Dla niektórych nowatorskich terapii mogą być dostępne pewne dowody eksperymentalne oparte na wyważonych hipotezach początkowych opublikowanych w renomowanych czasopismach na podstawie opinii ekspertów. Jednakże dane takie mogą być następnie promowane w nieproporcjonalny sposób do uzyskanych dowodów przez firmy komercyjne, przez co zaciera się rozróżnienie pomiędzy wiarygodnymi i powtarzalnymi wynikami, a przedwczesnymi i nieudokumentowanymi opiniami.

Zamiast sytuacji, w której powinno być łatwo rozróżnić „dobre” i „złe” kliniki mamy do czynienia z kontinuum przypadków pomiędzy tymi skrajnościami, gdzie trudno jest wyznaczyć jakieś granice. Brak opublikowanych doniesień może wskazywać na brak dowodów, na przykład dotyczących charakterystyki komórek i efektów klinicznych, co może prowadzić do sugerowania korzystnych właściwości terapeutycznych w wielorakich wskazaniach.

Choć w praktyce mogą zdarzać się niekompletne dane (Rys. 2), pożądany pakiet dowodów musi zawierać badania przedkliniczne, omówienie mechanizmów, opublikowany projekt etapu klinicznego oraz jego rezultatów. Brak jednego lub wszystkich tych elementów wzbudza wątpliwości.

Przykładowo, autologiczną terapię komórkową uważa się za obiecującą w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (SLA) z uwagi na zdolność komórek do wydzielania czynników neurotroficznych i modulacji odpowiedzi układu odpornościowego (Oskarsson i in. 2018). Jednakże w żadnej ze wczesnych prób klinicznych nie uzyskano istotnego potwierdzenia skuteczności, choć odnotowano subiektywne korzyści (Petrou i in. 2016). Autologiczna terapia komórkowa została umieszczona na „szybkiej ścieżce” przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego i uzyskała status Orphan, czyli leku sierocznego nadany zarówno przez FDA i EMA. W roku 2018 jedna z firm zaoferowała eksperymentalną terapię komórkową pacjentom ze stwardnieniem zanikowym bocznym w ramach nowo wprowadzonego w Stanach Zjednoczonych prawa „right-to-try”, przyznającego terminalnie chorym pacjentom dostęp do niezatwierdzonych terapii. Następnie firma ta zmieniła zdanie¹⁶. O ile należy uznać potrzebę małych i średnich przedsiębiorstw do przyciągnięcia finansowania przez inwestorów, przypadek ten ilustruje pewne problemy wynikające z nadmiernego optymizmu wyznawanego przez niewielkie firmy. Uświadamia on także potrzebę zbudowania opartych na nauce powiązań pomiędzy firmami a komitetami doradczymi ciał regulacyjnych, w celu zapewnienia dostępu do mocnych podstaw naukowych, nawet jeśli niekiedy dopuszcza się do terapii innowacyjnych pacjentów nie mających innych alternatywnych opcji. Istnieją także kwestie dotyczące treści zamieszczanych na stronach internetowych firm przed uzyskaniem zezwolenia na wprowadzenie terapii oraz selektywnego odwoływania się do wyników niektórych pacjentów w sytuacji, kiedy istnieją także dane podważające wiarygodność tych wyników¹⁷.

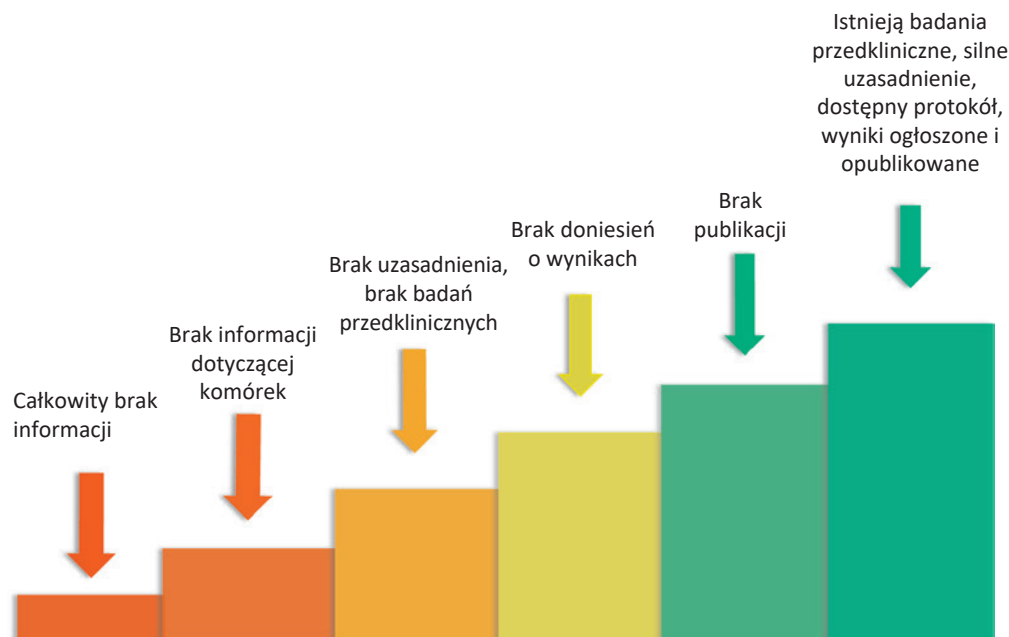
2.5 Nieuregulowana podaż i nieudokumentowane działania terapeutyczne

Oprócz wyzwań stojących przed badaczami, firmami i ciałami regulacyjnymi w zakresie udokumentowania skuteczności terapii w procesie jej zatwierdzania, jak opisano powyżej, istnieje jeszcze inny problem: niektóre kliniki obiecują korzyści terapeutyczne używając słabo opisanych komórek macierzystych na podstawie skąpych dowodów¹⁸.

¹⁶ <https://www.statnews.com>, 26 czerwca 2018, www.marketwatch.com, 5 lipca 2018.

¹⁷ Przykładowo, jedna z firm promuje swój produkt („multipotencyjne komórki prekursorowe”, produkt allogeniczny używany do modulacji układu odpornościowego badań fazy 2 wskazują, że nie ma różnicy pomiędzy działaniem tego leku a placebo przy ustanowionej podstawowej mierze skuteczności jako stan 90 dni po udarze (Hess i in. 2017).

¹⁸ Jest to problem o zasięgu ogólnosięciowym, choć jego skala nie jest dokładnie znana. Według oceny przeprowadzonej w USA (Turner i Knoepfler, 2016) wśród 24 wskazań, dla których najczęściej kieruje się kampanie promocyjne terapii komórkowych bezpośrednio do pacjentów, na pierwszym miejscu są schorzenia ortopedyczne (>300 firm), leczenie bólu (>150), medycyna sportowa (ok. 100), schorzenia neurologiczne (<100) i układu odpornościowego (<100).



Rys 2 Rosnące stopnie dowodów.

Źródłem tego problemu częściowo jest zgoda na użycie komórek macierzystych, minimalnie zmanipulowanych i homologicznych z pominięciem ścieżki legislacyjnej obowiązującej dla leków (MacPherson i Kimmelman, 2019). Jednakże w ostatnich latach ciała regulacyjne w różnych krajach ustaliły, że produkty oparte na komórkach macierzystych powinny podlegać takim zasadom, jak inne ATMP. Konsekwencje wcześniejszych decyzji zostały jednak bezwzględnie wykorzystane przez niektóre kliniki.

Nieuregulowane terapie o niepotwierdzonej skuteczności, za które pacjenci muszą płacić, często charakteryzują się niejasnym lub nieudowodnionym stopniem skuteczności, niewystarczającymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z badań in vitro na zwierzętach i na ludziach, nieadekwatna informacja dotycząca zgody pacjenta oraz brakiem publikacji naukowych w prestiżowych, recenzowanych czasopismach. Są też problemy wynikające z niespójności bądź wieloznaczności (Sipp i in. 2018), oraz ryzyko dawania nieuczciwych obietnic i ostatecznego wyrządzenia krzywdy (np. FDA, 2017, Kuriyan i in. 2017). Wiele z klinik reklamujących terapie komórkowe nie przeszło odpowiedniego szkolenia, więc nie tylko nie spełniają norm w zakresie dowodów naukowych, ale nie posiadają także odpowiednich kwalifikacji zawodowych (Fu i in. 2019).

W 2010 roku EMA wyraziła obawy dotyczące nieuregulowanego stosowania produktów medycznych (EMA, 2010), które miały zawierać komórki macierzyste do leczenia szerokiej gamy poważnych i zagrażających życiu chorób.

Produkty te mogą nie tylko nie przynosić pacjentom korzyści, ale nawet stanowić zagrożenie, gdyż ich bezpieczeństwo nie zostało odpowiednio zbadane. Obawy tego rodzaju są wciąż aktualne. W 2017 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, 2017) również wydała ostrzeżenie o podaży produktów terapii komórkowych, które zostały wprowadzone bez zatwierdzenia i bez dowodów naukowych, jednocześnie wydając nowe ramy regulacyjne w tym zakresie. Ostatnio FDA wygrała proces przeciwko firmie stosującej terapię komórkową, która spowodowała krzywdę pacjenta¹⁹. Był to wyrok precedensowy. FDA podkreśla rozróżnienie pomiędzy terapiami, które wymagają zatwierdzenia przed wprowadzeniem na rynek i tymi, które go w Stanach Zjednoczonych nie wymagają, ponieważ manipulacja jest minimalna i używa się komórek homologicznych (Marks i Gottlieb, 2018). Jest jednak mało prawdopodobne, że te zalecenia powstrzymają nieuczciwe praktyki kliniczne, choć cywilne procesy sądowe mogą się przyczynić do zaostrzenia regulacji (Horner i in. 2018).

W ostatnich latach powszechna stała się bezpośrednia reklama konsumencka niezatwierdzonych terapii komórkowych (Lee i in. 2017), na przykład w Stanach Zjednoczonych, Australii, Japonii, Kanadzie i w Indiach (Sipp i in. 2017, 2018; Tiwari i Desai, 2018; Turner i in. 2019, Cyranoski, 2019b). W Australii, gdzie dopuszczono terapię komórkami autologicznymi na podstawie skąpych dowodów, ostatnio wprowadzono zmiany, aby ograniczyć podaż słabo przebadanych terapii i zwiększyć bezpieczeństwo pacjentów²⁰.

¹⁹ „FDA wins groundbreaking case against for-profit stem cell company” 4 czerwca 2019, <https://www.pharmacist.com/article/fda-wins-groundbreaking-case-against-profit-stem-cell-company>.

²⁰ „Stem cell treatments and regulation” a quick guide for consumers, Department of Health Therapeutic Goods Administration, Australia, 25 czerwca 2019, www.tga.gov.au.

Kampanie crowdfundingowe, w których zbiera się pieniądze na terapie komórkowe, mogą kłaść przesadny nacisk na możliwe korzyści, wpływać na opinię publiczną i wywierać presję na systemy opieki zdrowotnej (Snyder i in. 2018). Istnieją dowody działań niekorzystnych (Marks i Gottlieb, 2018), a także obawy o długoterminowe bezpieczeństwo pacjenta związane z konsekwencjami niekontrolowanego namnażania się, różnicowania oraz migracji komórek macierzystych, czyli tych cech, które czynią je wartościowym materiałem terapeutycznym.

ISSCR wydało zalecenia (ISSCR, 2016) dotyczące badań nad komórkami macierzystymi i ich przełożenia na praktykę kliniczną, w tym zalecenia dotyczące publikacji, zarówno negatywnych jak i pozytywnych wyników w recenzowanych czasopismach oraz zwiększenia dostępu do informacji na temat wczesnych faz testów. Jednakże analiza wyników testów klinicznych (Fung i in. 2017) wskazuje, że spośród całkowitej liczby testów (1052) tylko w przypadku 179 z 393 ukończonych testów opublikowano wyniki. Natomiast żadna z klinik znanych z turystyki terapeutycznej nie opublikowała wyników zgłoszonych tam 48 testów. Tendencja do ogłaszania przedwczesnych wyników terapii, często uzyskanych tylko od części uczestników przed zakończeniem procesu testowania, zwiększa oczekiwania: turystyka terapeutyczna jest bardzo często umotywowana niepotwierdzonymi informacjami oraz wypowiedziami celebrytów.

