



dr hab. Marlena Pecyna

Autorka jest profesorem w Katedrze Prawa Cywilnego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5093-5486>).

prof. dr hab. Józef Dulak

Autor jest kierownikiem Zakładu Biotechnologii Medycznej Wydziału Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-0839>).

Udział w autorstwie tekstu:

Marlena Pecyna – 85%

Józef Dulak – 15%

Pojęcie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w prawie unijnym a regulacja prawa polskiego na przykładzie terapii z wykorzystaniem komórek macierzystych

Słowa kluczowe: produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny (ATMP-HE), mezenchymalne komórki macierzyste, eksperyment leczniczy, terapie eksperymentalne

Artykuł dotyczy doniosłego z punktu widzenia tzw. terapii eksperymentalnych zagadnienia opartego na regulacji produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego. Główny wątek rozważań poświęcony jest uregulowaniu prawa unijnego zawartego w rozporządzeniu nr 1394/2007¹ oraz niezgodności prawa polskiego z regulacją prawa unijnego. W tekście ukazane zostały konsekwencje decyzji prawodawczych ustawodawcy polskiego dotyczących wytwarzania oraz stosowania produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych, które umożliwiły nadmiernie szeroki zakres zastosowania tych produktów wbrew założeniom oraz treści regulacji unijnej. Kanwą rozważań prawnych są terapie eksperymentalne z wykorzystaniem komórek macierzystych, które stosowane bez naukowego uzasadnienia stanowią podstawę nadużyć wobec pacjentów.

1. Wprowadzenie

Terapie z wykorzystaniem komórek macierzystych są przyszołością medycyny, nie są jednak świętym Graalem... Konieczne jest wyróżnienie terapii uzasadnionych naukowo oraz tzw. terapii niepotwierdzonych. Rozwój medycyny wiąże się z potrzebą stosowania eksperymentów, co jest możliwe także

z wykorzystaniem tzw. produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych, które są przedmiotem regulacji prawa unijnego. W tym kontekście występują uzasadnione wątpliwości co do zgodności prawa polskiego z prawem unijnym mogące skutkować nadużyciami wobec pacjentów.

1.1. Znaczenie pojęcia produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego (ATMP-HE) dla stosowania tzw. terapii z wykorzystaniem komórek macierzystych

Pojęcie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego zostało wprowadzone do prawa unijnego

¹ Rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z 13.11.2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniające dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2006 (Dz.Urz. UE L 324, s. 121) – dalej rozporządzenie nr 1394/2007.

w art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007. Rzeczony art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007, który jest przedmiotem rozważań niniejszego opracowania, stanowi o zmianie art. 3 dyrektywy 2001/83/WE² polegającej na dodaniu ust. 7 zawierającego definicję ATMP-HE szczegółowo niżej omówioną. Natomiast wiążącym motywem dla przyjęcia rozporządzenia nr 1394/2007 był postęp naukowy w dziedzinie biotechnologii komórkowej i molekularnej, który doprowadził do rozwoju różnego rodzaju zaawansowanych terapii, w tym genowej, terapii komórkowej czy inżynierii tkankowej. Prawodawca unijny zwrócił uwagę na to, że złożone produkty terapeutyczne wymagają szczegółowych definicji legalnych ze względu na nowość, złożoność, specyfikę produktów leczniczych oraz zasady zapewniające z jednej strony przepływ produktów leczniczych w ramach UE oraz efektywne funkcjonowanie rynku wewnętrznego w sektorze biotechnologii, a z drugiej dbające o bezpieczeństwo pacjentów³. Jednym z przykładów terapii zaawansowanych, dla których regulacja rozporządzenia nr 1394/2007 ma fundamentalne znaczenie, są terapie z wykorzystaniem komórek macierzystych, w ramach stosowania których doniosłą rolę pełni definicja ATMP-HE i jej należyta interpretacja oraz stosowanie.

1.2. Terapie oparte na komórkach macierzystych a terapie z wykorzystaniem tzw. komórek macierzystych

Komórki macierzyste są nadzieją na opracowanie terapii ciężkich, dotychczas nieuleczalnych chorób. Możliwości komórek macierzystych są jednak znacznie większe, mogą być i są już bowiem one wykorzystywane do badania mechanizmów chorób, skuteczności oraz bezpieczeństwa leków, stwarzając tym samym szansę na opracowanie nowych terapii farmakologicznych.

Komórki macierzyste to komórki niezróżnicowane, które mają zdolność do regeneracji uszkodzonych narządów. Ta kluczowa cecha komórek macierzystych wynika z dwóch podstawowych właściwości. Pierwsza, to zdolność do samoodnowy, czyli odtwarzania puli komórek niezróżnicowanych. Druga cecha komórek macierzystych, od której zależą ich właściwości regeneracyjne, to różnicowanie do komórek wyspecjalizowanych, pełniących określone funkcje⁴.

Tylko dwa rodzaje komórek mogą różnicować do niemal wszystkich typów komórek, czyli są pluripotencjalne. Dzięki temu komórki te mogą być w przyszłości wykorzystane do leczenia wielu chorób, pod warunkiem że uzyska się z nich wyspecjalizowane komórki, odpowiednio dobrane do choroby, które będą mogły być podane w sposób bezpieczny dla pacjenta. Na razie takich powszechnie dostępnych możliwości jeszcze nie ma, chociaż prowadzone są próby kliniczne.

Komórkami pluripotencjalnymi są zarodkowe komórki macierzyste (ang. *embryonic stem cells* – ESC), izolowane z kilkudniowych zarodków otrzymanych poprzez zapłodnienie *in vitro*, oraz wytwarzane wyłącznie w laboratorium indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (ang. *induced pluripotent stem cells* – iPSC). Komórki pluripotencjalne nie występują w zdrowym organizmie człowieka, nie ma ich w krwi pępowinowej ani w pępowinie, chętnie przedstawianych jako źródło komórek macierzystych dla komercyjnych zabiegów⁵. Owszem, w wielu (ale nie wszystkich) naszych narządach, a także we krwi pępowinowej, występują komórki macierzyste. Mają one jednak ograniczone możliwości różnicowania i pełnią określone funkcje, wynikające z właściwości narządów, do których regeneracji się przyczyniają. W szpiku kostnym i we krwi pępowinowej występują zatem komórki macierzyste krwiotwórcze (hematopoetyczne), mające zdolność odtwarzania krwi, lecz nie różnicowania do komórek mięśnia sercowego, mózgu, płuc, nerki, skóry, uszkodzonej siatkówki oka czy innych narządów. Komórki te są zatem multipotencjalne, czyli mogą różnicować do wielu typów komórek, ale jednej tkanki, czyli w tym przypadku krwi. W innych narządach, np. w skórze, w przedniej części oka (rąbek rogówki), jądrach (ale nie w jajnikach, w których nie ma komórek macierzystych), występują komórki macierzyste unipotencjalne, mające zdolność przekształcania się tylko do jednego rodzaju komórek – odpowiednio naskórka, nabłonka rogówki czy plemników – ale nie innych.

