



Drukowanie 3D a bankowanie tkanek i komórek – współpraca czy współzawodnictwo?

Artur Kamiński

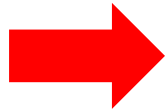
Zakład Transplantologii i Centralny Bank Tkanek WUM
Krajowe Centrum Bankowania Tkanek i Komórek

Druk 3 D

U S T A W A

z dnia 20 maja 2010 r.

o wyrobach medycznych¹⁾



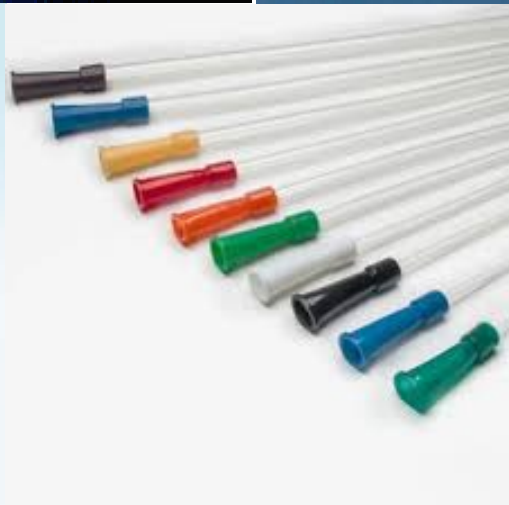
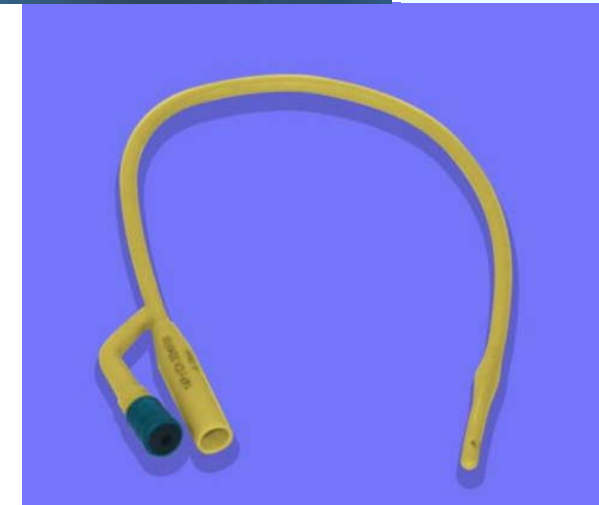
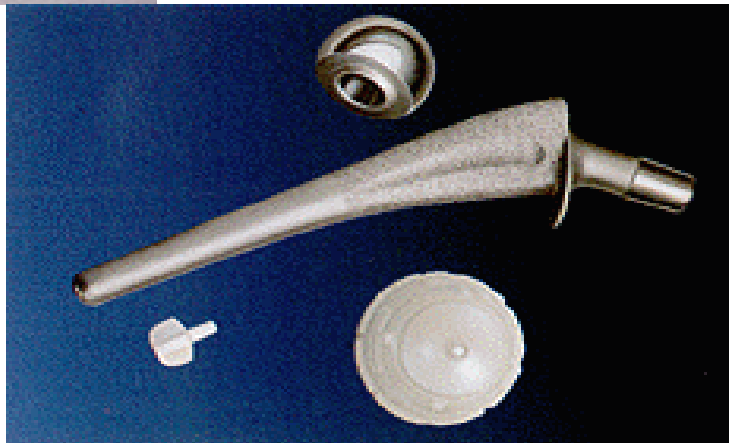
Wytwórca wyrobów medycznych

- wprowadzenia do obiegu i użytkowania wyrobu medycznego,
- uzyskanie dla niego znaku CE,

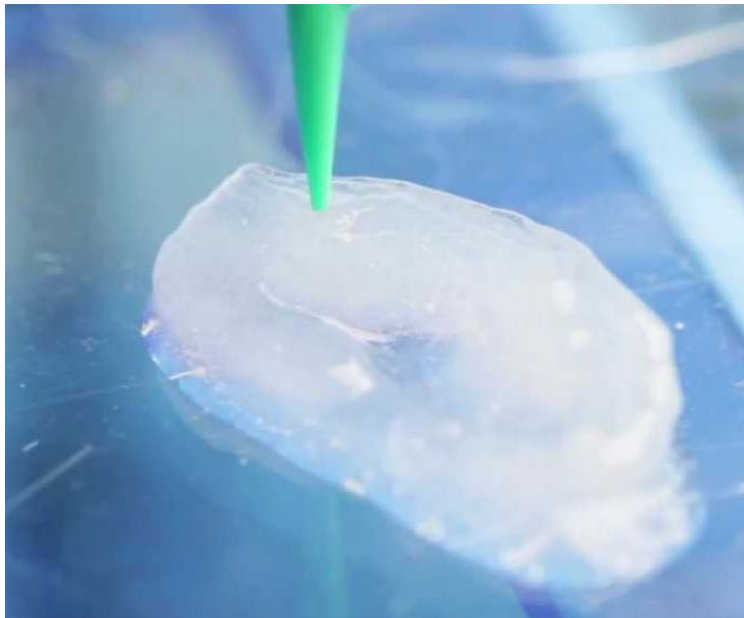
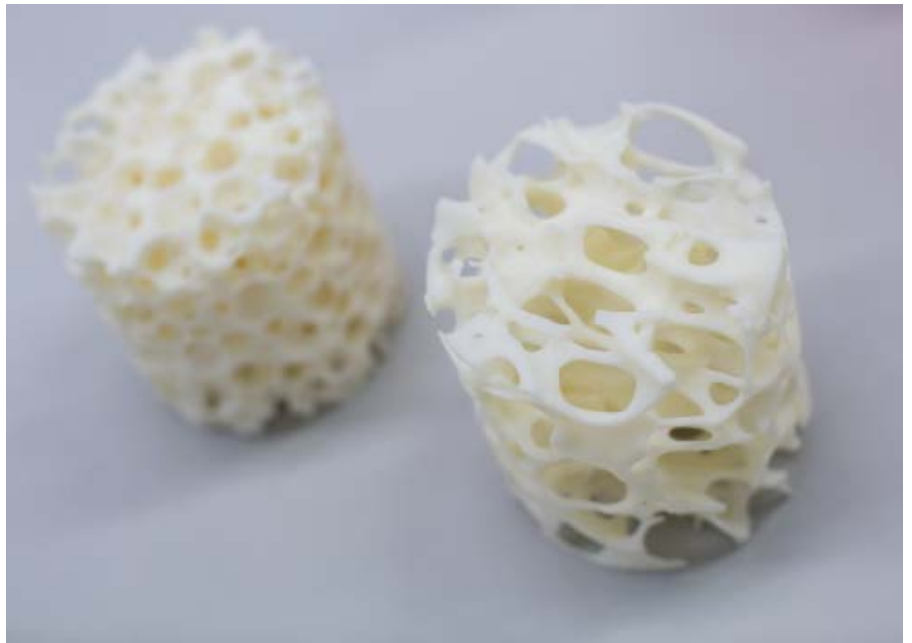