2.6 Kontekst globalny

Turystyka medyczna (Gunter i in. 2010) i globalny zasięg rozwijającego się przemysłu, żerujące na różnicach w regulacjach prawnych ujawniają potrzebę połączenia wysiłków międzynarodowych w celu raportowania i monitorowania korzyści i zagrożeń. Turystyka medyczna powinna być wyraźnie oddzielona od opartego na podstawach naukowych humanitarnego stosowania leków, gdzie najważniejsze jest bezpieczeństwo pacjenta. Więcej informacji na ten temat dostępne jest od ISSCR. Wiele wskazuje na to, że niektóre państwa wydały zbyt permissive przepisy. W niektórych krajach azjatyckich ścieżki regulacyjne zostały dostosowane do wydawania szybkich zgód w zakresie medycyny regeneracyjnej (Sipp i Sleeboom-Faulkner, 2019, Cyranoski, 2019b).

W dobie konkurencji międzynarodowej istnieje ryzyko, że inne rządy również obniżą progi regulacyjne bez rozważnego przemyślenia skutków dla pacjentów lub budżetów systemów opieki zdrowotnej, co może również skutkować podważeniem zaufania do badań naukowych i standardów ich wdrażania. Należy zwrócić większą uwagę na presję konkurencyjności, używając dostępnych metod międzynarodowej harmonizacji regulacyjnej (zob. rozdział 4). Pojawiały się również sugestie (Lee i in. 2017), że wskazówki powinna wydać WHO, która mogłaby również koordynować działania międzynarodowe, na przykład poprzez tworzenie doradczych paneli ekspertów zajmujących się produkcją, licencjonowaniem i zastosowaniem leków oraz stanowiących platformy do przedyskutowania spraw jurysdykcji i monitorowania sytuacji w różnych krajach. Jeżeli miałyby się wypracować międzynarodowe wskazówki w zakresie medycyny regeneracyjnej, to istotne byłoby niepodważanie wcześniej osiągniętych porozumień, w których kraje „zobowiązują się respektować wolność niezbędną do prowadzenia badań naukowych i działań kreatywnych”²¹, a jednocześnie „uznają prawa każdego człowieka... do odnoszenia korzyści z postępu nauki i jej zastosowań”.

2.7 Problemy etyczne badań nad komórkami macierzystymi

Eksperymenty kliniczne podlegają ścisłej regulacji, jednakże jak zaobserwowano w odniesieniu do niedawnych kontrowersji dotyczących przeszczepu sztucznej tchawicy (Asplund i Hermeren, 2017), niektóre punkty deklaracji helsińskiej WMA mogą być błędnie interpretowane i wymagają rewizji w celu zapobieżenia eksperymentom prowadzonym według uznania lekarzy. Pod tym względem wskazówki ISSCR stanowią alternatywną, solidną podstawę do stosowania metod innowacyjnych poza klinicznymi projektami badawczymi. Dodatkowe wskazówki ISSCR dotyczące wskazań klinicznych i zgody pacjenta omówione są w kolejnym rozdziale.

Zagadnienia etyczne związane z dostępem pacjentów do terapii eksperymentalnych, w tym terapii genowych i komórkowych zostały także poddane analizie przez brytyjską radę Nuffield Council of Bioethics (2018, zob. także Zarzeczny et al 2018, MacPherson i Kimmelman, 2019; w NASEM 2019b znaleźć można pełniejszą dyskusję)²².

²¹ „Międzynarodowy pakt praw gospodarczych, społecznych i kulturalnych” (“International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights”) wprowadzony w życie w 1976, <https://www.ohchr.org/en/professionalinterest/pages/cescr.aspx>.

²² National Academies Stanów Zjednoczonych proponują kierowanie się następującymi wytycznymi w kwestiach etycznych:

- Promowanie wartości społecznych
- Minimalizowanie szkodliwego wpływu na społeczeństwo
- Ochrona interesów osób biorących udział w badaniach
- Ochrona interesów pacjentów
- Zwiększanie rygoru badań i jakości danych
- Angażowanie odpowiednich społeczności
- Zapewnienie kontroli i odpowiedzialności
- Uznanie roli rządów i decydentów.

Zagadnienia te związane są z rzetelną informacją, zgodą pacjentów oraz relacją ryzyka i korzyści. Wśród nich należy wymienić:

- Bezpieczeństwo i skuteczność, kiedy dostępne jest niewiele wyników badań i istnieje niepewność dotycząca odpowiedniego dawkowania leków i jego efektów długoterminowych; w jakich przypadkach taka niepewność może być zrównoważona brakiem innych dostępnych opcji dla pacjenta.
- Zgoda pacjenta - pacjenci nie zawsze zostają poinformowani o eksperymentalnym charakterze terapii. Ponadto stan ich zdrowia może wpływać na zdolność oceny ryzyka i korzyści. Problemy te mogą wystąpić zwłaszcza w sytuacji, kiedy terapia eksperymentalna dotyczy dziecka lub osoby niezdolnej do podjęcia świadomej decyzji. Podjęcie otwartego dialogu pomiędzy pacjentem a przedstawicielem służby zdrowia może pomóc w rozwiązaniu problemów medycznych związanych z medycyną regeneracyjną, o ile dyskusję taką prowadzi się przy poszanowaniu wartości wyznawanych przez pacjenta.
- Obecnie informacje dotyczące nowoczesnych terapii są łatwo dostępne w internecie. Może to pomóc pacjentom, ale z drugiej strony informacje takie mogą być często mylące, skomplikowane i nie wymieniać czynników ryzyka.
- Odpowiedzialność zawodowa - istnieją przykłady konfliktu interesów, gdzie pracownicy służby zdrowia są zachęceni do stosowania innowacyjnych terapii, co może kolidować z ich odpowiedzialnością zawodową obejmującą raportowanie skutków ubocznych i niekorzystnych.
- Równość i sprawiedliwość - dostęp pacjentów do terapii eksperymentalnych jest nierówny i często ograniczany przez wysoki koszt. Wczesny dostęp do drogich terapii może także skutkować zmniejszeniem środków przeznaczonych na inne działy medycyny. Terapie medycyny regeneracyjnej mogą także prowadzić do oszczędności w dłuższym horyzoncie czasowym, pozwalając uniknąć przyszłych kosztów opieki nad chorym. Nawet jeśli tak jest, krótkoterminowe stosowanie terapii jest kosztowne. Bardzo wysokie koszty niektórych terapii zatwierdzonych do stosowania są także narastającym problemem dla pacjentów i ich rodzin. Obliczenie kosztów i korzyści dla pacjenta jest problemem złożonym i wymaga dalszej pracy, aby móc ocenić sprawiedliwy dostęp dla pacjentów oraz obciążenie ubezpieczycieli i służby zdrowia²³.

- Materiał biologiczny pobrany od dawców - kwestia ta została poruszana w dyskusji pomiędzy Komisją Europejską i ISCT. Legislacja dotycząca tkanek i komórek oparta jest na zasadzie altruistycznego dawstwa. Należy więc ustalić status materiału biologicznego pochodzącego od dawcy, kiedy stanie się on produktem medycznym. Potrzebne są tutaj przejrzyste reguły i informacje.

Należy podkreślić, że wyzwania natury etycznej i społecznej występują także w innych działach badań medycznych i polegają - na przykład - na skłonności do publikowania wyłącznie pozytywnych wyników, niewystarczającym informowaniem pacjentów i wysokich kosztach nowoczesnych terapii. Tocząca się tu dyskusja dotycząca medycyny regeneracyjnej przebiega więc w szerszym kontekście.

Różne formy medycyny regeneracyjnej mają więc wspólną cechę, którą jest niepewność i niepełna wiedza. Pewne rekomendacje dotyczące odpowiedzialności badaczy zostały zawarte w zrewidowanym kodeksie postępowania dla integralności badań (ALLEA, 2017) oraz w pracy IAP na temat odpowiedzialności nauki. Należy zwiększyć wysiłki w celu wyszkolenia badaczy w kwestiach etycznych, prawnych i społecznych (Illes i in. 2017). Należy także zastanowić się nad odpowiedzialnością innych stron, takich jak organizacje finansujące badania, lekarze i służba zdrowia, ciała regulacyjne, czasopisma medyczne, łańcuch dostawców oraz pacjenci i ich rodziny. Niewykluczone, że pomiędzy niektórymi z tych grup występują konflikty interesów. Przykładowo zmianom ulegają priorytety służby zdrowia na skutek zmian demograficznych. Aby rozwiązać takie konflikty, trzeba przede wszystkim określić sporne wartości oraz je ocenić i przedyskutować. Jak wspomniano powyżej, dostęp do drogich terapii może skutkować przesunięciem środków z innych działów służby zdrowia, przy braku przekonujących dowodów o skuteczności takich kosztownych innowacyjnych terapii. Pojawia się dylemat, czy ważniejsza jest niepewna inwestycja w terapie dotychczas nieuleczalnych schorzeń, która może okazać się efektywna w przyszłości, czy też należy przeznaczyć środki na leczenie bardziej pospolitych schorzeń, gdzie korzyści są dobrze poznane. Na pytanie to nie ma prostej odpowiedzi i należy poddać je wnikliwej debacie.

²³ Chociaż ostateczna decyzja w sprawie oceny kosztów i korzyści spoczywa na krajach członkowskich, powstaje pytanie, czy UE powinna zająć bardziej aktywnego stanowiska. Decyzje państw członkowskich mogą mieć wpływ na ich sąsiadów oraz na efektywne wcielenie w życie Dyrektywy 2011/24/EU dotyczącej praw pacjentów w korzystaniu ze służby zdrowia za granicą.

Problemy etyczne wynikają ze sporu wartości i konfliktu interesów. W sytuacji takich konfliktów, gdzie pewne cele można osiągnąć tylko kosztem innych, należy odnieść się do dostępnych zasad, które umożliwiają podjęcie decyzji. W przypadku kwestii dostępu pacjentów do terapii eksperymentalnych zastosowanie mają dwie takie zasady: zasada ostrożności i zasada proporcjonalności.

Gdyby zasada ostrożności mówiła „nie podejmuj żadnych działań, których ryzyko jest nieznane”, oznaczałoby to zatrzymanie postępu, gdyż powstrzymanie się od działań jest także obciążone ryzykiem, lecz jeśli zasadę tę odczyta się jako mówiącą „działaj ostrożnie”, należy jasno określić, co ona oznacza w praktyce. Bezpieczeństwo nie podlega dyskusji, ale równie ważna jest skuteczność. Jedną, choć niejedyną z możliwości interpretacji tej zasady jest „działaj według zasady proporcjonalności”.

Zasada ostrożności rozumiana ściśle nakazuje nam zaprzestać działania, jeśli istnieje niepewność dotycząca ryzyka. Obarcza ona odpowiedzialnością za dostarczenie dowodów bezpieczeństwa tych, którzy chcą wprowadzić zmianę. Zasada proporcjonalności jest za to bardziej otwarta i sprowadza się do czterech warunków (Hermeren, 2012), które podlegają dyskusji, ocenie i zastosowaniu w świetle dostępnych dowodów. Podejmowane decyzje nie mają więc charakteru niepodważalnego i niezmiennego, ale mogą być dostosowywane do dowodów naukowych i wartości uznanych za najważniejsze:

- (1) Ważność celu - założony teoretyczny lub praktyczny cel powinien być istotny.
- (2) Adekwatność środków - środki powinny prowadzić do osiągnięcia celu.
- (3) Najlepsza dostępna opcja - nie istnieją inne mniej ryzykowne metody osiągnięcia celu.
- (4) Wyważenie użytych środków - środki powinny być odpowiednio wyważone w stosunku do zamierzonych celów, co wymaga analizy, argumentów i interpretacji.

Czynniki te składają się na podejście zwane zarządzaniem (stewardship), oznaczające ciągłe monitorowanie zmieniających się dowodów i wartości w ramach wytyczonych przez szacunek dla praw człowieka i dobrostan zwierząt, w czym kierować należy się wytycznymi ISSCR. Ponadto zasadę proporcjonalności można stosować w bardzo różnych kontekstach i za każdym razem należy jasno określić, jakie przyjmuje się założenia rozważań. Jakie wnioski możemy wyciągnąć z historii medycyny? Bezpieczeństwo pacjentów nie podlega żadnej dyskusji, ale widać, że chęć podjęcia pewnego ryzyka przy świadomej zgodzie pacjentów okazywała się nieraz niezbędna do osiągnięcia postępu w zakresie diagnostyki i metod terapeutycznych. Upieranie się przy zerowym ryzyku zatrzymałoby postęp i ograniczyłoby możliwości pomagania przyszłym pacjentom.