Lecznicze efekty przeszczepów szpiku kostnego w chorobach krwi – chłoniakach, białaczkach, szpiczakach, niedokrwistościach czy ciężkich niedoborach odporności polegają na zdolności odtwarzania krwi z krwiotwórczych komórek macierzystych. Podobne uzasadnione, chociaż bardziej ograniczone zastosowanie w leczeniu ww. chorób krwi ma krew pępowinowa. W świetle obecnej wiedzy nie ma jednak podstaw do stosowania komórek szpiku kostnego lub pępowiny w terapii niewydolności serca po zawale, w chorobach neurodegeneracyjnych (choroba Parkinsona, Alzheimer, stwardnienie zanikowe boczne), dziecięcym porażeniu mózgowym czy w zaburzeniach rozwojowych, takich jak autyzm⁶.

Inne, aczkolwiek znacznie rzadsze, przykłady uznanego i potwierdzonego zastosowania komórek macierzystych to wykorzystanie komórek rąbkowych regenerujących nabłonek rogówki oka do leczenia ciężkich oparzeń powierzchni oka. Jest to metoda zarejestrowana przez Europejską Agencję Leków

2 Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6.11.2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.Urz. WE L 311, s. 67) – dalej dyrektywa 2001/83/WE.

3 Zob. motywy 1–4 rozporządzenia nr 1394/2007; a także: D.G.M. Coppens, *Regulating gene and cell-based therapies as medicinal products Thesis*, Utrecht 2020, s. 59–60; D.G.M. Coppens i in., *Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries*, „Cytotherapy” 2020/10, s. 593; European Medicines Agency, *European Commission DG Health and Food Safety Action Plan on ATMPs*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-commission-dg-health-food-safety-european-medicines-agency-action-plan-advanced-therapy_en.pdf (dostęp: 17.10.2022 r.); M. Juan, J. Delgado, G. Calvo, E. Trias, A. Urbano-Ispizua, *Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001*, „Human Gene Therapy” 2021/32, s. 1004–1005; N. Cuende i in., *Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products*, „Cytotherapy” 2022/7, s. 1–2; P. Meij, J.M. Canals, M. Lowery, M. Scott, *Advanced Therapy Medicinal Products*, „League of European Research Universities Briefing Paper” 2019/3, s. 14–15.

4 J. Dulak, *Komórki macierzyste: zastosowania, perspektywy, nieporozumienia*, „Nauka” 2020/1, s. 99–123; Y. Post, H. Clevers, *Defining Adult Stem Cell Function at Its Simplest: The Ability to Replace Lost Cells through Mitosis*, „Cell Stem Cell” 2019/25, s. 174–183.

5 C. Mummery, A. van de Stolpe, B. Roelen, H. Clevers, *Stem cells. Scientific facts and fiction*. Academic Press, Amsterdam 2014; J. Slack, *Komórki macierzyste. Krótkie wprowadzenie*, tłum. J. Błasiak, P. Tokarz, Oxford–Łódź 2017, s. 178.

6 M. De Luca i in., *Advances in stem cell research and therapeutic development*, „Nat Cell Biol” 2019/21, s. 801–811; G. Q. Daley, *Polar extremes in clinical use of stem cells*, „N Engl J Med” 2017/11, s. 1075–1077; P.W. Marks, S. Hahn, *Identifying the Risks of Unproven Regenerative Medicine Therapies*, „JAMA” 2020/3, s. 241–242.

(European Medicines Agency – EMA) pod nazwą Holoclar. Podobnie uzasadnione jest wykorzystanie komórek macierzystych naskórka do leczenia ciężkich oparzeń ciała⁷. Metodę tę stosuje się w warunkach szpitalnych, na zasadzie wyjątku szpitalnego (*hospital exemption* – HE), wykorzystującego własne komórki pacjenta jako produkt leczniczy terapii zaawansowanej (*Advanced Therapy Medicinal Product* – ATMP).

Oprócz tych trzech grup uznanych terapii, prowadzone są także badania eksperymentalne, w tym próby kliniczne, testujące możliwości różnych komórek macierzystych. Należy do nich np. zastosowanie ESC lub iPSC do uzyskiwania neuronów dopaminergicznych obumierających u pacjentów z chorobą Parkinsona. Czy przyniosą oczekiwane efekty? Nie wiadomo. Zanim będą mogły być powszechnie stosowane, a tym bardziej oferowane komercyjnie jako zarejestrowane terapie, upłynie wiele lat zmagania z różnymi problemami technicznymi i medycznymi, koniecznych dla potwierdzenia nie tylko skuteczności, ale przede wszystkim bezpieczeństwa dla pacjentów.

Przedstawione powyżej informacje mogą się wydawać zaskakujące dla wielu osób, które stykają się z reklamami mającymi przekonać o możliwościach komórek macierzystych przedstawianych jako panaceum na liczne, bardzo różne choroby. W powszechnej świadomości, nie tylko pacjentów, funkcjonuje przekaz, że komórki macierzyste są „terapią ostatniej szansy” w nieuleczalnych chorobach. Pacjenci cierpiący na postępującą ślepotę, nieuleczalne stwardnienie zanikowe boczne, rodzice dzieci z porażeniem mózgowym, rozszczepem kręgosłupa, dystrofiami mięśniowymi czy zmagający się z autyzmem poszukują ratunku i natrafiają na oferty komercyjnych zabiegów nazywanych terapiami komórkami macierzystymi⁸. W Polsce do tego celu najczęściej wykorzystywane są komórki izolowane z galarety Whartona pępownicy, zwane mezenchymalnymi komórkami macierzystymi. Mimo że ich rzekome właściwości lecznicze nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych i tym bardziej komórki te nie są zarejestrowanym lekiem, oferuje się je pacjentom na zasadzie komercyjnej, a ich podawanie w prywatnych instytucjach w Polsce odbywa się w powołaniu na regulę ATMP-HE.

Zwolennicy stosowania tych komórek, obok tzw. świadectw pacjentów, przytaczają na poparcie swych twierdzeń publikacje ukazujące się w czasopismach naukowych. Ze względu na zalew takich publikacji, których uzasadnienie i standardy metodyczne budzą wątpliwości, pomocne jest oparcie się na analizach i stanowiskach uznanych instytucji oraz organizacji naukowych⁹. Te zaś jednoznacznie przestrzegają przed nieuprawnionymi i niepotwierdzonymi oraz potencjalnie

niebezpiecznymi terapiami. Zagadnienia te zostały szerzej omówione w dwóch innych tekstach¹⁰.