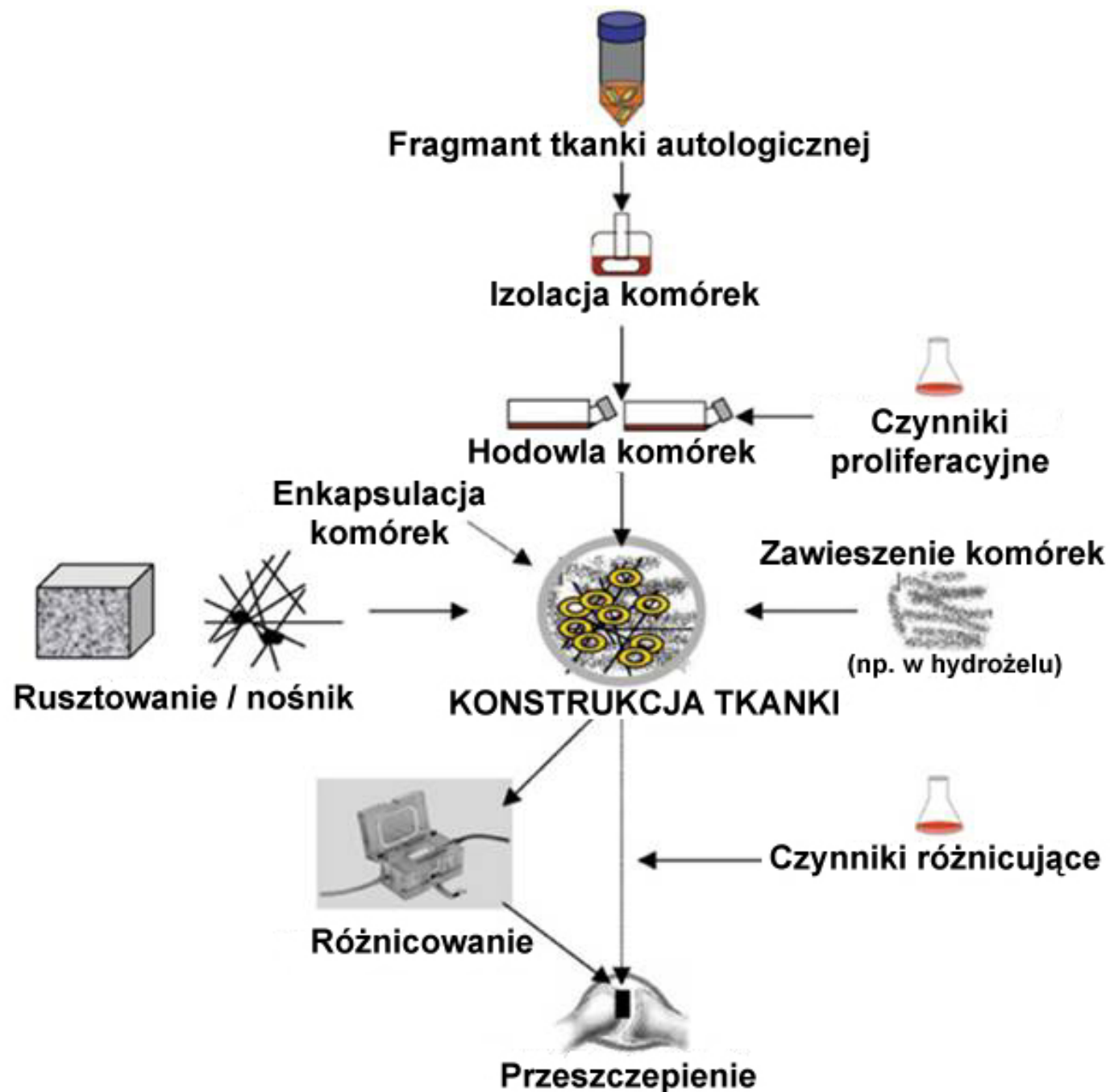
Znakiem CE nie oznakowuje się wyrobu wykonanego na zamówienie, wyrobu do badań klinicznych, wyrobu do oceny działania oraz wyrobu wykonanego przez użytkownika tego wyrobu

- zgłosić do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wprowadzany przez siebie wyrób medyczny co najmniej na 14 dni przed jego pierwszym wprowadzeniem.









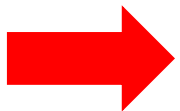
Przeszczepy tkanek i komórek

Dz.U. 2005 Nr 169 poz. 1411

U S T A W A

z dnia 1 lipca 2005 r.