3 Przyszłe wyzwania: oczekiwania, popyt i sprawy praktyczne

3.1 Jak można poprawić bazę dowodów?

Ryzyko związane z medycyną regeneracyjną można kontrolować na dwa uzupełniające się sposoby (Cossu i in. 2018): przez ogólne zarządzenia i przez wyrażanie zgody przez poszczególnych uczestników terapii. W tym drugim przypadku pacjent może panować nad ryzykiem, jeżeli jest odpowiednio poinformowany. W obu przypadkach potrzebna jest większa precyzja, dokładniejsza charakterystyka, weryfikacja i obiektywne dowody, które zapewniają klarowność i dokładność ciałom regulacyjnym, transparentność i dokładność naukową oraz jasność dla pacjentów (Zarzeczny i in. 2018). Jak omówiono powyżej, dostępne dowody tworzą nieregularne kontinuum zróżnicowanych pod względem jakości danych, od dobrze udokumentowanych wyników dopuszczonych przez odpowiednie władze do stosowania, poprzez badania prawdopodobnie dobrej jakości, choć o ograniczonym zakresie, które mogą być podstawą przedwczesnych decyzji przyspieszonym dostępie do terapii, aż do skrajnych przypadków nieuregulowanych, niejasnych i niepotwierdzonych doniesień o korzyściach terapeutycznych. Wśród działań priorytetowych zmierzających do stworzenia podstaw naukowych dla lepszego zarządzania i lepszej informacji dla pacjentów należy wymienić:

- Skoordynowane wysiłki w celu lepszego zrozumienia mechanizmów biologicznych w poszczególnych terapiach, aby zapewnić postęp w badaniach podstawowych w czasach, gdy przeważają strategie finansowania nakierowane na zysk. Takie lepsze zrozumienie jest niezbędne na wszystkich poziomach edukacji średniej i wyższej, zarówno na uczelniach medycznych, jak i edukacji dziennikarzy i wszystkich ludzi.
- Zaangażowanie się badaczy, redaktorów czasopism i podmiotów finansujących badania w użycie bardziej precyzyjnej terminologii. Możliwość ustalenia rejestru terapii komórkowych przy użyciu standaryzowanych danych może być również brana pod uwagę (NASEM, 2019a) i może umożliwić długoterminowe śledzenie stanu pacjentów (MacPherson i Kimmelman, 2019). Posunięcie takie wymagałoby jednak znacznych środków.
- Zrekrutowanie wykształconych i bezstronnych ekspertów w charakterze recenzentów i ustawodawców ze szczególnym naciskiem na wiedzę w dziedzinie biologii we wszystkich ciałach wydających decyzję.
- Uznanie, iż badania kliniczne w dziedzinie medycyny regeneracyjnej muszą spełniać te same kryteria projektu i monitorowania badań, które stosowane są do odpowiedzialnych testów klinicznych, choć trzeba mieć na uwadze nieuniknione różnice w logistyce i w rodzaju produktu medycznego. Kryteria te obejmują również kwestie etyczne. Należy dołożyć wszelkich starań, aby gromadzić systematyczne dane po wprowadzeniu leku do obiegu w szczególności, jeśli dostęp do niego został przyznany warunkowo.

- Odróżnienie odpowiednio zaprojektowanych i przeprowadzonych prób klinicznych (w których pacjenci nie powinni ponosić żadnych kosztów) od testów, w których prywatne kliniki wykorzystują sytuację pacjenta (Cossu i in. 2018).
- Narzucenie rygorystycznych norm metodologicznych przez ciała ustawodawcze tak, aby odpowiednio zrównoważyć potencjalne korzyści i koszty oraz wspierać badania znajdujące się we wczesnych fazach.
- Przestrzeganie najnowszych rekomendacji dotyczących jakości medycyny regeneracyjnej i charakterystyki produktów wydanych przez stowarzyszenia naukowe, takie jak ISSCR.

Powyższe priorytetowe działania powinny być skoordynowane zarówno w krajach z ustaloną tradycją badań w medycynie regeneracyjnej oraz w regionach, takich jak niektóre państwa afrykańskie (Gaobotse, 2019), gdzie takie badania prowadzi się od niedawna.

Jeśli chodzi o gromadzenie i ocenę danych klinicznych w medycynie regeneracyjnej, duże zrandomizowane testy z udziałem grup kontrolnych mogą w większości przypadków nie być możliwe. W związku z tym należy opierać się na dokładnych recenzjach i meta-analizie wyników zbiorczych o odpowiedniej jakości i transparentności. W tym celu należy wymagać, aby przeprowadzenie i opis prób klinicznych jednoznacznie opisywały przebadaną populację i wybieranie próby pacjentów, podstawowe miary skuteczności, rodzaj interwencji, randomizację i inne procedury statystyczne oraz charakterystykę warunków próby (Abou-El-Enein i Hey, 2019). Użycie nowopowstałych metod syntezy dowodów, na przykład mapowanie dowodów, może okazać się przydatne, jeśli zbiory danych są zbyt heterogeniczne, aby zastosować tradycyjną meta-analizę.

Inną istotną kwestią w projektowaniu prób klinicznych jest uwzględnienie perspektywy pacjenta, to jest subiektywnego poczucia poprawy lub jakości życia w systematycznej ocenie stanu zdrowia. Zaangażowanie pacjentów w ustalaniu klinicznych miar skuteczności wymaga ustalenia, na czym polegają najważniejsze problemy w odczuciu pacjentów, na czym polega istotna zmiana i jaka jest relacja kosztów i efektów. Komplikacje wynikające z efektu placebo mogą się w szczególności uwidocznić w przypadku komórek macierzystych. Bardzo istotne jest odróżnienie zmienności od niepewności (NASEM, 2019a): jeżeli zebrane dane są rozbieżne, to czy odpowiada to zmienności biologicznej, czy też wynika z niedokładnych pomiarów. W celu przeprowadzenia oceny ekonomiki medycyny regeneracyjnej należy przeprowadzić jeszcze wiele badań (por. McCabe i Bubela, 2017; Hettle i in. 2017).

Co jeszcze należy zrobić, aby poprawić bazę dowodów? Wysokiej jakości badania są ważne i należy je promować w ścisłym związku z praktyką kliniczną, ciałami doradczymi zajmującymi się etyką, czasopismami oraz ścisłym i jednocześnie konstruktywnym postępowaniem na gruncie prawa. Społeczności zaangażowane w badania podstawowe i kliniczne aktywnie działają na rzecz poprawy jakości²⁴. Wydane wskazówki są bardzo użyteczne, lecz sytuacja obecnie staje się coraz bardziej skomplikowana i nie wystarczy już rozróżnienie pomiędzy tym, co „dobre” i „złe” w ramach badań oraz ilości i jakości dostępnych dowodów. Dzieje się tak, ponieważ jak zaobserwowaliśmy wcześniej (2.4.), istnieje znaczna liczba badań przestrzegająca protokołów i skutkująca publikacjami w renomowanych czasopismach, które jednak nie przedstawiły adekwatnych dowodów korzyści i ryzyka, prowadząc do przedwczesnego zastosowania w praktyce klinicznej. Zatem dokładne rozróżnienie pomiędzy „dobrą” i „złą” nauką w zakresie istniejącego spektrum, służące promowaniu dobrych praktyk, wymaga podjęcia szeregu działań, które będą opisane poniżej.

3.2 Infrastruktura badawcza i nowe podejścia do translacji nauki na zastosowania

Promowanie przełożenia wyników naukowych na zastosowania kliniczne wymaga dokładnego rozważenia względów etycznych i zaangażowania sponsorów badań. Badania kliniczne są kosztowne, na co zagwarantowane są mechanizmy finansowania na poziomie Unii Europejskiej, w szczególności zapewniające przejście z ograniczonych badań fazy pierwszej do badań zainicjowanych przez ośrodki naukowe i prowadzonych w klinikach, w tym testy kliniczne (oraz bezpośrednie porównanie z uznanymi lekami). Finansowanie przez Unię Europejską może pomóc w koordynowaniu i stworzeniu początkowej masy krytycznej w badaniach klinicznych, przykładowo jak miało to miejsce w próbach alloprzeszczepów płodowych komórek dopaminy w chorobie Parkinsona (Barker i in. 2019). Jednakże badania przeprowadzone przez Europejski Bank Inwestycyjny wykazały, że brak finansowania dla małych i średnich przedsiębiorstw w Unii Europejskiej ogranicza rozwój europejskich badań medycznych, a Europejski Bank Inwestycyjny sam jest jednym ze źródeł finansowania takich badań²⁵.

Nowe modele zastosowania medycyny regeneracyjnej (Toure i in. 2018) mogą odnieść korzyści z zaangażowania pacjentów w projektowanie badań i etap późniejszy. Istnieje także potrzeba zaangażowania środków publicznych na poziomie Unii Europejskiej w rozwój technologii platformowych, które mogą być zastosowane na różne sposoby, np. wektory terapii genowej.

Ponadto istnieje pole do bliższej współpracy pomiędzy praktyką kliniczną, naukami społecznymi i humanistycznymi, aby badacze mogli lepiej zrozumieć społeczne i etyczne implikacje oraz nastawienie do medycyny regeneracyjnej (Edwards i in. 2017) oraz aby badacze zajmujący się badaniami społecznymi mogli lepiej zrozumieć stronę praktyczną testów klinicznych.

W podrozdziałach 3.1 i 3.2 położono głównie nacisk na badania kliniczne i translację badań do praktyki, należy jednak zauważyć, że inwestycje europejskie w badania podstawowe są również niezbędne, gdyż te ostatnie stanowią podstawę wszelkich innych nauk.

3.3 Partnerstwo akademii i biznesu

Współpraca ma kluczowe znaczenie. Inicjatywa sektorów publicznego i prywatnego w Unii Europejskiej zwana IMI (the Innovative Medicines Initiative), współpracowała nad ATMP w 2016 roku w celu ugruntowania swojej pozycji jako platformy zwiększającej przestrzeń do badań nad ATMP. Streszczenie wniosków wynikających z tych prac opublikowano na stronie internetowej IMI²⁶. Podkreślono tam istniejące luki w wiedzy, zastosowaniach klinicznych, procesie produkcji, standardach jakości oraz edukacji. Forum grup zaangażowanych w IMI, także zorganizowane w 2016 roku, również odniosło się do kwestii zaawansowanych terapii²⁷. Skutkiem tej debaty mogą być nowe układy partnerskie w ramach prac nad medycyną regeneracyjną, natomiast wcześniejsze prace IMI doprowadziły do ukończenia projektu STEMBANCC²⁸, w którym badano zastosowanie ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych jako narzędzia modelowania chorób in vitro, testów toksykologicznych i skринingowania potencjalnych leków, w szczególności w cukrzycy, zaburzeniach metabolicznych i chorobach psychicznych. Propozycja wysunięta przez Komisję Europejską dla programu ramowego Horyzont Europa (od 2020 roku) przedstawia plan²⁹ o nazwie European Partnership on Innovative Health, rozszerzający zakres działań i liczbę partnerów IMI. Temat medycyny regeneracyjnej może stać się ważną częścią tego partnerstwa. Małe i średnie przedsiębiorstwa są ważnym elementem rozwoju technologii i mają do odegrania wiele ról, na przykład w wytwarzaniu narzędzi, promowaniu zastosowań i przełożenia badań na etap kliniczny. Jednakże prywatne finansowanie małych i średnich przedsiębiorstw w Unii Europejskiej jest mniej bezpieczne niż w Stanach Zjednoczonych, a ponadto inicjatywy IMI finansowane ze środków publicznych dotyczyły tylko małej liczby partnerów spośród małych i średnich przedsiębiorstw. Konkurencyjność Unii Europejskiej mogłaby wzrosnąć poprzez inicjatywy zlikwidowania niedostatków finansowania produktów na wczesnym etapie ich tworzenia.

²⁴ Na przykład poprzez ISSCR, www.isscr.org oraz International Society for Cell Therapy, www.celltherapysociety.org, albo też poprzez prac EuroStemCell, konsorcjum badaczy, przedstawicieli nauk społecznych i pacjentów, które kładzie silny nacisk na recenzje niezależnych ekspertów i zaangażowanie opinii publicznej, www.eurostemcell.org. Organizacja International Alliance for Biological Standardization (www.iabs.org) także aktywnie działa na rzecz wprowadzenia metod standaryzacji jakości produktów biologicznych.