1.3. Wyjątek szpitalny jako szczególny rodzaj produktu leczniczego terapii zaawansowanej

Podstawową definicją uregulowaną w rozporządzeniu nr 1394/2007 jest pojęcie produktu leczniczego terapii zaawansowanej zawarte w art. 2 ust. 1 lit. a, zgodnie z którym jest nim: produkt leczniczy terapii genowej określony w części IV załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE, produkt leczniczy somatycznej terapii komórkowej określony w części IV załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE, produkt inżynierii tkankowej określony w art. 2 ust. 1 lit. b rozporządzenia nr 1394/2007¹¹. Stosownie do motywu 6 rozporządzenia nr 1394/2007 ma ono charakter *lex specialis*, wprowadzając normy dodatkowe do regulacji dyrektywy 2001/83/WE, a jego zakres zastosowania odnosi się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej, które są przeznaczone do obrotu w państwach członkowskich i wytwarzane są metodami przemysłowymi. Natomiast z zakresu zastosowania rozporządzenia nr 1394/2007 wyłączone są produkty lecznicze terapii zaawansowanej wytwarzane w sposób niesystematyczny, zgodnie ze szczególnymi normami jakości i stosowane w tym samym państwie członkowskim w szpitalu na wyłączną odpowiedzialność praktykującego lekarza, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta, przy zastosowaniu przepisów unijnych dotyczących jakości i bezpieczeństwa takiego produktu¹². Rozporządzenie nr 1394/2007, dokonując zmiany regulacji dyrektywy 2001/83/WE i wyłączając spod zakresu jej zastosowania produkty lecznicze terapii zaawansowanej – wyjątki szpitalne wyłącza zastosowanie do nich również regulacji samego rozporządzenia, ale jednocześnie wprowadza definicję ATMP-HE, która określa zakres tego wyłączenia i tym samym szczególnego charakteru prawnego określonych produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Kwalifikacja danego ATMP jako wyjątku szpitalnego skutkuje wyłączeniem ogólnego zakazu, zgodnie z którym żaden produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim bez pozwolenia na wprowadzenie do obrotu wydanego przez właściwe organy tego państwa członkowskiego, zgodnie z dyrektywą 2001/83/WE lub pozwolenia udzielonego zgodnie z rozporządzeniem nr 726/2004¹³

7 J. Dulak, *Komórki...*, s. 99–123; C. Mummery, A. van de Stolpe, B. Roelen, H. Clevers, *Stem...*; J. Slack, *Komórki...*

8 J. Dulak, *Komórki...*, s. 99–123; C. Mummery, A. van de Stolpe, B. Roelen, H. Clevers, *Stem...*; M. De Luca i in., *Advances...*, s. 801–811.

9 GIF, *Ostrzeżenie EMA przed stosowaniem niepotwierdzonych terapii komórkowych*, <https://www.gov.pl/web/gif/ostrezenie-ema-przed-stosowaniem-niepotwierdzonych-terapii-komorkowych> (dostęp: 18.10.2022 r.); raport EASAC-FEAM, *Wyzwania i możliwości medycyny regeneracyjnej*, <https://instytucja.pan.pl/images/2020/informacyjna/czerwiec/easac/EASAC-FINAL-PL.pdf> (dostęp: 18.10.2022 r.); ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation – 2021 Guidelines – International Society for Stem Cell Research (isscr.org); PAN, *Światowe akademie o medycynie regeneracyjnej*, <https://informacje.pan.pl/index.php/informacje/materialy-dla-prasy/3404-swiatowe-akademie-o-medycynie-regeneracyjnej> (dostęp: 18.10.2022 r.).

10 J. Dulak, *Komórki...*, s. 99–123; M. Pecyna, J. Dulak, *Odpowiedzialność za stosowanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w ramach tzw. terapii z wykorzystaniem komórek macierzystych*, „Kwartalnik Prawa Prywatnego” (w druku).

11 Zgodnie z art. 2 ust. 1 lit. b rozporządzenia nr 1394/2007 produkt inżynierii tkankowej może zawierać komórki lub tkanki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, lub pochodzące z obu tych źródeł. Komórki lub tkanki mogą być żywotne lub nieżywotne. Może on także zawierać dodatkowe substancje, takie jak produkty komórkowe, biomolekuły, biomateriały, substancje chemiczne, podłoża lub matryce. Produkty zawierające lub składające się wyłącznie z nieżywotnych komórek lub tkanek ludzkich lub zwierzęcych, niezawierające żywotnych komórek lub tkanek oraz niedziałające głównie na zasadzie działania farmakologicznego, immunologicznego lub metabolicznego, są wyłączone z zakresu tej definicji.

12 Zob. także M. Pecyna, J. Dulak, *Odpowiedzialność...*

13 Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z 31.03.2004 r. ustanawiające unijne procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz.Urz. WE L 136, s. 1) – dalej rozporządzenie nr 726/2004.

w zw. z rozporządzeniem nr 1394/2007¹⁴. Powyższe stanowi punkt wyjścia dla analizy charakteru prawnego regulacji produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego oraz skutków prawnych unijnego uregulowania – w odniesieniu do prawa krajowego.

2. Charakter prawny regulacji produktu leczniczego terapii zaawansowanej w rozporządzeniu nr 1394/2007 i jego skutki dla prawa krajowego

Zgodnie z art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 w dyrektywie 2001/83/WE wprowadza się m.in. zmiany polegające na dodaniu pkt 4a do art. 1 definiującego produkt leczniczy terapii zaawansowanej przez odesłanie do określenia zawartego w art. 2 rozporządzenia nr 1394/2007, a jednocześnie dodaje się pkt 7 do art. 3. Pierwsza część rzeczowego postanowienia zawiera definicję ATMP-HE, zgodnie z którą jest nim produkt leczniczy terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 rozporządzenia nr 1394/2007, który jest przygotowywany w sposób niesystematyczny, zgodnie ze szczegółowymi normami jakości i wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność praktykującego lekarza, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt zamówiony dla konkretnego pacjenta. W dalszej części tej regulacji rozporządzenie nr 1394/2007 stanowi, że wytwarzanie tych produktów jest zatwierdzane przez właściwy organ państwa członkowskiego, a państwa członkowskie mają obowiązek zapewnić równorzędność krajowych wymogów dotyczących monitorowania i nadzoru farmaceutycznego oraz specyficznych wymogów jakości z wymogami przewidzianymi w odniesieniu do produktów leczniczych terapii zaawansowanych, dla których zgodnie z rozporządzeniem nr 726/2004 wymagane jest pozwolenie na wprowadzenie do obrotu. Zasadnicza kwestia związana z regulacją art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 dotyczy jej charakteru prawnego. W konsekwencji zmiany przez prawodawcę dyrektywy nr 2001/83/WE powstaje pytanie, czy, a jeśli tak, to w jakim zakresie regulacja art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 w związku z tym, że dokonuje zmiany dyrektywy 2001/83/WE, podlega wdrożeniu do prawa krajowego właściwemu dla dyrektyw, a nie obowiązuje bezpośrednio jak rozporządzenie pomimo zastrzeżenia zawartego w samym rozporządzeniu, w tym w jego motywach (i wynikającego z charakteru tego aktu prawnego), zgodnie z którym rozporządzenie jest wiążące z chwilą jego wejścia w życie i obowiązuje bezpośrednio we wszystkich państwach członkowskich. Kolejne zagadnienie wiąże się z treścią samej normy art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 w kontekście dopuszczalności jej doprecyzowania, uzupełnienia lub uregulowania odmiennego w prawie krajowym.