o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów¹



Banki tkanek i komórek

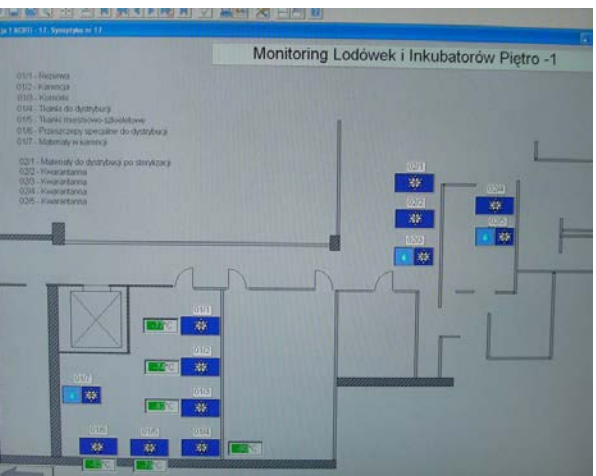
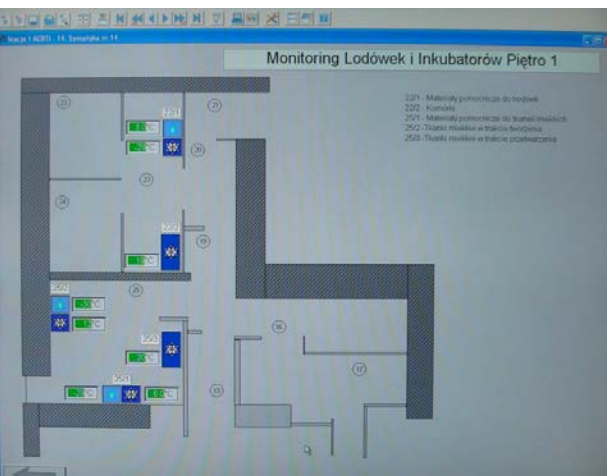
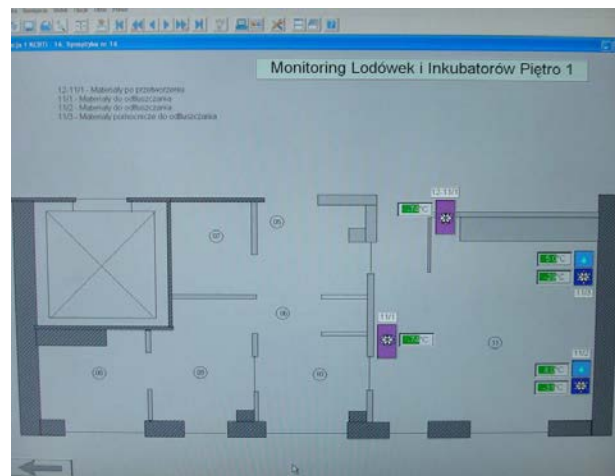
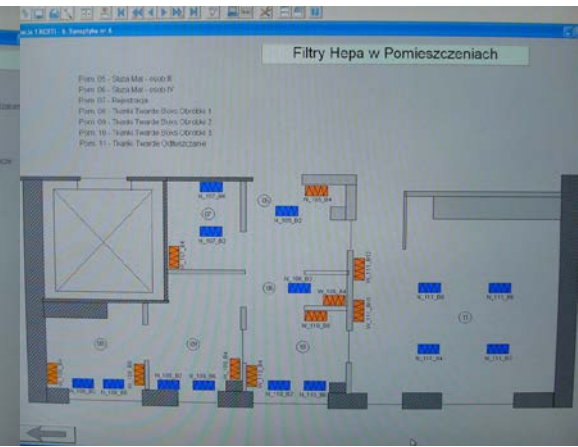
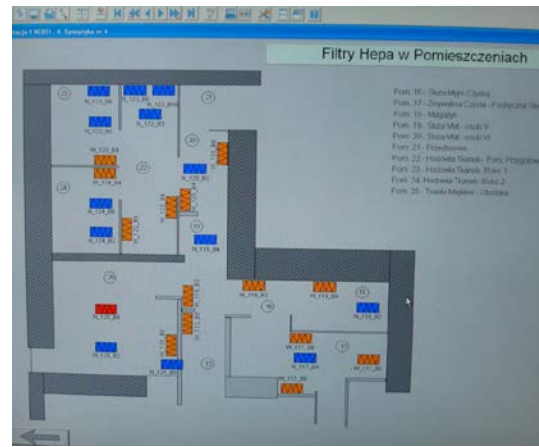
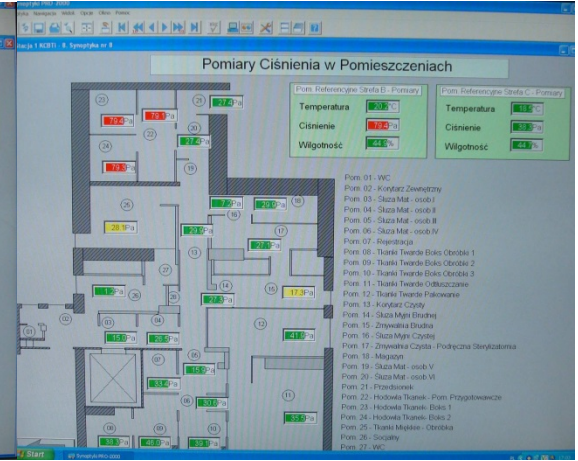
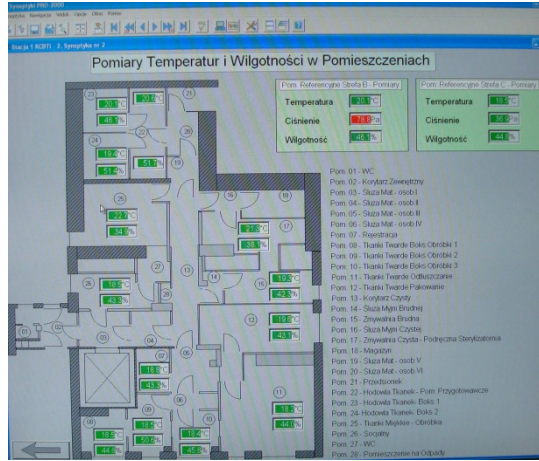
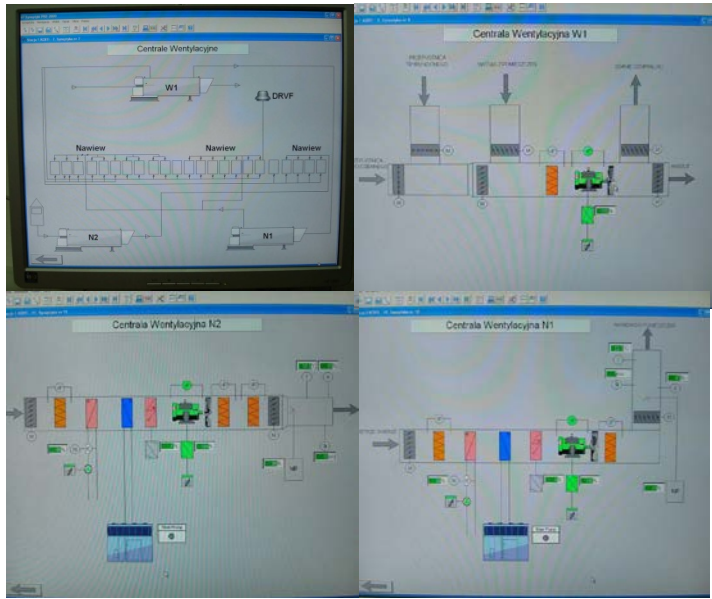
- **pozwolenie ministra właściwego do spraw zdrowia na gromadzenie, testowanie, przetwarzanie, przechowywanie i dystrybucję tkanek i komórek**
- **procedura trójstopniowa:**
 - **wniosek o wyrażenie zgody na prowadzenie działalności**
 - **kontrola**
 - **opinia Krajowej Rady Transplantacyjnej**
 - **kontrole minimum co 2 lata**