²⁵ EIB „Financing the next wave of medical breakthroughs – what works and what needs fixing?” marzec 2018,

www.eib.org/en/publications/access-to-finance-for-life-sciences-rd.

²⁶ https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/archive/uploads/documents/ATMPconsultation2016/ATMP_consultation_feedbacksummary.pdf.

²⁷ <https://www.imi.europa.eu/news-events/events/imi-stakeholder-forum-2016>.

²⁸ <https://stembancc.org/>.

²⁹ „European Partnership on Innovative Health”, DG Research and Innovation Inception Impact Assessment, July 2019. <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation>

Komisja Europejska wspomaga rozwój medycyny regeneracyjnej od wczesnych testów *in vitro*, aż po testy kliniczne w ramach programu Horyzont 2020, w latach 2018-2020 w ramach filaru Wyzwań Społecznych (zdrowie, zmiany demograficzne i dobrostan). Jednakże długoterminowa propozycja wdrożenia projektu RESTORE³⁰, jako jednej z inicjatyw - okrętów flagowych programu Horyzont Europa najprawdopodobniej padła ofiarą strategicznej decyzji Komisji Europejskiej, aby porzucić koncepcję okrętów flagowych. Istnieją ważne argumenty za zaangażowaniem Unii Europejskiej w rozszerzenie badań nad medycyną regeneracyjną tak, aby obejmowała ona wszystkie kraje członkowskie, nawet jeśli sama koncepcja okrętów flagowych została porzucona. Oznacza to też pochylenie się nad faktem, że prowadzenie badań poza testami pierwszej fazy jest bardzo kosztowne.

Trwałe finansowanie przez Unię Europejską i państwa członkowskie jest także istotne dla promowania sieci łączących różne dziedziny wiedzy w ramach medycyny regeneracyjnej (np. EuroStemCell), w celu zbadania potencjału klinicznego, a także w celu stworzenia bazy naukowej stanowiącej zasoby dla badań prowadzonych w przyszłości (de Haan i in. 2017).

Narzędzia w ramach programu Horyzont Europa przeznaczone do kształcenia, w tym różne sieci kursów Marii Curie także stanowią możliwość zwiększenia liczby naukowców pracujących nad przeniesieniem badań do praktyki klinicznej w medycynie regeneracyjnej. Partnerstwo akademii i przemysłu, w tym partnerstwo w pracy klinicznej byłoby tu szczególnie pożyteczne w konkretnych projektach edukacyjnych.

3.4 Kształcenie medyczne

W programach kształcenia uniwersytetów medycznych państw członkowskich poświęca się mało miejsca medycynie regeneracyjnej. Istnieją jednakże przykłady dobrych praktyk w postaci kursów poświęconych komórkom macierzystym w zastosowaniach hematologicznych, a luki w edukacji dotyczącej medycyny regeneracyjnej zostały ostatnio również dyskutowane w Stanach Zjednoczonych (Wyles i in. 2019). Wszelkie wysiłki zmierzające do poprawienia sytuacji w edukacji medycznej muszą wziąć pod uwagę dwie kwestie omówione w powyższych rozdziałach. Po pierwsze należy odnieść się do luk w zakresie problemów etycznych, prawnych i społecznych w medycynie regeneracyjnej, rozważając sposoby zaangażowania wszystkich stron, szczególnie pacjentów w projektowanie i ocenę badań (Illes i in. 2017). Po drugie, kształcenie pracowników służby zdrowia w zakresie doradzania pacjentom na temat dostępności i oceny dowodów skuteczności terapii³¹. Publikacja (Sola i in. 2019) wskazuje konieczność poprawienia wiedzy takich pracowników na temat medycyny regeneracyjnej.

Oprócz tych konkretnych sformułowań, grupa robocza wyraziła także bardziej ogólne obawy dotyczące zawartości przedmiotów naukowych w programach uniwersytetów medycznych. Stwierdzono, że studenci medycyny powinni mieć w programie więcej biologii.

3.5 Praktyki publikacyjne

Działania kolektywne zmierzające do zapewnienia integralności w publikowaniu badań polegały między innymi na wypracowaniu praktyk dotyczących danych i powtarzalności wyników, opisywania doniesień, rejestracji prób klinicznych oraz innych elementów projektowania badań³². Niektóre z wyzwań powstałych na skutek selektywnego raportowania wyników testów medycyny regeneracyjnej zostały już omówione w poprzednich podrozdziałach (por. także MacPherson i Kimmelman, 2019). Istnieje potrzeba dokumentowania wyników nieudanych prób, a czasopisma dają pierwszeństwo próbom skutecznym lub zgłaszanym jako skuteczne. Zamiast tego, powinien istnieć mechanizm wspierający otwarty dostęp do danych negatywnych, aby umożliwić niezależną analizę i ocenę w ramach tworzenia skoordynowanej bazy dowodów.

Wyzwania stojące przed medycyną regeneracyjną są dodatkowo zwiększane przez problemy dotyczące całego sektora czasopism naukowych, na przykład powstanie czasopism publikujących nierecenzowane materiały (czasopisma drapieżne – predatory journals), czy też niedostatek recenzentów wobec zrastającej liczby nadsyłanych propozycji. O ile społeczność naukowa może zdawać sobie sprawę z konieczności oceny jakości publikacji, rozeznania takiego mogą nie mieć pacjenci. W tym kontekście ważna staje się rola stowarzyszeń pacjentów i organizacji charytatywnych, które powinny dostarczać pacjentom wiarygodnych informacji.

3.6 Gotowość instytucji służby zdrowia

Choć systemy opieki zdrowotnej w krajach Unii Europejskiej różnią się, wszystkie one zależą od społecznych systemów wsparcia służby zdrowia. Ponadto, wszystkie kraje Unii Europejskiej zainteresowane są prowadzeniem wspólnych badań. Otwarcie potencjału służby zdrowia dla prowadzenia testów klinicznych, dostęp dla pacjentów, badania nad produktami i wsparcie modeli ekonomicznych opieki zdrowotnej w zakresie oceny kosztów i korzyści, aby stworzyć podstawy zwracania kosztów terapii medycyny regeneracyjnej, pomogłoby tej dziedzinie osiągnąć postęp. Badania prowadzone w ramach nauk społecznych wykazały istotność gotowości instytucjonalnej obok gotowości technologicznej: czy taka gotowość się pojawi, będzie zależało od wielu czynników takich jak względne korzyści medycyny regeneracyjnej, konsekwencje kosztów, wpływ na ścieżkę leczenia pacjenta i ogólną sytuację w służbie zdrowia.

³⁰ www.restore-horizon.eu, „bringing cell and gene therapies to the clinic”.

³¹ Arkusze choroby przygotowane przez ISSCR stanowią źródło informacji dla lekarzy i badaczy pracujących nad klinicznym zastosowaniem komórek macierzystych. Obecnie obejmują one: zwyrodnienie plamki żółtej, SLA, cukrzycę, chorobę Huntingтона, schorzenia wątroby, SM, zawał mięśnia sercowego, choroba zwyrodnieniowa stawów, choroba Parkinsona i leukodystrofie dziecięce.

³² COPE, <https://publicationethics.org>.

3.7 Zaangażowanie opinii publicznej i ich pacjentów w przeciwdziałanie dezinformacji

Jak wskazano w poprzednich podrozdziałach, społeczność naukowa i medyczna ma zobowiązania wobec opinii publicznej. Przykładowo, aby objaśnić potencjalnym biorcom komórek macierzystych, że dobrze poinformowany pacjent powinien wyrazić zgodę jedynie na przyjęcie komórek (nawet autologicznych), wyłącznie jeśli populacja tych komórek jest dobrze poznana, jeśli dowody kliniczne skuteczności i skutków ubocznych są dobrze udokumentowane i jeśli liczba pacjentów poprzednio leczonych za pomocą tej samej procedury została ujawniona³³. Wyrażenie wsparcia dla tworzenia i monitorowania wysokiej jakości badań i ich przełożenia na ściśle uregulowane praktyki jest bardzo ważne i pociąga za sobą zgłaszanie obaw w przypadku braku dostatecznej bazy dowodowej lub stosowania wątpliwych praktyk przez kliniki komercyjne. Grupy doradcze wspierające świadomość pacjentów mogą pomóc w zapobieganiu przedwczesnego wprowadzania procedur medycyny regeneracyjnej (Horner i in. 2018). Ryzyko w takich przypadkach sięga głębiej niż możliwa szkoda wyrządzona jednostkom i obejmuje długotrwały uszczerbek na wiarygodności badań naukowych w zakresie medycyny regeneracyjnej.

Interpretacja danych medycyny regeneracyjnej jest często niełatwa przy obecnym stanie wiedzy i możliwości oceny wyników klinicznych. Aby zapewnić trwałe, istotne klinicznie i sprawiedliwe korzyści, należy wypracować skoordynowaną strategię w zakresie zagadnień omawianych w niniejszym rozdziale, które obejmują lepszą naukę, lepsze finansowanie, lepsze zarządzanie oraz lepsze zaangażowanie opinii publicznej i pacjentów (Cossu i in. 2018). Dążenie Unii Europejskiej do elastyczności w zakresie innowacji i konkurencyjności nie może odbywać się kosztem bezpieczeństwa. Niezależnie od tego, jaką formę przyjmą regulacje prawne, należy podjąć kolektywne działania powstrzymujące nieetyczne działania klinik³⁴. Najważniejsze przesłanie grupy roboczej EASAC-FEAM zostanie przekazane w kolejnym rozdziale.

³³ Zalecenia wydane przez ISSCR pt. „Informed consent standard for stem cell-based interventions offered outside of formal trials” w sierpniu 2019 przedstawiają szczegółowe dane na temat kategorii informacji potrzebnych do podjęcia świadomej decyzji, niezależnie od prawodawstwa danego kraju. <http://www.isscr.org/docs/default-source/policy-documents/isscr-informed-consent-standards-for-stem-cell-based-interventions.pdf>

³⁴ Przykładem pożądanej akcji jest ogłoszona przez Google blokada na reklamowanie niesprawdzonych terapii, w tym terapii opartych na komórkach macierzystych, zob. komentarz ISSCR na ten temat, <https://support.google.com/google-ads/answer/9475042?hl=en>, wrzesień 2019.

4 Zalecenia i najważniejsze przesłania

Zasadnicze warunki wstępne w badaniach nad medycyną regeneracyjną obejmują: i) potencjalnie uleczalne schorzenie, ii) konkretna tkanka docelowa, iii) znajomość mechanizmu, na podstawie którego można zebrać i zweryfikować dowody w celu wypracowania podejścia terapeutycznego charakteryzującego się pożądanym działaniem. Jak zostało wskazane w poprzednich rozdziałach, szanse i wyzwania medycyny regeneracyjnej przesuwają granice założeń przyjmowanych w innowacyjnej opiece zdrowotnej, na przykład tworząc wymagania nowych wzorców testowania klinicznego. Zakładając, że te warunki wstępne mogą zostać spełnione, powstaje pytanie, jakie wyzwania stoją przed Unią Europejską w promowaniu postępu medycyny regeneracyjnej.

Wnioski wysunięte przez grupę roboczą EASAC-FEAM wpisują się w przesłania i zalecenia wydane przez Lancet Commission (Cossu i in. 2018), które są bardziej szczegółowe, niż niniejszy komunikat, przynajmniej w odniesieniu do niektórych kwestii. Ponadto Lancet Commission zajmowała się wieloma innymi sprawami związanymi z ekonomiką zdrowia, wartością produktów i refundacją oraz spożytkowaniem ograniczonych zasobów na pokrycie różnych potrzeb, którymi tutaj się nie zajmowaliśmy. Ogólnie rzecz biorąc, konkluzja grupy roboczej jest taka, że szybki rozwój w dziedzinie medycyny regeneracyjnej wymaga ciągłych badań i uaktualniania kryteriów, aby umożliwić odpowiedzialne badania i innowację oraz ujednolicenia protokołów, aby umożliwić porównywalność danych.