W podanym wyżej zakresie problematyki należy zwrócić uwagę, że w ramach zasadniczo pozaprawnych rozważań, bo skoncentrowanych głównie na aspektach biotechnologicznych, etycznych, medycznych, odnoszących się do regulacji art. 28, dominuje założenie, zgodnie z którym art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 ze względu na to, że dokonuje

zmiany w regulacji dyrektywy 2001/83/WE podlega wdrożeniu do prawa krajowego, a skutki tej implementacji zostały ocenione krytycznie ze względu na zróżnicowanie regulacji krajowych¹⁵. Dogłębna analiza prezentowanych stanowisk wskazuje jednak, że krytyczna ocena regulacji prawa unijnego, jak też zróżnicowanego sposobu jego wdrożenia odnosi się *de facto* nie do obowiązywania samej definicji ATMP-HE, ale do wykładni jej przesłanek wskazanych w art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 (np. produkcji w niesystematyczny sposób czy szczególnych norm jakości) oraz do pozadefinicyjnej części tej regulacji, tj. do kierunkowych wytycznych skierowanych do państw członkowskich UE w odniesieniu do równorzędności krajowych wymogów dotyczących monitorowania i nadzoru farmaceutycznego, szczególnych wymogów jakości z wymogami dotyczącymi ATMP, które podlegają procedurze pozwolenia na wprowadzenie do obrotu. Wątpliwości interpretacyjne wywołują zatem niektóre przesłanki pojęcia ATMP-HE, co nie oznacza, że mogą one zostać zmienione w ramach regulacji krajowej. W omawianym przypadku chodzi zatem o zmianę dyrektywy, która jest swoistym unijnym aktem prawnym podlegającym transpozycji do krajowego porządku prawnego¹⁶ przez rozporządzenie, które obowiązuje bezpośrednio i w taki sposób jest stosowane w państwach członkowskich UE¹⁷. Podkreśla się, charakteryzując ten akt normatywny UE, że obowiązuje on niejako automatycznie i wiąże w całości państwa członkowskie i w ramach państw członkowskich, natomiast z bezpośredniego obowiązywania wynika zakaz jego transpozycji do krajowego porządku prawnego, chyba że ze względu na treść regulacji rozporządzenia wymagane jest uzupełnienie jego materii na poziomie krajowym¹⁸. W tym przypadku skutki prawne regulacji należy określić na podstawie charakteru prawnego rozporządzenia, z uwzględnieniem tych jego postanowień, które są zdatne ze względu na treść do bezpośredniego zastosowania, a nie wymagają interwencji ustawodawcy krajowego w celu zapewnienia pełnej skuteczności określonym normom rozporządzenia lub przesłankom zastosowania danej normy zawartej w rozporządzeniu. O takim charakterze prawnym omawianej regulacji zawartej w art. 28 pkt 1–2 rozporządzenia nr 1394/2007 świadczy również treść motywu 6 do tego rozporządzenia, który odwołuje się do relacji pomiędzy rozporządzeniem nr 1394/2007 a dyrektywą 2001/83/WE, stanowiąc o szczególnym charakterze norm rozporządzenia względem norm tej dyrektywy, a jednocześnie wyłącza z zakresu zastosowania rozporządzenia (nie tylko dyrektywy) produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych (określonych zgodnie z definicją zawartą w art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007, która została przytoczona również

14 Jest to również zmiana dyrektywy 2001/83/WE w zakresie treści art. 6 ust. 1, która została wprowadzona rozporządzeniem nr 1394/2007 (art. 28 pkt 4).

15 Zob. np. D.G.M. Coppens, *Regulating...*, s. 59–60; D.G.M. Coppens i in., *Advanced...*, s. 593; M. Juan, J. Delgado, G. Calvo, E. Trias, A. Urbano-Ispizua, *Is Hospital...*, s. 1004–1005; T. Ivaskiene, M. Mauricas, J. Ivaska, *Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products: Issue in Application in the European Union Member States*, „Current Stem Cell Therapy & Research” 2017/12, s. 45–47.

16 W tym zakresie zob. zamiast wielu np. M. Baran [w:] *System Prawa Unii Europejskiej*, t. 1, *Podstawy i źródła prawa Unii Europejskiej*, red. S. Biernat, Warszawa 2020, s. 994 i n.

17 Zob. szczegółowo M. Baran [w:] *System...*, s. 947 i n.

18 M. Baran [w:] *System...*, s. 955–956. Powyższe wynikało z art. 189 Traktatu ustanawiającego Europejską Wspólnotę Gospodarczą, a obecnie z art. 288 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej (Dz.Urz. UE C 202 z 2016 t., s. 47).

w omawianym motywie rozporządzenia nr 1394/2007). W pozostałym, ale tylko w tym, zakresie norma rozporządzenia nr 1394/2007 powinna zostać doprecyzowana w prawie krajowym w celu zapewnienia bezpośredniej skuteczności przepisów rozporządzenia¹⁹. Przesądzenie tej kwestii ma znaczenie z punktu widzenia dopuszczalności transpozycji definicji ATMP-HE do prawa krajowego, a także jej ewentualnego zakresu. Natomiast wykluczona jest odmienna regulacja krajowa od unijnego rozporządzenia w jakimkolwiek zakresie. W odniesieniu do norm rozporządzenia, których treść nie wymaga doprecyzowania lub uzupełnienia na poziomie krajowym, należy powołać zakaz transpozycji tzw. ogólnej oraz szczegółowej, czyli ustanowienia norm krajowych włączających normy rozporządzenia do prawa krajowego²⁰. Z rzeczzonego zakazu wynika jednocześnie niedopuszczalność udaremniania bezpośredniego obowiązywania rozporządzenia na poziomie krajowym. Z kolei w wyroku 34/73, Fratelli Varriola, TS wskazał na niezgodność z prawem unijnym powtarzania norm rozporządzenia w prawie krajowym, co narusza zasadę pierwszeństwa prawa unijnego przed krajowym, jak też stanowi ograniczenie bezpośredniego stosowania rozporządzenia w państwach członkowskich UE, a jednocześnie prowadzi do ograniczenia kompetencji Trybunału do dokonywania wiążącej wykładni prawa unijnego (pkt 8–11).

Na podstawie powyższego należy rozważyć, w jakim zakresie regulacja art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007 zawiera normę podlegającą bezpośredniemu zastosowaniu bez konieczności jej doprecyzowania czy uzupełnienia na gruncie prawa krajowego. Z samego sposobu ujęcia art. 28 rozporządzenia nr 1394/2007 wynika, że pierwszy jego akapit, zawierający normę stanowiącą o pojęciu ATMP-HE, która wyznacza jednocześnie zakres wyłączenia stosowania dyrektywy 2001/83/WE, jest normą bezpośredniego zastosowania wymagającą doprecyzowania na poziomie krajowym w odniesieniu do przesłanki „przygotowywania [ATMP-HE – dopisek M.P.] w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczegółowymi normami jakości”, który to zakres normy wiąże się bezpośrednio z drugim akapitem art. 28 ust. 2 rozporządzenia nr 1394/2007, odnoszącym się do zasad wytwarzania produktów leczniczych terapii zaawansowanej jako wyjątków szpitalnych. Państwa członkowskie są natomiast związane definicją ATMP-HE, która odwołuje się do pojęcia ATMP z art. 2 rozporządzenia nr 1394/2007, doprecyzowując je o sposób przygotowywania (niesystematyczny zgodnie ze szczególnymi normami jakości) i stosowania w tym samym państwie członkowskim w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność praktykującego lekarza, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta²¹.