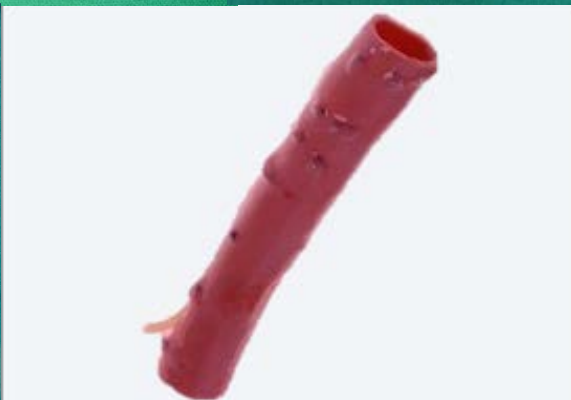
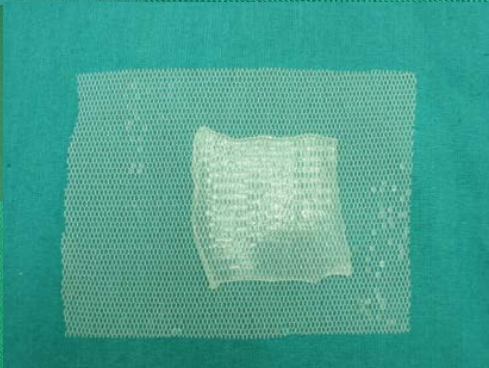
BANKOWANIE TKANEK (lub KOMÓREK)

- **etap I – wstępna kwalifikacji dawcy, autoryzacja pobrania, pobranie (i zabezpieczenie) materiału**
- **etap II – testowanie materiału – dalsza kwalifikacja dawcy (przeprowadzenie testów biologicznych) oraz kontrola przydatności samego materiału – zakończone jego zwolnieniem z kwarantanny i dopuszczeniem do przetwarzania lub jego dyskwalifikacją i utylizacją**
- **etap III – przetwarzanie materiału – przygotowanie przeszczepów (w tym sterylizacja)**
- **etap IV – przechowywanie materiału**
- **etap V – dystrybucja materiału**
- **etap VI – monitorowanie losów przeszczepów – informacja zwrotna**

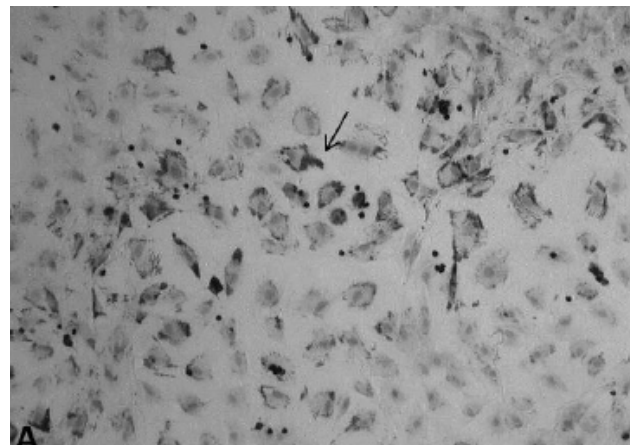
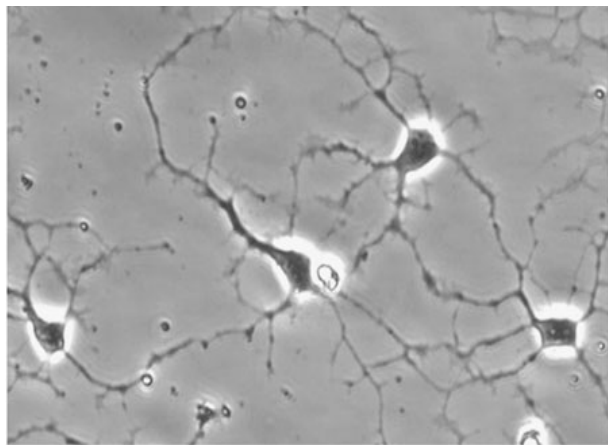
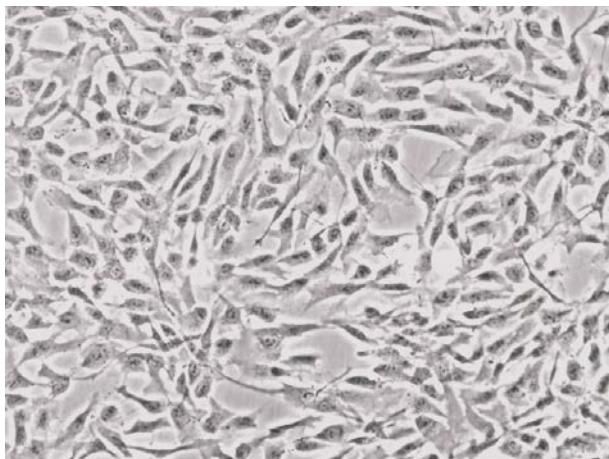
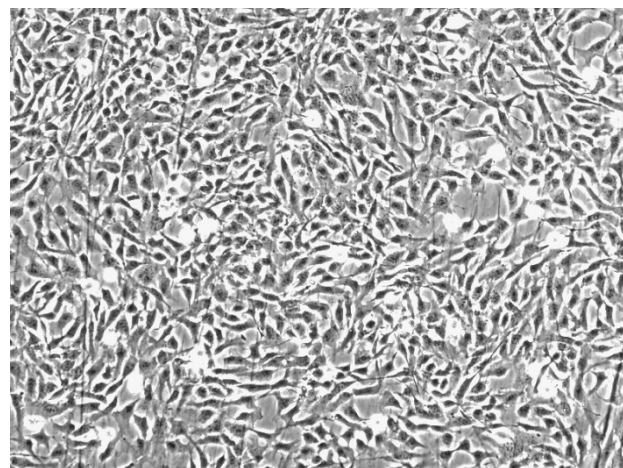
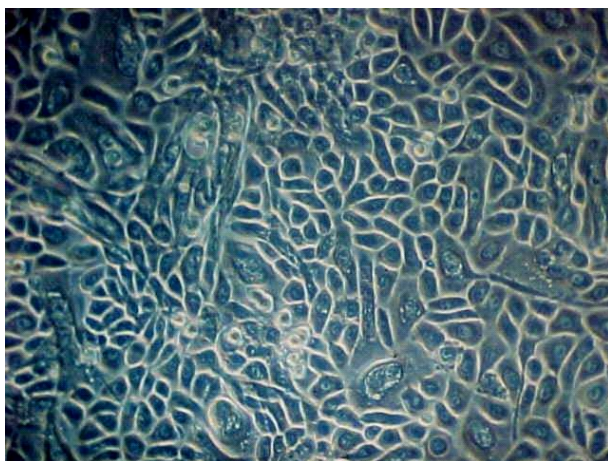
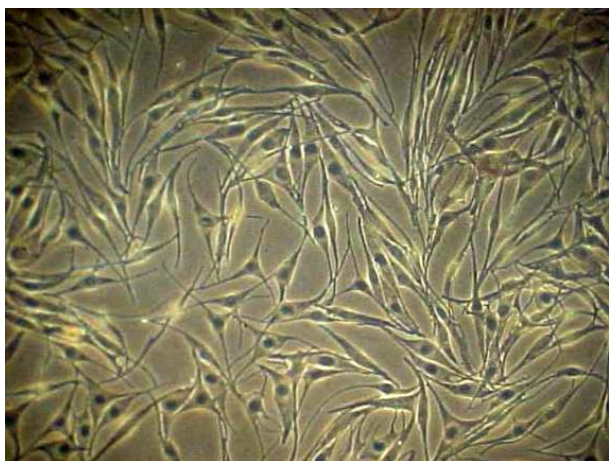