Zagadnienia omówione w poprzednich rozdziałach niosą implikacje dla Komisji Europejskiej, ciał regulacyjnych Unii Europejskiej i państw członkowskich oraz dla społeczności naukowej. EASAC i FEAM przyjmują na siebie odpowiedzialność w zakresie katalizowania dyskusji nad istotnymi kwestiami oraz kierowania uwagi decydentów europejskich na te kwestie. Odpowiedzialność Komisji Europejskiej za medycynę regeneracyjną, a także inne innowacyjne terapie musi obejmować ciągłe wsparcie dla badań i ich przełożenia na praktykę oraz rozwój elastycznych i jednocześnie rygorystycznych ram prawnych chroniących dobro pacjentów.

W tabeli 1 dokonujemy podsumowania najważniejszych punktów omówionych w poprzednich rozdziałach. Dotyczą one dziedzin, w których należy podjąć działania zmierzające do poprawy medycyny regeneracyjnej dla dobra pacjentów i poziomu nauki w Unii Europejskiej.

Jaki jest najlepszy sposób wcielenia w życie tych zaleceń i stworzenia spójnych ram medycyny regeneracyjnej? Istnieje potrzeba wzmocnienia pozycji naukowców, decydentów i ustawodawców oraz szerzenia wiedzy wśród szerokiej społeczności. Nawet jeśli niektóre próby komercjalizacji medycyny regeneracyjnej są nieproporcjonalne w stosunku do wiedzy naukowej i prawnych zaleceń bezpieczeństwa, to elementy zawarte w czterech filarach prac Lancet Commission (Cossu i in. 2018) powtórzone w tabeli pierwszej są kluczowo istotne w ochronie praw pacjentów i jednocześnie we wsparciu innowacji. Ponadto, podkreślamy znaczenie dodatkowych czynników istotnych dla tych czterech filarów:

1) Jakość nauki

Oprócz punktów przedstawionych w tabeli pierwszej, a wcześniej omówionych szczegółowo w tekście, gdzie była mowa o potrzebie wsparcia badań podstawowych, aby poprawić jakość protokołów badań nad komórkami macierzystymi, zwracamy uwagę na pracę Brytyjskiej Academy of Medical Sciences (z 2017 roku), w której przytoczony jest szeroki przegląd mocnych i słabych stron różnych źródeł dowodów klinicznych. Jest tam też mowa o sposobach zwiększenia dokładności i rzetelności wyników badań klinicznych i ich raportowania.

2) Jakość modeli finansowania

Wyzwania dotyczą nie tylko modeli finansowania badań, choć te są bardzo ważne, ale także modeli refundacji w ramach systemów służby zdrowia. Wyzwania te dotyczą zarówno producentów i użytkowników (Anon 2019b). Wydaje się, że dobrą podstawą kompromisu są argumenty oparte na ocenie wartości. Mogą one stymulować powstanie nowych modeli współdzielenia odpowiedzialności wspierających dalszą innowację. Być może istnieją możliwości zredukowania kosztów badań i rozwoju poprzez zwiększenie wydajności, na przykład dzielenie się technologiami platformowymi i przenoszenie wniosków z badań prowadzonych w odmiennych warunkach klinicznych.

3) Jakość zarządzania

Kwestie zarządzania w przenoszeniu medycyny regeneracyjnej z laboratorium do klinik są bardzo złożone (McKelvey i in. 2018). Wszelkie podejmowane decyzje muszą zachować równowagę pomiędzy potrzebą uzyskania wysokiej jakości dowodów dotyczących skuteczności i ryzyka, zapewniających możliwość podejmowania świadomej decyzji przez pacjentów, a społeczną potrzebą szybkiego dostępu do innowacyjnej terapii. We wnioskach raportu Brytyjskiej Academy of Medical Sciences (w 2017 roku) stwierdzono "... pojęcie doskonałych dowodów jest iluzoryczne...". Transparentność w procesach podejmowania decyzji i dostęp do informacji są niezbędne na wszystkich poziomach, zarówno badań, ustawodawstwa jak i praktyki klinicznej. Inicjatywy prawne powinny być jasne i skonsolidowane tak, aby uniknąć rozczłonkowania i stworzyć spójne ramy, zmniejszając tym samym pole niepewności. Mechanizmy zarządzania muszą być cały czas uaktualniane, aby względy praw pacjenta nadążały za postępem technologicznym. Oprócz implikacji dla ram prawnych, istnieją także ważne implikacje dla systemów opieki zdrowotnej. Systemy takie muszą odnieść się do wyzwań związanych z medycyną regeneracyjną, w ramach której zapewnić można niewielką liczbę kosztownych terapii, kiedy kalkulacja kosztów i korzyści musi obejmować całe życie pacjenta i kiedy dowody naukowe wciąż są w fazie zbierania. Jak wspomniano powyżej, wysoki koszt wpływa na dostępność i wywołuje kwestie odpowiedzialności, kto ma o takim dostępie decydować.

4) Jakość komunikacji z udziałem pacjentów i opinii publicznej

Komunikacja musi odpowiadać potrzebom pacjenta, którego interes jest na pierwszym miejscu. Promowane powinny być niezależne źródła informacji oparte na dowodach naukowych (w odróżnieniu od reklamy), aby pacjenci i ich rodziny z pomocą ekspertów mieli możliwość porównania różnych opcji leczenia. Należy podjąć działania w celu zlikwidowania nierównego dostępu do informacji³⁵ - w tym celu potrzebne są skoordynowane działania Unii Europejskiej, aby przeprowadzić pacjenta przez proces podejmowania decyzji w coraz bardziej skomplikowanym otoczeniu terapii medycyny regeneracyjnej.

Na drodze ku strategicznej koordynacji Unii Europejskiej

W medycynie zapanowała nowa era, w której istnieją nowe cele biologiczne, narzędzia i środki lecznicze. Nasz raport stanowi zaproszenie dla nowej Komisji Europejskiej do poświęcenia refleksji na temat wyłaniających się praktyk medycyny regeneracyjnej i wykorzystania terapeutycznego komórek oraz tkanek.

Tabela 1 Podsumowanie zaleceń opisanych w poprzednich rozdziałach

Dziedzina wymagająca dyskusji lub reform	Przykłady działań proponowane w celu poprawy sytuacji w badaniach i ich zastosowaniach	Nr rozdziału lub podrozdziału
Badania przedkliniczne	Zrozumienie patofizjologii, np. środowiska tkanki i charakteru zmian chorobowych. Wyłonienie czynników wpływających na zmienność komórek macierzystych i znalezienie możliwości standaryzacji. Uaktualnienie zasad oceny bezpieczeństwa na podstawie najnowszych badań. Badania w celu ustalenia jakie działania należy podjąć (zob. Wskazówki ISSCR na temat procedur i celów).	2, 2.1
Badania kliniczne	Odniesienie się do kwestii etycznych. Precyzyjne określenie istotnych miar skuteczności. Wyłonienie czynników wpływających na zmienność reakcji na terapię. Stworzenie norm projektowania i monitorowania podobnych do tych obowiązujących w innych testach klinicznych. Uznanie, iż pacjenci nie powinni ponosić kosztów badań klinicznych. Badacze prowadzący zarówno badania przedkliniczne jak i kliniczne powinni przestrzegać najnowszych zaleceń wydanych przez towarzystwa naukowe, np. ISSCR.	2.7 2.1, 3.1 3.1 3.1, 3.2
Ramy prawne	Dokonanie zmian w strategii UE dotyczącej ATMP w celu zwiększenia współpracy pomiędzy naukowcami i prawodawcami tak, aby wspierać jakość, bezpieczeństwo i skuteczność oraz gromadzić solidne dowody działania terapii, jednocześnie nie wstrzymując prób na początkowym etapie badań. Wykorzystanie możliwości tworzenia sieci eksperckich i centralnych zasobów informacji dostępnych dla wszystkich stron. Zbadanie możliwości rozwiązania problemów wynikających z przyspieszonego lub warunkowego dostępu do terapii, w tym inicjatywy udostępnienia wszystkich danych użytych w procesie dopuszczenia leku, informacji finansowej dotyczącej umowy grupowej firmy z pacjentami oraz zaangażowania w proces oceny technologii medycznej. Śledzenie przypadków wydawania zgód dla szpitali w wyjątkowych okolicznościach.	2.2, 2.4, 3.1 3.1 2.3 2.2
Nieuregulowana podaż	Zaangażowanie władz UE i państw członkowskich w sprawowanie ścisłej kontroli nad nieuregulowaną podażą leków, włącznie z zamknięciem stron internetowych oferujących usługi nieuczciwych firm. Zapewnienie dostępu do bezstronnych porad dotyczących danych i wiedzy potrzebnych do wyrażenia świadomej zgody na terapię. Zbadanie, w jaki sposób UE może wspomóc międzynarodowe inicjatywy, włączając w to opcję prowadzenia rejestru terapii komórkowych.	2.5 2.7, 3.7 2.6, 3.1
Infrastruktura badawcza i partnerstwo	Zbadanie, jak można uzyskać wsparcie UE dla badań i ich translacji, w tym dla współpracy pomiędzy ośrodkami badawczymi i przemysłem, na poziomie całej unii. Domaganie się wsparcia UE dla sieci interdyscyplinarnych obejmujących badania podstawowe i kliniczne, potencjalnie zajmujące się omawianiem i oceną wyników. Zaangażowanie instytucji opieki zdrowotnej w badania kliniczne i ich przełożenie na praktykę kliniczną.	3.2, 3.3 3.3 3.6
Edukacja	Wprowadzenie medycyny regeneracyjnej do programów kształcenia na uniwersytetach medycznych. Wykorzystanie sieci szkoleń w ramach programu Marie Curie, Horyzont Europa. Promowanie kodu postępowania obejmującego przestrzeganie zaleceń odnośnie odpowiedzialności zawodowej. Uwzględnianie zagadnień etycznych, prawnych i społecznych. Uznanie odpowiedzialności służby zdrowia w zakresie edukowania społeczeństwa.	3.4 3.8 2.7 3.7
Raportowanie, publikowanie wyników i praktyki publikacyjne	Zwiększenie zakresu publikowania wyników nieudanych prób. Wspieranie mechanizmów zwiększania dostępności danych dla społeczności naukowej aby skoordynować tworzenie bazy dowodów. Zaangażowanie w poprawę dostępności informacji i udzielanie rzetelnych porad pacjentom.	3.5

Istnieje ryzyko, że niewystarczająco uregulowane i udokumentowane podejścia podważą publiczne zaufanie do nauki. Zarówno zarządzanie jak i zaangażowanie pacjentów musi się opierać na solidnych podstawach naukowych. Kraje europejskie mają często wypracowane sposoby działania w prowadzeniu konsultacji w zakresie powstających technologii, jednak na poziomie Unii Europejskiej sposoby takie często nie są jeszcze ustalone. Istnieje więc przestrzeń dla instytucji Unii Europejskiej do wykorzystania doświadczeń poszczególnych państw, aby zebrać wnioski płynące z różnych nauk, w tym nauk społecznych, i na tej podstawie zaproponować wspólną politykę. Podkreślamy, że w tym przypadku nadrzędnym celem jest wsparcie terapii skierowanych na ciężko uleczalne schorzenia, a nie wsparcie jakiegokolwiek konkretnej technologii. W tym kontekście za korzystne uznajemy działanie DG SANTE skierowane na wsparcie Health Technology Assessment – ocenie technologii opartej na wspólnych europejskich standardach i służącej zapewnieniu bezpieczeństwa pacjenta i innowacji. Oczekujemy działań ze strony nowej Komisji Europejskiej wskazujących na jej zaangażowanie w Health Technology Assessment wskazane w planie strategicznym DG SANTE³⁶.

Istnieją także inne możliwości zaangażowania się Komisji Europejskiej i Parlamentu Europejskiego. Zostały one ujęte jako misja w liście³⁷ prezydenta Komisji Europejskiej Ursuli von der Leyen, skierowanym do komisarza Stelli Kyriakides, gdzie jako priorytet wymienia się „... zapewnienie, że Europa jest w stanie dostarczyć leki w przystępnych cenach, aby zaspokoić wszystkie potrzeby... wsparcie Europejskiego Przemysłu Farmaceutycznego, aby zachował swoją rolę światowego lidera w innowacji.” Ustalenie równowagi pomiędzy dostępem do leków, a innowacją stanowi duże wyzwanie, jednak DG SANTE został wyposażony w odpowiednie środki i uprawnienia, aby mógł nadzorować regulację dotyczące urządzeń medycznych i farmaceutyków, co poprzednio znajdowało się w kompetencjach komisarza rynku wewnętrznego i przemysłu. Takie przeniesienie kompetencji stanowi szansę dla medycyny regeneracyjnej, stwarza także możliwość, aby Komisja Europejska wzmocniła swój głos na forach międzynarodowych w zakresie uregulowań prawnych, w szczególności na forum International Conference on Harmonisation w celu wzmocnienia postępu w zakresie globalnej harmonizacji uregulowań prawnych (Lindstrom-Gommers and Mullin, 2018).