Z drugiej strony warto zwrócić uwagę na to, że w razie przyjęcia odmiennego stanowiska na temat charakteru prawnego

oraz skutków normy zawartej w art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007 i przypisania jej charakteru prawnego jako normy dyrektywy 2001/83/WE podlegającej w pełnym zakresie transpozycji właściwej dyrektywom, jest to norma, której należałoby przypisać maksymalny charakter harmonizacji, co wynika zarówno z jej treści, jak i celu polegającego na wyłączeniu spod zakresu zastosowania regulacji dyrektywy 2001/83/WE produktów leczniczych terapii zaawansowanej o szczególnym statusie wyjątku szpitalnego (ze względu na określone przesłanki). Pomimo że w dyrektywie 2001/83/WE brak jest postanowienia *stricte* wyrażającego zasadę harmonizacji, na której ta dyrektywa się opiera, i zważywszy na poszczególne jej normy oraz motywy, na podstawie dogłębnej analizy można stwierdzić, że jest ona oparta na zasadzie harmonizacji mieszanej, tzn. z jednej strony zawiera postanowienia, które powinny być wdrożone precyzyjnie, a należą do nich m.in. tzw. postanowienia definicyjne czy określające zakres zastosowania postanowień dyrektywy, a z drugiej strony postanowienia, z których wynika swoboda państw członkowskich wyboru formy oraz środków zapewnienia skuteczności celu określonego w dyrektywie²². Nie może jednak ulegać wątpliwości, że norma zawarta w art. 3 pkt 7 dyrektywy 2001/83/WE dodana rozporządzeniem nr 1394/2007 jest oparta na maksymalnej harmonizacji, co wynika zarówno z jej treści, jak i celu wyłączenia zastosowania regulacji dyrektywy 2001/83/WE do produktów leczniczych terapii zaawansowanej spełniających przesłanki wyjątku szpitalnego. Pojęcie ATMP-HE, pomimo że jak każda norma podlega wykładni i może wywoływać wątpliwości interpretacyjne, powinno być zatem – jeśli uznać, że miałyby zostać wdrożone do krajowego porządku prawnego – transponowane bez modyfikacji w ramach prawa krajowego, z zastrzeżeniem konieczności zapewnienia przez prawo krajowe realizacji wytycznych ustanowionych przez prawo unijne w odniesieniu do zasad wytwarzania tego rodzaju produktów, w tym procedury wydawania zgody na wspomniane wytworzenie. Przedstawione stanowisko na temat charakteru prawnego normy dyrektywy zawartej w dodanym przez art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007 art. 3 pkt 7 dyrektywy 2001/83/WE jest ponadto uzasadnione w świetle art. 2 rzeczzonego rozporządzenia nr 1394/2007, które w art. 2 odwołuje się wprost do definicji zawartych w art. 1 dyrektywy 2001/83, a z kolei do dyrektywy 2001/83/WE wprowadzone zostało odesłanie do definicji produktu leczniczego terapii zaawansowanej wyrażonej w art. 2 rozporządzenia nr 1394/2007. O powyższym świadczy również cel rzeczzonej regulacji, która tworząc pojęcie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego, wprowadziła wyjątek od ogólnej zasady, zgodnie z którą wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu wymaga pozwolenia wydanego na podstawie dyrektywy 2001/83/WE lub rozporządzenia nr 1394/2007 w zakresie jego zastosowania. Ścisłe powiązanie normatywne regulacji rozporządzenia nr 1394/2007 oraz dyrektywy 2001/83/WE przesądza o charakterze harmonizacji, na której opiera się dyrektywa 2001/83/WE. Pomimo że dyrektywa 2001/83/WE jest aktem wcześniejszym, to część jej norm ma charakter precyzyjny i celowościowo uzasadniający wdrożenie maksymalne, co potwierdza następną decyzją prawodawcy unijnego, który dokonał niejako rozwinięcia regulacji dyrektywy 2001/83/WE przyjętym następnie rozporządzeniem,

19 W odniesieniu do dopuszczalności doprecyzowania przepisów rozporządzenia przez prawo krajowe zob. zamiast wielu M. Baran [w:] *System...*, s. 959–960.

20 Ten skutek rozporządzenia został również potwierdzony w orzecznictwie TS (ówcześnie ETS) np. w wyrokach: z 2.02.1977 r., 50/76, Amsterdam Bulb BV przeciwko Produktschap voor Siergewassen, EU:C:1977:13; z 10.10.1973 r., 34/73, Fratelli Varriola SpA przeciwko Amministrazione italiana delle Finanze, EU:C:1973:101 – dalej wyrok 34/73, Fratelli Varriola.

21 Szerzej o wykładni i skutkach prawnych definicji ATMP-HE zob. M. Pecyna, J. Dulak, *Odpowiedzialność...*

22 Na temat harmonizacji mieszanej zob. np. M. Baran [w:] *System...*, s. 1012–1013 i podana tam literatura.

którego charakter prawny zapewnia bezpośrednio obowiązujące i stosowanie w ramach prawa krajowego, z zastrzeżeniem niektórych postanowień, które wymagają doprecyzowania lub doregulowania na poziomie krajowym.

3. Niezgodność polskiej regulacji produktu leczniczego terapii zaawansowanej z prawem unijnym oraz jej skutki

Przedstawione wyżej rozważania odnoszące się do unijnej regulacji pojęcia produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego są nieprzystające do podejścia polskiego ustawodawcy, który dokonując nowelizacji Prawa farmaceutycznego²³ ustawą z 7.06.2018 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw²⁴ wprowadził do rzeczoności Prawa farmaceutycznego definicję produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w art. 2 pkt 33b. Z uzasadnienia projektu zmiany²⁵ nie wynika, jakie były motywy dla jej dokonania akurat w 2018 r., projektodawca jedynie deklaruje, że jest to ustawa, która dokonuje częściowej implementacji dyrektywy 2001/83/WE. Projektodawca, a następnie ustawodawca w ramach „zmian odnoszących się do niektórych aspektów wytwarzania produktów leczniczych i nadzoru nad tym procesem, w tym dotyczących produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych” wprowadził wspomnianą definicję produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego. Nie zostało jednakże wyjaśnione w uzasadnieniu projektu zmiany Prawa farmaceutycznego z 2018 r., dlaczego zdefiniowanie unijnego pojęcia w ustawie stało się konieczne oraz dlaczego akurat w tym roku (kilkanaście lat po wejściu w życie rozporządzenia nr 1394/2007). Jeśli ustawodawca dążył do wprowadzenia zmian w zakresie procedury wytwarzania ATMP-HE, tzn. udzielania zgody na to wytworzenie, wymogów wniosku itd., to mógł to uczynić przez odesłanie do definicji zawartej w art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007, podobnie jak odesłał do definicji samego produktu leczniczego terapii zaawansowanej określonego w art. 2 ust. 1 lit. a rzeczoności rozporządzenia. Zgodnie z regulacją art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007 ustawodawca krajowy ma zapewnić, że ATMP-HE będą wytwarzane w sposób niesystematyczny, czyli niefabryczny, zgodnie ze szczególnymi normami jakości, za zgodą właściwego organu władzy publicznej oraz zapewnić równoważność wymogów dotyczących monitorowania oraz nadzoru farmaceutycznego z wymogami przewidzianymi w ramach UE dla produktów leczniczych, na których wprowadzenie do obrotu wymagane jest pozwolenie. Natomiast w pozostałym zakresie, jeśli chodzi o pojęcie ATMP-HE, jest związany normą prawa unijnego. Nawet gdyby ustawodawca polski uznał, że pojęcie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego powinno zostać wdrożone do krajowego systemu prawnego ze względu na jego źródło w dyrektywie 2001/83/WE²⁶,