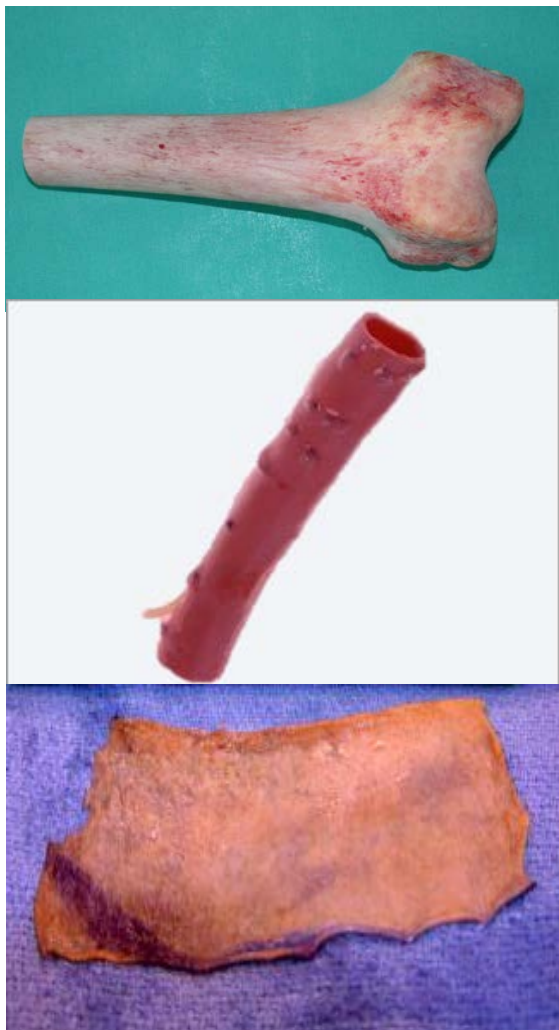




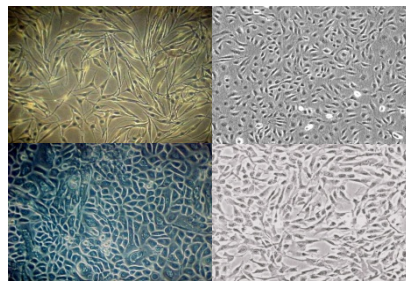




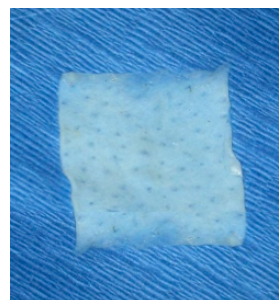
Tkanka



Komórki



Macierz zewnątrzkomórkowa



Czynniki wzrostu i różnicowania

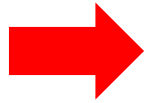


ROZPORZĄDZENIE (WE) NR 1394/2007 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY**z dnia 13 listopada 2007 r.****w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz
rozporządzenie (WE) nr 726/2004**

Rozporządzenie określa zasady dotyczące :

- pozwolenia na wprowadzenie produktów do obrotu,**
- nadzoru, w tym nadzoru farmaceutycznego.**

ATMP



Produkty lecznicze terapii zaawansowanej

- **terapia komórkami somatycznymi**
- **inżynieria tkankowa**
- **terapia genowa**

ATMP

Komórki lub tkanki uważane są za „zmodyfikowane”, jeżeli

 zostały poddane „**znaczącej manipulacji**” w taki sposób, że w celu zamierzonej regeneracji, naprawy lub zamiany zmianie uległy ich cechy biologiczne, czynności fizjologiczne lub cechy strukturalne, lub

 nie są przeznaczone do stosowania do **tej samej podstawowej funkcji** lub **tych samych podstawowych funkcji** u biorcy co u dawcy

nieznaczająca manipulacja

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• cięcie,• rozdrabnianie,• formowanie,• wirowanie,• sterylizacja,• napromieniowanie, | <ul style="list-style-type: none">• filtrowanie,• liofilizacja,• zamrażanie,• kriokonserwacja,• witryfikacja, | <ul style="list-style-type: none">• oddzielanie, koncentracja lub oczyszczanie komórek,• namaczanie w roztworach antybiotykowych lub antybakteryjnych, |
|---|---|---|