Poniżej w ramce 4 prezentujemy najważniejsze punkty przesłania projektu EASAC FEAM.

Ramka 4: Główne przesłania dotyczące medycyny regeneracyjnej - ochrona pacjentów i wsparcie badań naukowych

- Medycyna regeneracyjna służy opracowaniu terapii w poważnych i trudnoleczalnych schorzeniach. Zastosowania w medycynie kosmetycznej są niewłaściwe, przynajmniej obecnie.
- Znajdujemy się obecnie na progu otwarcia możliwości leczenia chorób genetycznych i innych ciężkich chorób, lecz w wielu przypadkach istnieje potrzeba zgromadzenia większej liczby dowodów, szczególnie w bardziej złożonych poligenicznych i nabytych schorzeniach degeneracyjnych.
- Kluczowe znaczenie ma promowanie wysokiej jakości nauk biomedycznych - od badań podstawowych, aż do ich przełożenia na testy kliniczne. Istnieje konieczność zaangażowania się Unii Europejskiej w skrupulatnie zaplanowane testy na ludziach, które miałyby rzetelne, wspólne i obiektywne miary skuteczności określone przez sieci ekspertów, przy zaangażowaniu opinii publicznej i mediów.
- Spójne i proporcjonalne działania regulacyjne dopuszczające terapię do użycia muszą być oparte na solidnych i powtarzalnych dowodach naukowych. Należy zapobiegać nieuregulowanemu stosowaniu procedur medycyny regeneracyjnej. Kwestie etyczne i wyzwania prawne omówione w tym raporcie powinny być przedmiotem rygorystycznej i konstruktywnej debaty.
- Badacze muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących odpowiedzialnych badań i ich zastosowań również w odniesieniu do ustanawiania norm w ramach przestrzegania dobrych praktyk. Edukacja na temat medycyny regeneracyjnej powinna stanowić część programów uczelni medycznych.
- Dobro pacjenta jest najważniejsze. Należy ustanowić solidne podstawy naukowe dla interwencji klinicznych i dla ustalania miar skuteczności terapii. Dla pacjentów kluczowym kryterium w podejmowaniu decyzji wyrażenia zgody na nowoczesne terapie jest nieobciążanie ich kosztami badań klinicznych, przynajmniej w Europie.

³⁵ Zaadaptowane z pracy BEUC „Direct to consumer information” X/21/2008-07/04/08, www.beuc.eu.

³⁶ DG Health and Food Safety Strategic Plan 2016-2020, Ares (2016) 2075174-02/05/2016

³⁷ 10 września 2019, https://ec.europa.eu/commission/sites/beta-political/files/mission-letter-stella-kyriakides_en.pdf.

Załącznik 1 Skład i procedury grupy roboczej

Wstępny projekt został omówiony i zaakceptowany przez urzędników i Rady EASAC (Halle i Bukareszt) oraz FEAM (Bruksela) w okresie wrzesień-listopad 2018.

Komunikat został opracowany na podstawie konsultacji z grupą roboczą niezależnych ekspertów nominowanych przez akademie zrzeszone w EASAC i FEAM. W jej skład wchodził:

Volker ter Meulen (Przewodniczący, Niemcy)
Robin Ali (Wlk. Brytania)
Lucie Bacakova (Czechy)
Dominique Bron (Belgia)
Antonio Campos (Hiszpania)
Giulio Cossu (Włochy i Wlk. Brytania)
Hermann Einsele (Niemcy)
Goran Hermeren (Szwecja)
Jerome Larghero (Francja)
Olle Lindvall (Szwecja)
Tamas Masszi (Węgry)
Christine Mummary (Holandia)
Balazs Sarkadi (Węgry)
Riitta Seppanen-Kajansinkko (Finlandia)
George Uzan (Francja)
Rosa Castro i Elisa Corritore (FEAM) oraz Robin Fears (EASAC) (sekretariat)

Grupa robocza spotkała się w kwietniu i listopadzie 2019 w Brukseli. W obradach wzięli udział George Griffin (Prezes FEAM) i Helene Rønning (EASAC).

Zapowiedź projektu ukazała się na stronach www.feam.eu i www.easac.eu 6 sierpnia 2019.

Ponadto, poza spotkaniami grupy roboczej, dane zbierano także w trakcie warsztatu zorganizowanego przez FEAM Forum (Bruksela, listopad 2019) oraz na sesji World Science Forum (Budapeszt, listopad 2019) (załączniki 3 i 4). Wstępna wersja raportu została poddana recenzji przez ekspertów wskazanych przez ośrodki naukowe w okresie styczeń-luty 2020.

EASAC i FEAM składają podziękowania wszystkim, którzy przyczynili się do powstania raportu.

Załącznik 2 Zastosowanie komórek macierzystych in vitro do celów modelowania przebiegu chorób i testowania leków

Połączenie terapii komórkowych i genowych stwarza nowe możliwości, ale też i wyzwania dla terapii (Azvalinsky, 2019; Cavazzana i in. 2019). Oprócz zastosowań terapeutycznych, metodologie medycyny regeneracyjnej stosowane są coraz częściej do oceny in vitro funkcji biologicznych, lepszego poznania mechanizmów choroby oraz odkrywania i badania nowych substancji farmakologicznych (Anon. 2016; Rowe i Daley, 2019). Opublikowane ostatnio doniesienia wymieniają następujące postępy w tym zakresie:

- Zróżnicowane komórki pluripotencyjne mogą stanowić systemy skринingowania toksykologicznego zastępując tkankę ludzką. W połączeniu z ukierunkowaną edycją genomu, komórki macierzyste mogą być użyte do stworzenia zarówno modeli niezmienionych chorobowo, jak i specyficznych dla danej choroby, jak ma to już miejsce w przypadku kardiomiocytów, hepatocytów, i hodowli komórek nerwowych (Apati i in. 2018) w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności.
- Organoid jest trójwymiarowym tworem złożonym z komórek różnych rodzajów, powstałych z komórek macierzystych poprzez samoorganizację. Może on symulować architekturę i funkcjonalności prawdziwych organów (Li i Izpisue Belmonte, 2019). Organoidów używa się m.in w modelowaniu chorób i badań nad lekami w przypadku schorzeń neurologicznych, gastrycznych, chorób wątroby, nerek, płuc i serca oraz do modelowania infekcji (Rowe i in. 2019). Opisano także platformę organoidową do badań skринingowych nad nowotworem jajnika, która oddaje zarówno osobniczą jak i międzyosobniczą heterogeniczność komórkową guza (Kopper i in. 2019). Przedstawiono również model niedotlenienia mózgu u wcześniaków, który umożliwia badanie mechanizmów tego zaburzenia (Pasca i in. 2019). Organoidy wykazują także obiecujący potencjał w modelowaniu chorób centralnego układu nerwowego, zarówno o charakterze neurologicznym, jak i psychiatrycznym (Amin i Pasca, 2018), z kolei organoidy układu oddechowego pomagają w tworzeniu wielofunkcyjnych modeli służących do badań nad genetycznymi, złośliwymi i zakaźnymi chorobami płuc (Sachs i in. 2019). Organoidy stanowią ważny pomost pomiędzy biologią a inżynierią (Takabe i Wells, 2019), a w przyszłości mogą stać się podstawą terapii transplantologicznych.

Załącznik 3 „Etyka medycyny regeneracyjnej” – sesja zorganizowana przez EASAC w czasie World Science Forum w Budapeszcie 22 listopada 2019

Spotkanie to zostało zorganizowane przez World Science Forum (<https://worldscienceforum.org>) w celu stworzenia platformy do dyskusji na tematy naukowe, medyczne i etyczne w odniesieniu do medycyny regeneracyjnej w ramach szeroko rozumianej społeczności naukowców i decydentów na całym świecie.

Moderator: Volker ter Meulen (IAP)

Mówcy: Robin Fears (EASAC, sekretariat grupy roboczej); Goran Hermeren (Szwecja, członek grupy roboczej); Anne Cambon-Thomsen (Francja, European Group on Ethics); Balazs Sarkadi (Węgry, członek grupy roboczej); Beata Sperlagh (Węgry, członkini EASAC Biosciences Steering Panel); Elisa Corritore (FEAM, sekretariat grupy roboczej).

Mówcy poruszyli m.in. następujące tematy:

- Konsekwencje szybkiego postępu w badaniach podstawowych, translacyjnych i klinicznych prowadzonych w dziedzinie medycyny regeneracyjnej.
- Różnice pomiędzy medycyną regeneracyjną i innymi podejściami opartymi na chemii medycznej. Przykładowo, w tej pierwszej specyficzność i selektywność mogą być niemożliwa do określenia w klasyczny sposób z powodu uzależnienia od środowiska tkanki dawcy. Zmienność kliniczna może być spowodowana także pochodzeniem komórek i stabilnością ich przetwarzania. Parametry preparatów komórkowych nie mogą być sprecyzowane w takim samym stopniu, jak parametry związków chemicznych.
- Waga kwestii etycznych oraz konieczność określenia czy i kiedy zachodzą konflikty interesów pomiędzy poszczególnymi stronami i jak w takiej sytuacji umożliwić podjęcie świadomej decyzji o poddaniu się terapii.
- Sposoby zapełniania luk w wiedzy. Analiza relacji korzyści i ryzyka powinna stanowić podstawę w gromadzeniu bazy informacji służących osiągnięciu zgody i zapewnieniu równości i sprawiedliwości w dostępie do terapii.

- Dostęp do rzetelnej informacji opartej na dowodach naukowych oraz stworzenie bazy wartości są niezbędne i uzasadnione wieloma argumentami. Niska jakość badań naukowych może wyrządzić krzywdę i podważyć zaufanie do nauki.
- Środowisko komercyjne ulega szybkim zmianom. W sytuacji, kiedy następuje bardzo szybki postęp w badaniach, z reguły ich zastosowania terapeutyczne pojawiają się dopiero po jakimś czasie. Etycy i ciała wydające decyzje często postrzegani są jako zbyt powolni i ostrożni. Uważa się także, iż wyznaczana przez UE zasada ostrożności może spowalniać postęp. Sytuację tę komplikują kwestie związane z dostępem do nowoczesnych terapii – o udowodnionej lub nieudowodnionej skuteczności - przykładowo, poprzez kampanie crowd-fundingowe.
- Naukowcy, decydenci i systemy ochrony zdrowia powinni połączyć siły w działaniach przeciwko pojawianiu się nieuregulowanych prawem terapii medycyny regeneracyjnej opartej na skąpych dowodach skuteczności (lub przy ich całkowitym braku). Powinno się także wyraźnie odróżnić zastosowania terapeutyczne od innych zastosowań mających poprawić stan pacjenta. Rozporządzenie UE dotyczące zaawansowanych produktów leczniczych (Advanced Therapy Medicinal Products Regulation) zawiera zbiór uregulowań dla przemysłu farmaceutycznego, które były krytykowane zarówno jako niedostatecznie elastyczne, jak niedostatecznie ścisłe. Jednakże potrzeba zapobieżenia stosowania niedopuszczonych prawem terapii nie podlega dyskusji.

W dyskusji ogólnej, podkreślono konieczność samoregulacji w ramach odpowiedzialności, jaka spoczywa na świecie nauki. Wspomniano o związkach pomiędzy zagadnieniami istotnymi dla medycyny regeneracyjnej a programem WSF o nazwie „Science, Ethics and Responsibility”. Z powodu licznych pytań i kontrowersji towarzyszących medycynie regeneracyjnej, kluczowe jest umożliwienie dopływu opinii z różnych środowisk oraz zapanowanie nad upowszechnianiem nierzetelnych informacji wśród potencjalnych pacjentów. Akademie nauk, w tym akademie nauk medycznych mają do odegrania szczególną rolę w katalizowaniu dyskusji i działań w ramach UE i przenoszeniu ich na poziom globalny.