to – jak wcześniej wspomniano – maksymalny w tym zakresie charakter harmonizacji nie pozwalał na jakiegokolwiek ustawowe odstępstwa od treści regulacji prawa unijnego. Tymczasem gdy zestawimy pojęcia ATMP-HE zawarte w art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007 oraz art. 2 pkt 33b pr. farm. ukazują się istotne różnice, które świadczą o niezgodności regulacji prawa polskiego z unijnym. Biorąc pod uwagę li tylko samą treść pojęcia, należy zwrócić uwagę na następujące kwestie²⁷. Wspomniany przepis Prawa farmaceutycznego, odsyłając do definicji produktu leczniczego terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a rozporządzenia nr 1394/2007, modyfikuje następnie przesłanki określone w art. 28 pkt 2 rozporządzenia, które określają ten produkt jako wyjątek szpitalny. Stosownie do regulacji unijnej ATMP-HE jest produkt leczniczy terapii zaawansowanej w rozumieniu rozporządzenia nr 1394/2007, który jest przygotowany w sposób niesystematyczny, zgodnie ze szczegółowymi normami jakości i wykorzystywany w tym samym państwie członkowskim w szpitalu, na wyłączną odpowiedzialność zawodową praktykującego lekarza, w celu realizacji indywidualnego przepisu lekarskiego na produkt wykonany na zamówienie dla konkretnego pacjenta. Z powyższego wynika, że chodzi o produkt leczniczy terapii zaawansowanej, którego skład oraz wskazania terapeutyczne określa lekarz w indywidualnym przepisie, który ma być wytworzony w sposób niesystematyczny zgodnie ze szczególnymi normami jakości, na zamówienie dla konkretnego pacjenta i zastosowany w szpitalu w danym państwie członkowskim. Przesłanki te muszą być łącznie spełnione. W ramach wyjątku szpitalnego można wytworzyć (po spełnieniu krajowych wymogów proceduralnych) produkt leczniczy dla konkretnego pacjenta według indywidualnego przepisu lekarskiego oraz zastosować ten produkt w szpitalu. Natomiast wspomniany art. 2 pkt 33b pr. farm. stanowi, że produkt leczniczy terapii zaawansowanej – wyjątek szpitalny jest produktem leczniczym terapii zaawansowanej w rozumieniu art. 2 ust. 1 lit. a rozporządzenia nr 1394/2007, który jest przygotowywany na terytorium RP w sposób niesystematyczny zgodnie ze standardami jakości i zastosowany w ramach świadczeń szpitalnych w rozumieniu art. 2 ust. 1 pkt 11 ustawy z 15.04.2011 r. o działalności leczniczej²⁸ na terytorium RP na wyłączną odpowiedzialność lekarza w celu wykonania indywidualnie przepisane produktu leczniczego dla danego pacjenta. W rozporządzeniu nr 1394/2007 chodzi zatem o produkt wykonany według indywidualnego przepisu lekarskiego dla danego pacjenta, a nie o produkt indywidualnie przepisany dla danego pacjenta, ponieważ indywidualnie przepisany może być również produkt leczniczy terapii zaawansowanej, dla którego wymagane jest pozwolenie na wprowadzenie do obrotu. W unijnym ujęciu ATMP-HE może być stosowany wyłącznie w szpitalu w danym państwie członkowskim, natomiast Prawo farmaceutyczne odsyła do świadczeń szpitalnych w rozumieniu ustawy o działalności leczniczej, mimo że rzeczona ustawa definiuje również pojęcie szpitala w art. 2 ust. 1 pkt 9.

Na podstawie wnikliwej analizy pojęcia produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego zawartego w polskiej regulacji prawnej²⁹ zasadny jest wniosek o niezgodności

23 Ustawa z 6.09.2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977 ze zm.) – dalej pr. farm.

24 Dz.U. poz. 1375.

25 Projekt ustawy o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw, VIII kadencja, druk sejm. nr 2386.

26 Co jest trudne do przyjęcia także z tego powodu, że art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007, zmieniając dyrektywę, wszedł w życie już po terminie implementacji samej dyrektywy i zaczął obowiązywać bezpośrednio wraz z wejściem w życie rozporządzenia.

27 Szerzej w tym kontekście, w tym w odniesieniu do skutków wadliwej regulacji dotyczącej produktów leczniczych terapii zaawansowanej – wyjątków szpitalnych, zob. M. Pecyna, J. Dulak, *Odpowiedzialność...*

28 Dz.U. z 2022 r. poz. 633 ze zm.

29 Zob. szczegółowo M. Pecyna, J. Dulak, *Odpowiedzialność...*

regulacji prawa polskiego z prawem unijnym w odniesieniu do samego pojęcia, które jednocześnie ma wpływ na uregulowanie prawa polskiego i jego stosowanie w zakresie, w którym państwa członkowskie UE mają obowiązek doprecyzowania lub ustanowienia odpowiednich norm, w tym proceduralnych dotyczących samego wytworzenia ATMP-HE. Wobec tego powstaje pytanie o skutki rzeczony niezgodności regulacji, na które należy odpowiedzieć – niezależnie od postulatu *de lege ferenda* niżej sformułowanego – odwołując się do zasad bezpośredniego skutku oraz zasady pierwszeństwa prawa unijnego³⁰. Jeśli chodzi o tę pierwszą zasadę, to ma ona w pełni zastosowanie do rozporządzeń unijnych, których normy są wystarczająco precyzyjne, bezwarunkowe i mogą być stosowane bez konieczności dalszych działań instytucji unijnych lub organów państw członkowskich³¹. Natomiast bezpośredni skutek dyrektyw jest co do zasady wyłączony, chyba że nie została ona wdrożona przez państwo członkowskie w terminie w niej określonym lub została transponowana wadliwie, a jednocześnie TS dopuszczał możliwość stosowania dyrektywy w stosunku wertykalnym (pomiędzy jednostką a państwem)³². Z kolei zasada pierwszeństwa prawa unijnego przed krajowym ma szczególne znaczenie na poziomie stosowania prawa i wynika z niej prymat prawa UE nad prawem państwa członkowskiego UE. Jednym z aspektów tej zasady jest zakaz stosowania prawa krajowego sprzecznego z prawem unijnym³³. Nie wdając się w szczegółowe rozważania odnoszące się do relacji pomiędzy zasadą bezpośredniego skutku oraz zasadą pierwszeństwa prawa unijnego, w omawianym w niniejszym opracowaniu kontekście, wystarczające będzie stwierdzenie, zgodnie z którym pierwszeństwo zastosowania należy przypisać prawu unijnemu, które ma również w tym przypadku bezpośredni skutek, jeśli chodzi o rozporządzenie nr 1394/2007. Gdyby bowiem brać pod uwagę jedynie postanowienia dyrektywy 2001/83/WE, to mimo wykazania wadliwej implementacji do prawa krajowego, należałoby odmówić bezpośredniej skuteczności w stosunkach pomiędzy jednostkami, a jedynie dopuścić ją w stosunkach pomiędzy jednostką a państwem. Powyższe prowadziłoby do ograniczenia nadużycia regulacji prawa krajowego pozostającego w sprzeczności z unijnym.