ROZPORZĄDZENIE (WE) NR 1394/2007 PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY

z dnia 13 listopada 2007 r.

w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004

Dyrektywa 2004/23/WE Parlamentu Europejskiego i Rady ⁽²⁾ ustanawia normy jakości i bezpiecznego oddawania, pobierania, testowania, przetwarzania, konserwowania, przechowywania i dystrybucji komórek i tkanek ludzkich. Niniejsze rozporządzenie nie powinno stanowić odstępstwa od podstawowych zasad ustanowionych w dyrektywie 2004/23/WE, lecz powinno je uzupełniać dodatkowymi wymogami tam, gdzie jest to właściwe. W przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej zawierających komórki lub tkanki ludzkie dyrektywa 2004/23/WE powinna mieć zastosowanie tylko w odniesieniu do oddawania, pobierania i testowania, gdyż pozostałe aspekty objęte są niniejszym rozporządzeniem.

Procedura przyznawania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu



Produkty lecznicze skojarzonej terapii zaawansowanej

- **końcowej oceny całego produktu dokonuje EMA,**
- wniosek o pozwolenie na wprowadzenie do obrotu zawiera, jeżeli są one dostępne, wyniki oceny części wyrobu medycznego lub części aktywnego wyrobu medycznego do implantacji, której dokonała jednostka,
- EMA bierze pod uwagę wyniki tej oceny w swojej ocenie danego produktu leczniczego,
- EMA może złożyć wniosek do właściwej jednostki notyfikowanej o przekazanie informacji dotyczących wyników oceny produktu.

ATMP

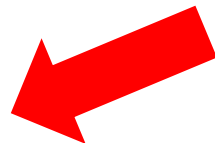
Wymogi dotyczące przygotowywania ATMP

! W przypadku gdy produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawiera komórki lub tkanki ludzkie, dawstwo, pobieranie i testowanie tych komórek lub tkanek odbywa się zgodnie z Dyrektywą 2004/23/WE.



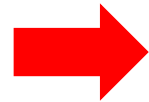
Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów

! Pozostałe etapy: przygotowanie, przechowywanie i dystrybucja produktu leczniczego terapii zaawansowanej

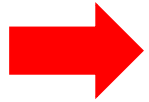


Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne

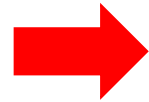
Rodzaje



ATMP



HE-ATMP



ATIMP

Wymogi dotyczące pozwolenia na wprowadzenie do obrotu

 W przypadku gdy produkt leczniczy terapii zaawansowanej zawiera komórki lub tkanki ludzkie, **oddawanie, pobieranie i testowanie** tych komórek lub tkanek odbywa się zgodnie z dyrektywą 2004/23/WE.



Badania przedkliniczne i kliniczne



Dobra praktyka wytwarzania



Zagadnienia dotyczące wyrobów medycznych

- wyrób medyczny,
- aktywny wyrób medyczny.



Szczególne wymogi dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej jeżeli zawierają wyroby medyczne, biomateriały, podłoża lub matryce zawarty musi być opis cech fizycznych i działania produktu oraz opis metod budowy produktu.

HE-ATMP

- *wytwarzane w sposób niesystematyczny, zgodnie ze szczegółowymi normami jakości i*
- *stosowane w tym samym państwie, w szpitalu*
- *na wyłączną odpowiedzialność praktykującego lekarza,*
- *w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt,*
- *wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta*

są wyłączone z zakresu rozporządzenia nr 1394/2007, przy
jednoczesnym **zapewnieniu niepodważalności** odpowiednich
przepisów wspólnotowych dotyczących jakości i bezpieczeństwa.

USTAWA Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r.

Przepisy ogólne

Tekst obowiązuje od 1 stycznia 2012

Rozdział 2

Dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych

Art. 3. 1. Do obrotu dopuszczone są, z zastrzeżeniem ust. 4 i art. 4, produkty lecznicze, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, zwane dalej „pozwoleniem”.

2) ...

7) produkty lecznicze terapii zaawansowanej, o których mowa w art. 2 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 324 z 10.12.2007, str. 121), zwanego dalej „rozporządzeniem 1394/2007”, które są przygotowywane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w sposób niesystematyczny **zgodnie ze standardami jakości i zastosowane przez podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na wyłączną odpowiedzialność lekarza** w celu wykonania **indywidualnie przepisane** produktu leczniczego dla **danego pacjenta**.

HE-ATMP

Wyjątek szpitalny

- ➔ Terapia zorientowana na konkretnego pacjenta; !
- ➔ Produkt leczniczy przygotowany po zleceniu lekarza; !
- ➔ Brak możliwości wykorzystywania produktu leczniczego „z półki”; !
- ➔ Pełna odpowiedzialność lekarza za zastosowanie produktu leczniczego; !

ATIMP



EUROPEAN COMMISSION

ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods
Pharmaceuticals

Brussels, 03/12/2009

ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810

Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products

Please note: These guidelines have been developed to address specific issues related to good clinical practice for clinical trials involving advanced therapy medicinal products.

The final adoption of these guidelines by the College of Commissioners is foreseen once more practical experiences have been gained with the specificities of clinical trials involving advanced therapy medicinal products.

Pending the final adoption of this guideline, it is recommended to apply the rules and principles set out in this text.

- **‘advanced therapy investigational medicinal product’ (“ATIMP”)** means a ATMP as defined in Article 2(1) of Regulation 1394/2007 which is tested or used in accordance with Article 2(d) of Directive 2001/20/EC;

Badania kliniczne dotyczące produktów leczniczych terapii zaawansowanej powinny być prowadzone zgodnie z nadrzędnymi zasadami i wymogami etycznymi ustanowionymi dyrektywą 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka ⁽¹⁾. Dyrektywa Komisji 2005/28/WE z dnia 8 kwietnia 2005 r. ustalająca zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów ⁽²⁾ powinna jednak zostać dostosowana poprzez ustanowienie specjalnych zasad skonstruowanych w celu pełnego uwzględnienia specyficznych właściwości technicznych produktów leczniczych terapii zaawansowanej.