Załącznik 4 Forum FEAM na temat „Medycyna regeneracyjna: postępy nauki i uregulowania prawne w Europie”, Bruksela, 28 października 2019

Forum FEAM (platforma na rzecz dyskusji na tematy dla kluczowe dla społeczności biomedycznej) zorganizowała spotkanie poświęcone medycynie regeneracyjnej, na którym występowali mówcy z Komisji Europejskiej, Europejskiej Agencji Leków, oraz przedstawiciele systemów opieki zdrowotnej, komunikacji w nauce, instytucji naukowych i biznesu (<https://www.feam.eu/events/regenerative-medicine-scientific-advances-and-regulatory-framework-in-europe/>).

Moderator: Jackie Davis

Mówcy: George Griffin (FEAM); Isidoros Karatzas (Komisja Europejska); Patrick Celis (Europejskiej Agencji Leków); Sile Lane (Sense about Science); Giulio Cossu (członek grupy roboczej); Johan Hyllner (Astra Zeneca); James Griffin (NHS Blood and Transplant); Lorenzo Piemonti (Hospital San Raffaele); Graziella Pellegrini (University of Modena and Reggio Emilia).

Raport ze spotkania został opublikowany przez FEAM (<https://www.feam.eu/wp-content/uploads/RM-Summary-report-FINAL-V3-14-Jan-2020.pdf>); poniżej przedstawiamy krótki przegląd omawianych tematów. Podstawą dyskusji na tematy zasad postępowania i etyki podejmowania była seria studiów przypadku dotyczących zastosowania komórek macierzystych w hematologii, leczeniu guzów złośliwych, cukrzycy i schorzeń nabłonka. Wśród poruszonych problemów znalazły się m.in.:

- Zasady etyczne a postęp medycyny regeneracyjnej, w szczególności w zakresie doradzania Komisji Europejskiej i europejskim naukowcom.
- Określenie roli rozporządzenia nt. Advanced Therapy Medicinal Products w tworzeniu zasad stosowania medycyny regeneracyjnej, a w szczególności implikacje tego rozporządzenia dla prowadzenia testów klinicznych i ilości dowodów koniecznych do uzyskania zgody na zatwierdzenie terapii. O ile przy zatwierdzaniu terapii dowody mogą nie być kompletne, to konieczne jest ich gromadzenie także po wprowadzeniu terapii do praktyki klinicznej.

- Szanse i wyzwania wspierania pacjentów i ich rodzin w zrozumieniu potencjalnych korzyści terapii w sytuacji, kiedy oczekiwania przewyższają realne możliwości nowoczesnych terapii, a w otoczeniu chorych pojawiają się pozbawione skrupułów obietnice. Jedną z możliwości jest stworzenie rejestru zawierającego dane o wszystkich udokumentowanych i wiarygodnych próbach stosowania danej terapii.
- Wyzwania związane z oceną technologii medycznych (Health Technology Assessment) i refundacją terapii w państwach członkowskich. Przy wysokich kosztach terapii kluczowe są metody oceny relacji kosztów i korzyści w horyzoncie długoterminowym.
- Postawa UE wobec presji na konkurencyjność i dążenie do przyspieszenia postępu wywierane przez inne regiony świata, w których obowiązują inne zasady stosowania medycyny regeneracyjnej. Istnieją wskazania, aby kierować się opiniami ekspertów w zakresie biologii oraz wyznaczyć ścisłe parametry jakości badań i monitorować ich przebieg w różnych państwach.
- Możliwość występowania niespójności w uregulowaniach prawnych, np. pomiędzy prawem stosowanym w przypadku przeszczepu komórek macierzystych a ogólnie prawem dotyczącym innowacyjnych leków.

Dyskusja ujawniła wiele szans dla UE leżących w inwestowaniu w badania podstawowe oraz w tworzenie rzetelnych baz danych. Ponadto, podkreślono konieczność współpracy pomiędzy dziedzinami i sektorami w celu wspierania innowacji i jej przełożenia na praktykę kliniczną.

Skróty

ALS	Amyotrophic lateral sclerosis – SLA stwardnienie zanikowe boczne
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product – produkty terapii zaawansowanej
DTC	Direct-to-consumer – sprzedaż bezpośrednio skierowana do pacjenta
EASAC	European Academies' Science Advisory Council
EIB	European Investment Bank – Europejski Bank Inwestycyjny
EMA	European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
FDA	Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
FEAM	Federation of European Academies of Medicine
GLP	Good Laboratory Practice – dobra praktyka laboratoryjna
GMP	Good Manufacturing Practice – dobra praktyka produkcyjna
HTA	Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
IAP	InterAcademy Partnership – Partnerstwo InterAcademy
IMI	Innovative Medicines Initiative
ISSCR	International Society for Stem Cell Research
WHO World	Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

Literatura

- Abou-El-Enein M and Hey SP (2019). Cell and gene therapy trials: are we facing an 'evidence crisis'? *EClinicalMedicine* **7**, 13–14.
- Academy of Medical Sciences (2017). Sources of evidence for assessing the safety, efficacy and effectiveness of medicines. London: Academy of Medical Sciences.
- Allison TF, Andrews PW, Avior Y *et al.* (2018). Assessment of established techniques to determine developmental and malignant potential of human pluripotent stem cells. *Nature Communications* **9**, 1925.
- ALLEA (2017). The European code of conduct for research integrity. Revised edition. Berlin: ALLEA.
- Amin ND and Pasca SP (2018). Building models of brain disorders with three-dimensional organoids. *Neuron* **100**, 389–405.
- Anon. (2019a). Japan should put the brakes on stem-cell sales. *Nature* **565**, 535–536.
- Anon. (2019b). Gene therapy's next instalment. *Nature Biotechnology* **37**, 697.
- Apáti A, Varga N, Berecz T *et al.* (2018). Application of human pluripotent stem cells and pluripotent stem cell-derived cellular models for assessing drug toxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **15**, 61–75.
- Asplund K and Hermerén G (2017). The need to revise the Helsinki Declaration. *Lancet* **389**, 1190–1191.
- Avorn J and Kesselheim AS (2015). The 21st Century Cures Act — will it take us back in time? *New England Journal of Medicine* **372**, 2473–2475.
- Azvalinsky A (2019). Molecular scissors cut in on stem cells. *Nature Medicine* **25**, 864–866.
- Banzi R, Gerardi C, Bertele V and Garattini S (2017). Conditional approval of medicine by the EMA. *BMJ* **357**, j2062.
- Barker RA, Farrell K, Guzman, NV *et al.* (2019). Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease. *Nature Medicine* **25**, 1045–1053.
- Barkholt L, Voltz-Girolt C, Raine J, Salmonson T and Schissler-Lenz M (2018). European regulatory experience with advanced therapy medicinal products. *Nature Reviews Drug Discovery* **18**, 8–9.
- Bianco P and Sipp D (2014). Sell help not hope. *Nature* **510**, 336–337.
- Biffi A, Montini E, Lorioli L *et al.* (2013). Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* **341**, 1233158.
- Blau HM and Daley GQ (2019). Stem cells in the treatment of disease. *New England Journal of Medicine* **380**, 1748–1760.
- Booth C, Gaspar HB and Thrasher AJ (2016). Treating immunodeficiency through HSC gene therapy. *Trends in Molecular Medicine* **22**, 317–327.
- Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, Andre-Schmutz I and Six E (2019). Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* **18**, 447–462.
- Chien KR, Frisen J, Fritsche-Danielson R *et al.* (2019). Regenerating the field of cardiovascular cell therapy. *Nature Biotechnology* **37**, 232–237.
- Corbett MS, Webster A, Hawkins R and Woolacott N (2017). Innovative regenerative medicines in the EU: a better future in evidence? *BMC Medicine* **15**, 49.
- Cossu G, Birchall M, Brown T *et al.* (2018). *Lancet* Commission: stem cells and regenerative medicine. *Lancet* **391**, 883–910.
- Cyranoski D (2019a). Chinese hospitals set to sell experimental cell therapies. *Nature* **569**, 170–171.
- Cyranoski D (2019b). The potent effects of Japan's stem-cell policies. *Nature* **573**, 482–485.
- de Haan G, de Crom R, Dzierzak E and Mummery C (2017). Regenerative medicine funding policies in Europe and The Netherlands. *npj Regenerative Medicine* **2**, 1.
- De Luca M, Aiuti A, Cossu G, Palmer M, Pellegrini G and Robey P (2019). Advances in stem cell research and therapeutic development. *Nature Cell Biology* **21**, 801–811.
- de Wilde S, Veltrop-Duits L, Hoozemans-Strik M *et al.* (2016). Hurdles in clinical implementation of academic advanced therapy medicinal products: a national evaluation. *Cytotherapy* **18**, 797–805.
- EASAC (2011). European public health and innovation policy for infectious disease: the view from EASAC. Halle (Saale): EASAC.
- EASAC (2017). Opportunities and challenges for research on food and nutrition security and agriculture in Europe. Halle (Saale): EASAC.
- EASAC (2019). The imperative of climate action to protect human health in Europe. Halle (Saale): EASAC.
- EASAC and FEAM (2012). Direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes in the European Union. Halle (Saale): EASAC.
- EASAC and FEAM (2016). Joint statement of the presidents on antimicrobial resistance. Halle (Saale): EASAC.
- EASAC and FEAM (2018). Vaccination in Europe. Commentary on the EC roadmap „Strengthened cooperation against vaccine preventable diseases“. Halle (Saale): EASAC.
- Edwards J, Thomas R and Guillaillat R (2017). Regenerative medicine: from the laboratory looking out. *Palgrave Communications* **3**, 27.
- Elsanhoury A, Sanzenberher R, Reinke P and Abou-El-Enein M (2017). Accelerating patients' access to advanced therapies in the EU. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development* **7**, 15–19.
- EMA (2010). Public statement on concerns over unregulated medicinal products containing stem cells. EMA/763463/2009.
- European Commission (2017). Regenerative medicine: from new insights to new applications. Horizon 2020 Pillar: Societal Challenges call.
- FDA (2017). FDA warns about stem cell therapies. Consumer updates on <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-warns-about-stem-cell-therapies>.
- FEAM (2017). Human genome editing in the EU. Brussels: FEAM.
- FEAM (2019). Precision medicine and personalised health. Summary of a FEAM conference organised by the Swiss Academy of Medical Sciences. Brussels: FEAM.
- Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP and Martin-Rendon E (2016). Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **4**, CD007888.
- Fu W, Smith C, Turner L *et al.* (2019). Characteristics and scope of training of clinicians participating in the US direct-to-consumer marketplace for unproven stem cell interventions. *Journal of the American Medical Association* **321**, 2463–2464.