4. Podsumowanie – wnioski *de lege ferenda*

Biorąc pod uwagę znaczenie regulacji produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego zarówno w kontekście dostępności dzięki tej koncepcji do innowacyjnych

terapii, rozwoju medycyny regeneracyjnej, jak i szczególnego charakteru w odniesieniu do produktów leczniczych terapii zaawansowanej, których wprowadzenie do obrotu wymaga stosownego pozwolenia, należy podkreślić doniosłość norm prawa unijnego, które regulują ten produkt oraz zasady jego wytwarzania i stosowania. Niezależnie od wątpliwości, które wynikają z samej wykładni rozporządzenia nr 1394/2007 czy dyrektywy 2001/83/WE, konieczne jest zwrócenie uwagi na problemy związane z wadliwą w tym zakresie regulacją prawa polskiego. Ze względu z kolei na istotność praktyczną obowiązywania oraz stosowania właściwych norm, zasadne jest postulowanie ingerencji ustawodawczej w omówionym w niniejszym opracowaniu zakresie, ale także w szerszym ujęciu, które zapewni rzeczywistą skuteczność unijnego uregulowania i zgodność prawa polskiego z unijnym. Jeśli chodzi o pojęcie ATMP-HE, to należy założyć bezpośrednie zastosowanie art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007, a w związku z koniecznością uzupełnienia regulacji o normy proceduralne związane z procedurą wytwarzania tych produktów można zastosować metodę odesłania bezpośrednio do regulacji rozporządzenia. W Prawie farmaceutycznym nie powinno się zatem definiować produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego, ale należy odesłać do art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007 w tym zakresie i wdrożyć wytyczne zawarte w tej części art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007, z których wynikają wytyczne dla ustawodawców krajowych. Gdyby natomiast przyjąć stanowisko, zgodnie z którym art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007, stanowiąc o zmianie dyrektywy 2001/83/WE, nie posiada tym samym charakteru prawnego normy rozporządzenia, ale wywołuje skutki prawne jedynie na poziomie regulacji dyrektywy, to definicja ATMP-HE wdrożona do krajowego porządku prawnego powinna odpowiadać ściśle regulacji unijnej ze względu na maksymalny charakter harmonizacji, który tej normie – jako normie dyrektywnej należy przypisać. Konsekwencją zmiany Prawa farmaceutycznego w tym zakresie powinna być również nowelizacja procedury wydawania zgody na wytworzenie ATMP-HE, jak również nadzoru nad ich stosowaniem, w której nacisk regulacyjny powinien zostać nałożony na indywidualny charakter tego produktu leczniczego terapii zaawansowanej pod względem podmiotowym (dla konkretnego pacjenta) oraz przedmiotowym (według indywidualnego przepisu lekarskiego na zamówienie dla konkretnego pacjenta)³⁴. Jest to zagadnienie kluczowe z punktu widzenia konieczności usunięcia niezgodności prawa polskiego z unijnym oraz dostosowania praktyki stosowania ATMP-HE do standardów wynikających z prawa unijnego.

W Polsce mamy bowiem do czynienia z bardzo dużą liczbą zabiegów polegających na podawaniu komórek określanych jako macierzyste, przedstawianych jako sposób na poprawienie stanu zdrowia pacjentów w licznych chorobach, nawet takich, których etiologia nie jest związana z zaburzeniem funkcji regeneracyjnych. Ponadto jako sposób na terapię proponowane są komórki niemające związku z chorobą czy chorym narządem. Informacje o możliwościach takich zabiegów są szeroko rozpowszechniane w internecie. Na stronach prywatnych klinik czy w ramach akcji określanych mianem informacyjnych komórki z galarety Whartona czy też komórki z krwi pępowinowej przedstawiane

30 O tych zasadach systemowych prawa unijnego zob. szczegółowo np. S. Biernat, *Prawo Unii Europejskiej a prawo państw członkowskich* [w:] *Prawo Unii Europejskiej. Zagadnienia systemowe*, t. 1, red. J. Barcz, Warszawa 2006, s. 1–197; A. Soltys, *Relacja zasady bezpośredniego skutku i zasady pierwszeństwa prawa Unii Europejskiej w świetle najnowszego orzecznictwa Trybunału Sprawiedliwości*, „Europejski Przegląd Sądowy” 2022/6, s. 4–6 oraz podana tam literatura.

31 Zob. np. A. Wróbel, *Zasady ogólne (podstawowe) prawa Unii Europejskiej* [w:] *Stosowanie prawa Unii Europejskiej przez sądy*, red. A. Wróbel, Kraków 2005, s. 92–100; K. Wójtowicz, *Bezpośredni skutek przepisów prawa wspólnotowego w porządku prawnym RP*, „Kwartalnik Prawa Publicznego” 2004/2, s. 53 i n.

32 Zob. szerzej A. Soltys, *Relacja...*, s. 6 i podana tam literatura oraz orzecznictwo TS.

33 Zob. np. wyrok TS z 9.03.1978 r., 106/77, *Amministrazione delle Finanze dello Stato przeciwko Simmenthal SpA*, EU:C:1978:49. Stanowisko to TS konsekwentnie rozwijał w kolejnych orzeczeniach.

34 Ten ostatni aspekt koniecznych zmian ustawowych stanowi odrębny zakres rozważań, wykraczający poza ramy niniejszego opracowania.

są jako skuteczne nawet w kilkudziesięciu rozmaitych chorobach. Kliniki oferujące te zabiegi informują na swoich stronach internetowych, że polegają one na stosowaniu ATMP w ramach eksperymentu leczniczego. Na poparcie zasadności tych zabiegów przedstawiane są na stronach klinik zgody Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego (GIF) na wytwarzanie ATMP. Dostawca tych komórek informuje o uzyskaniu takiej zgody, a zarazem podaje informacje o zarejestrowaniu komórek jako ATMP przez Komitet Zaawansowanych Terapii Europejskiej Agencji Leków (*Committee for Advanced Therapies – European Medicines Agency – CAT-EMA*). Opinie o dopuszczalności zastosowania ATMP-HE w ramach eksperymentu leczniczego wydają komisje bioetyczne.