DONATION, PROCUREMENT AND TESTING OF ATIMPS

As regards ATIMPs, apart from the sponsor, investigator and manufacturer/importer, other actors have to be considered, including tissue/blood establishments, procurement organisations, animal facilities and donors. It is important to put the role of these parties, and the applicable legislation, in the context of the roles and responsibilities for clinical trials.

The donation, procurement and testing of human cells and tissues used for the manufacturing of an ATIMP are carried out in accordance with the

- Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells;¹⁷ and
- Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC,¹⁸

Tkanki jako matryce w produktach inżynierii tkankowej

- ➔ **Ryzyko przeniesienia zakażeń**
- ➔ **Ryzyko przeniesienia chorób nowotworowych**
- ➔ **Zmienność osobnicza**
- ➔ **Zmienność w obrębie jednego dawcy**
- ➔ **Metody przygotowania i konserwacji mogą zmieniać właściwości istoty międzykomórkowej**
- ➔ **Ograniczona liczba dawców !**
- ➔ **Zachowany skład istoty zewnątrzkomórkowej**
- ➔ **Wiernie odtwarzają strukturę 3 D**

Komórki w produktach inżynierii tkankowej

-  **Ryzyko przeniesienia zakażeń**
-  **Ryzyko przeniesienia chorób nowotworowych**
-  **Ryzyko przeniesienia chorób genetycznych**
-  **Zmienność osobnicza**
-  **Metody przygotowania i konserwacji mogą zmieniać właściwości komórek**
-  **Nie mamy zamiennika !**

Wyroby jako matryce w produktach inżynierii tkankowej

- ➔ Brak ryzyka przeniesienia zakażeń
- ➔ Brak ryzyka przeniesienia chorób nowotworowych
- ➔ Stałość i powtarzalność przygotowanego produktu
- ➔ Nieograniczony dostęp do surowca !
- ➔ Niedoskonałe odtwarzanie struktury tkanek
- wyjątek druk 3D !
- ➔ Niedoskonałe jeszcze odtwarzanie właściwości tkanek

➔ Bank tkanek/komórek **nie może** przygotowywać ATMP, w tym produktów inżynierii tkankowej

➔ Bank tkanek/komórek **może przygotowywać** ATMP, w tym produkty inżynierii tkankowej, jeżeli stanie się ich **wytwórcą**

➔ ATMP może przygotowywać wytwórca zgodnie z wymogami prawa farmaceutycznego (GMP)

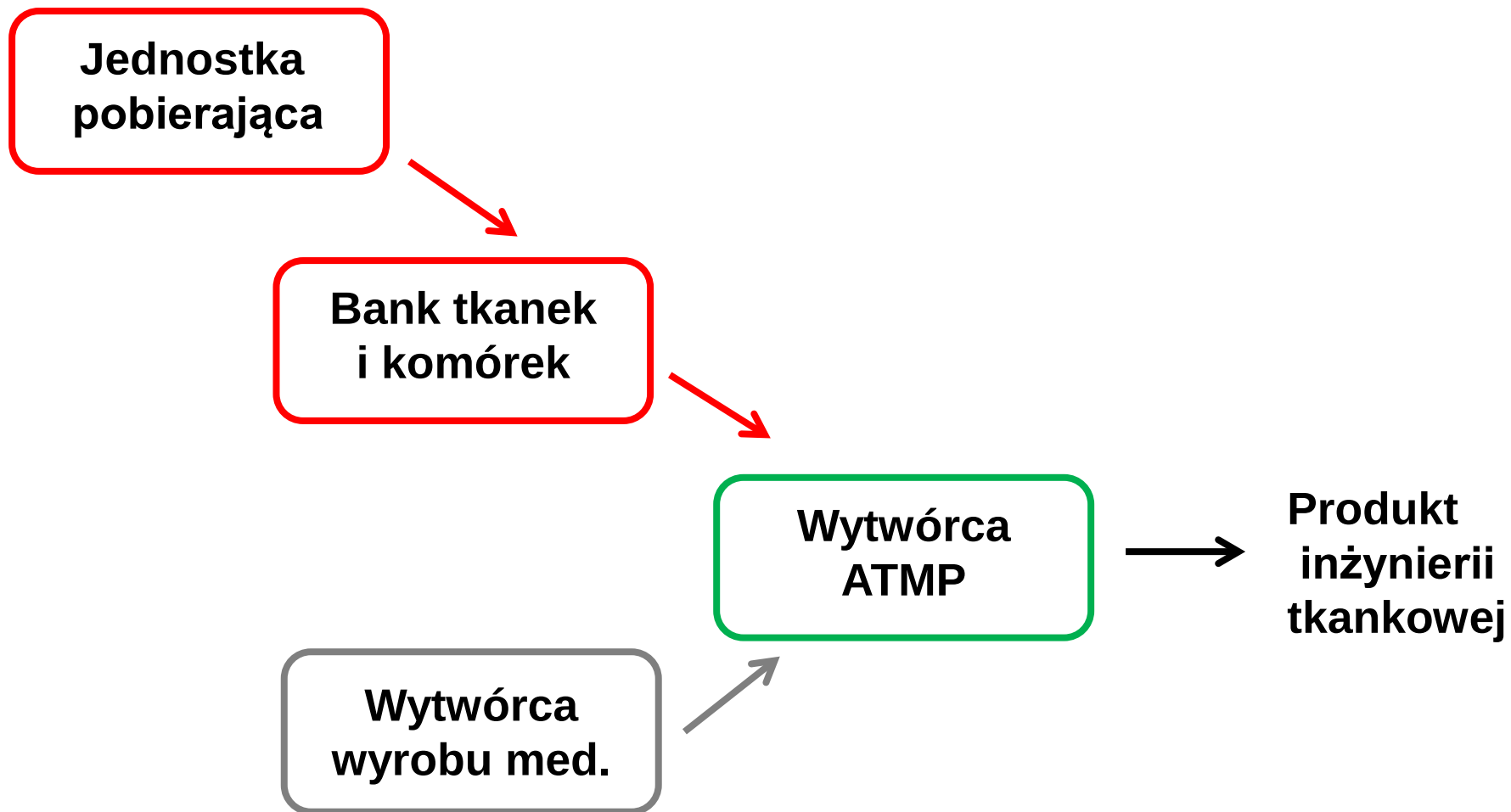
➔ Wytwórca ATMP może pozyskiwać ludzkie komórki i/lub tkanki (materiał wyjściowy) **wyłącznie** z banku tkanek