- Fung M, Yuan Y, Atkins H, Shi Q and Bubela T (2017). Responsible translation of stem cell research: an assessment of clinical trial registration and publications. *Stem Cell Reports* **8**, 1190–1201.
- Gaobotse G (2019). Stem cell research in Africa - legislation and challenges. *Journal of Regenerative Medicine* **7**, 1: doi:10.4172/2325-9620.1000142.
- Garzon I, Perez-Kohler B, Garrido-Gomez J *et al.* (2012). Evaluation of the cell viability of human Wharton's jelly stem cells for use in cell therapy. *Tissue Engineering Part C Methods* **18**, 408–419.
- Gunter KC, Caplan AL, Mason C *et al.* (2010). Cell therapy medical tourism: time for action. *Cytotherapy* **12**, 965–968.
- Hanna E, Remuzat C, Auquier P and Tourni M (2017). Gene therapies development: slow progress and promising prospect. *Journal of Market Access & Health Policy* **5**, 1265293.
- Hermerén G (2012). The principle of proportionality revisited: interpretations and applications. *Medicine, Health Care and Philosophy* **15**, 373–382.
- Hess DC, Wechsler LR, Clark WM *et al.* (2017). Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology* **16**, 360–368.
- Hettle R, Corbett M, Hinde S *et al.* (2017). The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technology Assessment* **21** (7), i–xxix and 1–204.
- Hines PA, Guy RH, Humphreys AJ and Papaluca-Amati M (2019). The European Medicines Agency's goals for regulatory science to 2025. *Nature Reviews Drug Discovery* **18**, 403–404.
- Hirsch T, Rothoef T, Teig N *et al.* (2017). Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* **551**, 327–332.
- Horner C, Tenenbaum E, Sipp D and Master Z (2018). Can civil lawsuits stem the tide of direct-to-consumer marketing of unproven stem cell interventions? *npj Regenerative Medicine* **3**, 5.
- Iijima H, Isho T, Kuroki H, Takahashi M and Aoyama T (2018). Effectiveness of mesenchymal stem cells for treating patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis toward the establishment of effective regenerative rehabilitation. *npj Regenerative Medicine* **3**, 15.
- Illes J, Sipp D, and Kleiderman E (2017). A blueprint for the next generation of ELSI research, training and outreach in regenerative medicine. *npj Regenerative Medicine* **2**, 21.
- Ireland H, Gay MHP, Baldomero H *et al.* (2017). The survey on cellular and tissue-engineered therapies in Europe and neighbouring Eurasian countries in 2014 and 2015. *Cytotherapy* **20**, <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.08.009>.
- ISSCR (2016). Guidelines for stem cell research and clinical translation. Skokie, Illinois: International Society for Stem Cell Research.
- Ivaskiene T, Mauricas M and Ivaska J (2017). Hospital exemption for advanced therapy medicinal products: issues in application in the European Union Member States. *Current Stem Cell Research & Therapy* **12**, 45–51.
- June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S and Milone MC (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* **359**, 1361–1365.
- Kesselheim AS and Avorn J (2017). FDA approval for eteplirsen for muscular dystrophy – reply. *Journal of the American Medical Association* **317**, 1481–1482.
- Kopper O, de Witte CJ, Lohmssaar K *et al.* (2019). An organoid platform for ovarian cancer captures intra- and interpatient heterogeneity. *Nature Medicine* **25**, 838–849.
- Kuriyan AE, Albini TA, Townsend JH *et al.* (2017). Vision loss after intravitreal injection of autologous „stem cells“ for AMD. *New England Journal of Medicine* **376**, 1047–1053.
- Lee T-L and Lysaght T (2017). Adaptive pathways regulations for stem cells: accelerating access to medicine or deregulating access to markets? *SCRIPed* **14**, 1: doi:10.2966/scrip.140117.81.
- Lee T-L, Lysaght T, Lipworth W *et al.* (2017). Regulating the stem cell industry: needs and responsibilities. *Bulletin of the World Health Organization* **95**, 663–664.
- Li M and Izpisua Belmonte JC (2019). Organoids — preclinical models of human disease. *New England Journal of Medicine* **380**, 569–579.
- Lindstrom-Gommers L and Mullin T (2018). International conference on harmonisation: recent reforms as a driver of global regulatory harmonization and innovation in medical products. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **105**, 926–931.
- Lindvall O (2016). Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Journal of Internal Medicine* **279**, 30–40.
- MacPherson A and Kimmelman J (2019). Ethical development of stem-cell-based interventions. *Nature Medicine* **25**, 1037–1044.
- McCabe C and Bubela T (2017). The health economics for regenerative medicine: how payers think and what that means for developers. In: *Mesenchymal Stromal Cells* (eds Peiman H and Viswanathan S), Chapter 11, pp. 289–307. Academic Press.
- McKelvey M, Saemundsson RJ and Zaring O (2018). A recent crisis in regenerative medicine: analysing governance in order to identify public policy issues. *Science and Public Policy* **45**, 608–620.
- Marks P and Gottlieb S (2018). Balancing safety and innovation for cell-based regenerative medicine. *New England Journal of Medicine* **378**, 954–959.
- Miyamoto S (2019). Japan responds: stem-cell therapy justified. *Nature* **569**, 40.
- Mullard A (2019). Gene therapy boom continues. *Nature Reviews Drug Discovery* **18**, 737.
- Najar M, Krayem M, Merimi M *et al.* (2018). Insights into inflammatory priming of mesenchymal stromal cells: functional biological impacts. *Inflammation Research* **67**, 467–477.
- NASEM (2019a). Exploring sources of variability related to the clinical translation of regenerative engineering products. Washington, DC: National Academies Press.
- NASEM (2019b). Framework for addressing ethical dimensions of emerging and innovative biomedical technologies: a synthesis of relevant National Academies reports. Washington, DC: National Academies Press.
- Nuffield Council on Bioethics (2018). Patient access to experimental treatments. London: Nuffield Council on Bioethics.
- Oskarsson B, Gendron TF and Staff NP (2018). Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2018. *Mayo Clinic Proceedings* **93**, 1617–1628.
- Ozieranski P, Rickard E and Mullinari S (2019). Exposing drug industry funding of UK patient organisations. *British Medical Journal* **365**, 277–279.
- Pajorova J, Bacakova M, Musilkova J *et al.* (2018). Morphology of a fibrin nanocoating influences dermal fibroblast behaviour. *International Journal of Nanomedicine* **13**, 3367–3380.
- Pasca AM, Park J-Y, Shin H-W *et al.* (2019). Human 3D cellular model of hypoxic brain injury of prematurity. *Nature Medicine* **25**, 784–791.
- Petrou P, Gonthel Y, Argov Z *et al.* (2016). Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation

in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the American Medical Association Neurology* **73**, 337–344.

Post Y and Clevers H (2019). Defining adult stem cell function at its simplest: the ability to replace lost cells through mitosis. *Cell Stem Cell* **25**, 174–183.

Reicin C, McMahon E and Chung C (2012). Stem cell therapy regulation in Canada: implications of the prochymal approach. *West Law Journal* **28**, 1–4.

Rojewski MT, Lotfi R, Gjerde C *et al.* (2019). Translation of a standardised manufacturing protocol for mesenchymal stromal cells: a systematic comparison of validation and manufacturing data. *Cytotherapy* **21**, 468–482.

Rosenthal N and Badylak S (2016). Regenerative medicine: today's discoveries informing the future of medical practice. *npj Regenerative Medicine* **1**, 16007.

Rowe BG and Daley GQ (2019). Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. *Nature Reviews Genetics* **20**, 377–388.

Sachs N, Papaspyropoulos A, Zomer-van Ommen DD *et al.* (2019). Long-term expanding human airway organoids for disease modelling. *The EMBO Journal* **38**, e100300.

Santisban-Espejo A, Campos F, Martin-Piedra L *et al.* (2018). Global tissue engineering trends: a scientometric and evolutive study. *Tissue Engineering Part A* **24**, 19–20.

Santisban-Espejo A, Campos F, Chato-Astrain J *et al.* (2019). Identification of cognitive and social framework of tissue engineering by science mapping analysis. *Tissue Engineering Part C Methods* **25**, 37–48.

Shanbhag S, Suliman S, Pandis N *et al.* (2019). Cell therapy for orofacial bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **46** (Suppl. 21), 162–182.

Shapiro SA, Smith CG, Arthurs JR and Master Z (2019). Preparing regenerative therapies for clinical application: proposals for responsible translation. *Regenerative Medicine* **14**, 77–84.

Sipp D (2015). Conditional approval in Japan lowers the bar for regenerative medicine products. *Cell Stem Cell* **16**, 353–356.

Sipp D, Caulfield T, Kaye J *et al.* (2017). Marketing of unproven stem cell-based interventions: a call to action. *Science Translational Medicine* **9**, eaag0426.

Sipp D, Robey PG and Turner L (2018). Clear up this stem cell mess. *Nature* **561**, 455–457.

Sipp D, Sleeboom-Faulkner M (2019). Downgrading of regulation in regenerative medicine. *Science* **365**, 644–646.

Snyder J, Turner L and Crooks VA (2018). Crowdfunding for unproven stem cell-based interventions. *Journal of the American Medical Association* **319**, 1935–1936.

Sola M, Sanchez-Quevedo C, Martin-Piedra MA *et al.* (2019). Evaluation of the awareness of novel advanced therapies among family medicine residents in Spain. *PLoS ONE* **14**, e0214950.

ten Ham RMT, Hoekman J, Hovels AM *et al.* (2018). Challenges in advanced therapy medicinal product development: a survey among companies in Europe. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development* **11**, 121–130.

Takabe T and Wells JM (2019). Organoids by design. *Science* **364**, 956–959.

Tiwari SS and Desai PN (2018). Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. *Cell Stem Cell* **23**, 649–652.

Toure SB, Kleiderman E and Knoppers BM (2018). Bridging stem cell research and medicine: a learning health system. *Regenerative Medicine* **13**, 741–752.

Turner L (2018). Direct-to-consumer marketing of stem cell interventions by Canadian businesses. *Regenerative Medicine* **13**, 643–658.

Turner L and Knoepfler P (2016). Selling stem cells in the USA: assessing the direct-to-consumer industry. *Cell Stem Cell* **19**, 154–157.

Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J *et al.* (2019). Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) Mesenchymal Stromal Cell Committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy* **21**, 1019–1024.

Wyles SP, Hayden RE, Meyer FB and Terzic A (2019). Regenerative medicine curriculum for next-generation physicians. *npj Regenerative Medicine* **4**, 3.

Zarzeczny A, Atkins H, Illes J *et al.* (2018). The stem cell market and policy options: a call for clarity. *Journal of Law and the Biosciences* **5**, 743–758.

Naukowa Rada Doradcza Akademii Europejskich (European Academies' Science Advisory Council – EASAC) składa się z przedstawicieli poniższych narodowych akademii i instytucji naukowych, które wspólnie wydały niniejsze sprawozdanie:

Académie des sciences (Francja)
Accademia Nazionale dei Lincei (Włochy)
Akademia Ateńska (Grecja)
Akademia Rumunii
Belgijska Królewska Akademia Nauk i Sztuk
Bułgarska Akademia Nauk
Chorwacka Akademia Nauk i Sztuk
Czeska Akademia Nauk
Duńska Królewska Akademia Nauk i Literatury
Estońska Akademia Nauk
Fińska Rada Akademii Nauk
Hiszpańska Królewska Akademia Nauk
Irlandzka Królewska Akademia
Królewska Holenderska Akademia Nauk i Sztuk
Królewska Szwedzka Akademia Nauk
Litewska Akademia Nauk
Lizbońska Akademia Nauk (Portugalia)
Łotewska Akademia Nauk
Norweska Akademia Nauk i Literatury
Polska Akademia Nauk
Royal Society (Wielka Brytania)
Słowacka Akademia Nauk
Słoweńska Akademia Nauk i Sztuk
Szwajcarskie Akademie Nauk i Sztuk
Węgierska Akademia Nauk

Academia Europaea
All European Academies (ALLEA)

Więcej informacji można uzyskać kontaktując się z EASAC pod poniższymi adresami:

EASAC Secretariat
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
German National Academy of Sciences
Postfach 110543
06019 Halle (Saale)
Germany
tel +49 (0)345 4723 9833
fax +49 (0)345 4723 9839
secretariat@easac.eu

Federacja Europejskich Akademii Nauk Medycznych (Federation of European Academies of Medicine – FEAM) zrzesza poniższe narodowe akademie nauk, które także wspólnie wydały niniejsze sprawozdanie:

Académie Nationale de Médecine (Francja)
Akademia Ateńska (Grecja)
Austriacka Akademia Nauk
Belgijska Królewska Akademia Nauk Medycznych (ARMB)
Belgijska Królewska Akademia Nauk Medycznych (KAGB)
Brytyjska Akademia Nauk Medycznych
Chorwacka Akademia Nauk i Sztuk
Czeska Akademia Nauk Medycznych
Francuska Akademia Farmacji
Francuska Akademia Weterynarzy
Hiszpańska Królewska Akademia Nauk Medycznych
Hiszpańska Królewska Akademia Nauk Weterynaryjnych
Irlandzka Akademia Nauk Medycznych
Królewska Holenderska Akademia Nauk i Sztuk
Litewska Akademia Nauk
Niemiecka Akademia Przyrodników Leopoldina
Portugalska Akademia Nauk Medycznych
Rumuńska Akademia Nauk Medycznych
Szwajcarska Akademia Nauk Medycznych
Węgierska Akademia Nauk
Włoska Akademia Nauk Medycznych

EASAC Brussels Office
Royal Academies for Science and the
Arts of Belgium (RASAB)
Hertogsstraat 1 Rue Ducale
1000 Brussels
Belgium
tel +32 (2) 550 23 32
brusselsoffice@easac.eu

FEAM
Rue d'Egmont 13 1000
Brussels Belgium
tel +32 (2) 793 02 50
info@feam.com

EASAC jest europejską siecią zrzeszoną w „Między-Akademijnym Partnerstwie” IAP:



EASAC wspiera realizację Celów
Zrównoważonego Rozwoju