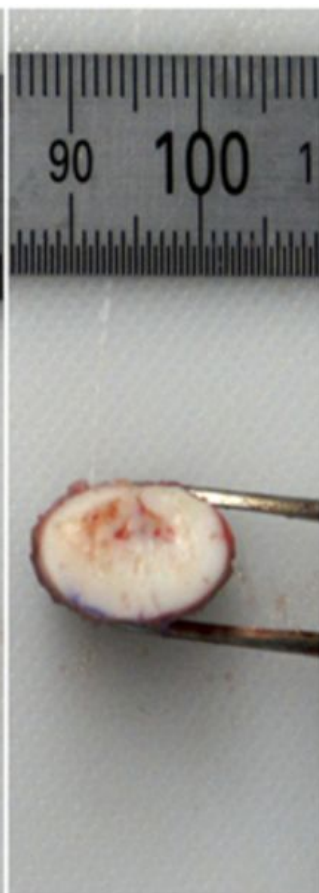
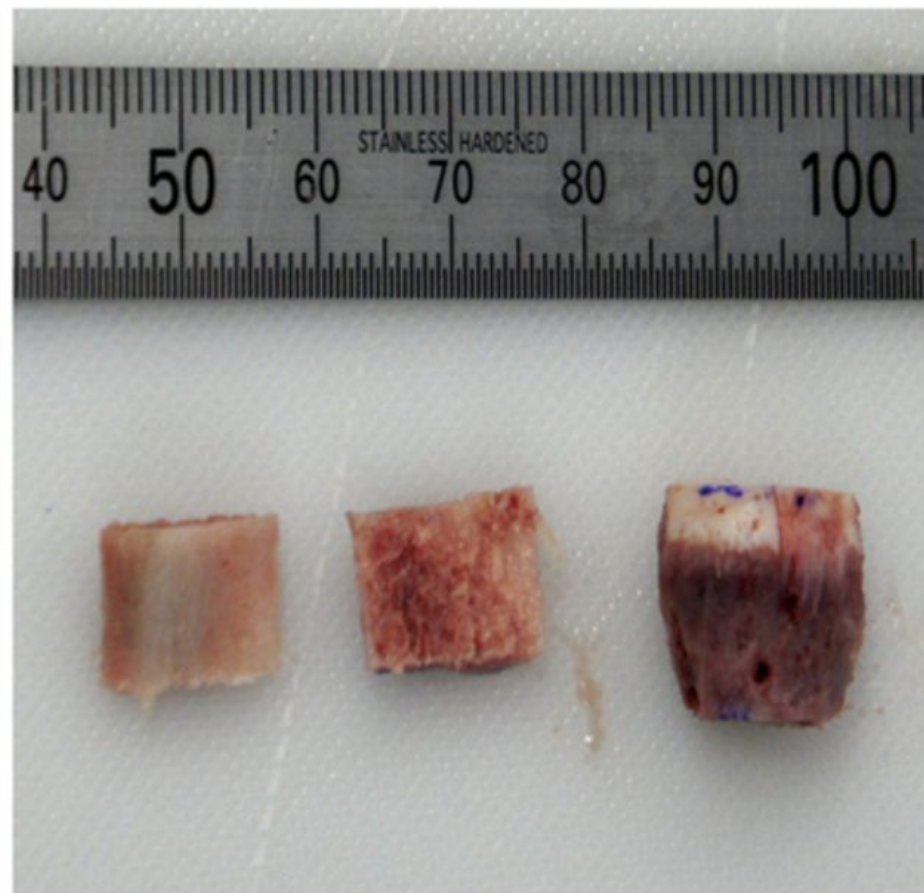
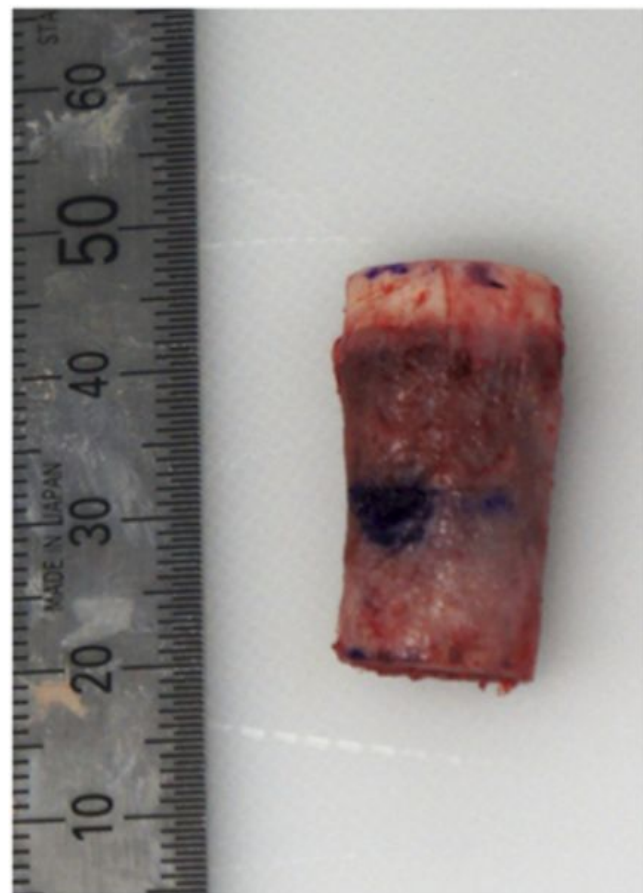
➔ Wytwórca ATMP **nie może** pozyskiwać ludzkich tkanek i/lub komórek (materiał wyjściowy) z jednostki pobierającej

➔ Wytwórca ATMP może pozyskiwać ludzkie tkanki i/lub komórki (materiał wyjściowy) z jednostki pobierającej pod warunkiem, że **uzyska akredytację** jako bank tkanek/komórek

ATMP

Bank tkanek i komórek jako dostawca materiału wyjściowego





Dziękuję za uwagę