Przytoczone powyżej krótko argumenty zwolenników i propagatorów tychże zabiegów, mające także uzasadniać ich legalność, budzą uzasadnione wątpliwości o charakterze naukowym, medycznym, etycznym i prawnym. Po pierwsze, jak przedstawiono wyżej, w świetle dotychczas zgromadzonej wiedzy brak jest przekonującego uzasadnienia naukowego i medycznego do stosowania komórek pochodzących z pępownicy, szpiku kostnego czy tkanki tłuszczowej w tak wielu różnych chorobach. Zwracają na to uwagę stanowiska odpowiednich instytucji: w Europie CAT EMA³⁵ oraz europejskich akademii nauk i akademii medycznych – EASAC-FEAM³⁶, FDA w USA³⁷, ISSCR – międzynarodowego towarzystwa naukowego badań nad komórkami macierzystymi³⁸ oraz światowych akademii nauk³⁹. Stanowiska te podkreślają także potencjalne ryzyko dla pacjenta związane ze stosowaniem takich niepotwierdzonych zabiegów, zwłaszcza towarzyszące podawaniu obcych komórek do narządów, w których te komórki nie występują. Po drugie, CAT EMA, wydając opinię o produkcie jako ATMP, stwierdza jedynie, że dany produkt spełnia kryteria ATMP (czyli że są to np. komórki), ale zaznacza zarazem, iż taka opinia nie oznacza potwierdzenia zasadności zastosowania danego ATMP w terapii określonej choroby. Rejestracja i dopuszczenie do stosowania leku/metody leczenia jest bowiem czym innym aniżeli potwierdzenie statusu ATMP i musi być poprzedzona odpowiednimi badaniami klinicznymi. Po trzecie, zgoda GIF na wytwarzanie komórek jest tylko i wyłącznie stwierdzeniem, że określone komórki są przygotowywane zgodnie ze standardami wytwarzania. Ponownie, taka zgoda nie jest potwierdzeniem zasadności czy tym bardziej skuteczności zastosowania ATMP w określonych chorobach, ale jednocześnie zakres zgody powinien odpowiadać pojęciu ATMP-HE w rozumieniu art. 28 pkt 2 rozporządzenia nr 1394/2007. Po czwarte, komisja bioetyczna może wyrazić pozytywną opinię o planowanym eksperymencie i tym samym zgodzić się na zastosowanie u pacjenta eksperymentalnej terapii, czyli np. podanie komórek. Jednakże w przypadku, gdy mowa o wyjątku szpitalnym – stosowanym jako eksperyment leczniczy – powinna być to jednorazowa opinia wydana na rzecz konkretnego pacjenta. Zatem opiniowanie dopuszczalności zastosowania jako wyjątku szpitalnego wniosków dotyczących kilkudziesięciu czy nawet kilkuset osób, którzy dodatkowo mają otrzymywać wielokrotnie

zastrzyki komórek, jest w swej istocie sprzeczne z rozumieniem ATMP-HE⁴⁰.

Z powyższego wynika również, że ingerencja ustawodawcy krajowego jest konieczna w celu zapewnienia zgodności z prawem unijnym procedury wyrażania zgody na wytwarzanie ATMP-HE oraz opiniowania jego zastosowania.

Abstract

dr hab. Marlena Pecyna

The author is a professor at the Department of Civil Law, Faculty of Law and Administration, Jagiellonian University in Krakow, Poland (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5093-5486>).

prof. dr hab. Józef Dulak

The author is head of the Department of Medical Biotechnology, Faculty of Biochemistry, Biophysics and Biotechnology, Jagiellonian University in Krakow, Poland (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-0839>).

Authors' contribution:

Marlena Pecyna – 85%

Józef Dulak – 15%

The Notion of an Advanced Therapy Medicinal Product – Hospital Exemption in EU Law and Polish Law on the Example of Stem Cells Therapy

Keywords: *advanced therapy medicinal product – hospital exemption (ATMP-HE), mesenchymal stem cells, therapeutic experiment, experimental therapies*

The article concerns an issue which is important from the point of view experimental therapies and which arises in the context of the regulation of the advanced therapy medicinal product – hospital exemption. The main thread of considerations concerns EU Regulation No. 1394/2007 and incompatibility of Polish law with EU law. This article discusses some of the consequences of the Polish legislator's decisions which concerned, i.e., manufacturing and an application of the ATMP-HE and which allowed for an excessively wide scope of its application, contrary to assumptions and the provisions of EU law. The background for considerations is experimental therapies using stem cells, which therapies, when applied without scientific justification, constitute grounds for abuses against patients.

Bibliografia / References

- Baran M. [w:] *System Prawa Unii Europejskiej*, t. 1, *Podstawy i źródła prawa Unii Europejskiej*, red. S. Biernat, Warszawa 2020.
- Biernat S., *Prawo Unii Europejskiej a prawo państw członkowskich* [w:] *Prawo Unii Europejskiej. Zagadnienia systemowe*, t. 1, red. J. Barcz, Warszawa 2006.
- Coppens D.G.M., *Regulating gene and cell-based therapies as medicinal products Thesis*, Utrecht 2020.
- Coppens D.G.M. i in., *Advanced therapy medicinal product manufacturing under the hospital exemption and other exemption pathways in seven European Union countries*, „Cytotherapy” 2020/10.

35 GIF, *Ostrzeżenie...*

36 Raport EASAC-FEAM, *Wyzwania...*

37 P.W. Marks, S. Hahn, *Identifying...*, s. 241–242.

38 ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation – 2021 Guidelines — International Society for Stem Cell Research (isscr.org)

39 PAN, *Światowe...*

40 Tymczasem, jak dowiadujemy się np. z tekstów sponsorowanych publikowanych w „Gazecie Lekarskiej”, w Polsce komórki określane jako ATMP-HE przygotowano dla ponad 3000 pacjentów.

- Cuende N. i in., *Patient access to and ethical considerations of the application of the European Union hospital exemption rule for advanced therapy medicinal products*, „Cythoterapy” 2022/7.
- Daley G Q, *Polar extremes in clinical use of stem cells*, „N Engl J Med” 2017/11.
- De Luca M. i in., *Advances in stem cell research and therapeutic development*, „Nat Cell Biol” 2019/21.
- Dulak J., *Komórki macierzyste: zastosowania, perspektywy, nieporozumienia*, „Nauka” 2020/1.
- Ivaskiene T., Mauricas M., Ivaska J., *Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products: Issue in Application in the European Union Member States*, „Current Stem Cell Therapy & Research” 2017/12.
- Juan M., Delgado J., Calvo G., Trias E., Urbano-Ispizua A., *Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001*, „Human Gene Therapy” 2021/32.
- Marks P.W., Hahn S., *Identifying the Risks of Unproven Regenerative Medicine Therapies*, „JAMA” 2020/3.
- Meij P., Canals J.M., Lowery M., Scott M., *Advanced Therapy Medicinal Products*, „League of European Research Universities Briefing Paper” 2019/3.
- Mummery C., van de Stolpe A., Roelen B., Clevers H., *Stem cells. Scientific facts and fiction*. Academic Press, Amsterdam 2014.
- Pecyna M., Dulak J., *Odpowiedzialność za stosowanie produktu leczniczego terapii zaawansowanej – wyjątku szpitalnego w ramach tzw. terapii z wykorzystaniem komórek macierzystych*, „Kwartalnik Prawa Prywatnego” (w druku).
- Post Y., Clevers H., *Defining Adult Stem Cell Function at Its Simplest: The Ability to Replace Lost Cells through Mitosis*, „Cell Stem Cell” 2019/25.
- Slack J., *Komórki macierzyste. Krótkie wprowadzenie*, tłum. J. Błasiak, P. Tokarz, Oxford–Łódź 2017.
- Sołtys A., *Relacja zasady bezpośredniego skutku i zasady pierwszeństwa prawa Unii Europejskiej w świetle najnowszego orzecznictwa Trybunału Sprawiedliwości*, „Europejski Przegląd Sądowy” 2022/6.
- Wójtowicz K., *Bezpośredni skutek przepisów prawa wspólnotowego w porządku prawnym RP*, „Kwartalnik Prawa Publicznego” 2004/2.
- Wróbel A., *Zasady ogólne (podstawowe) prawa Unii Europejskiej [w:] Stosowanie prawa Unii Europejskiej przez sądy*, red. A. Wróbel, Kraków 2005.

REKLAMA

Całe prawo w jednym miejscu **Prawo.pl**

Serwis
Prawo.pl to:

aktualne
informacje
prawne

wywiady, opinie
i komentarze
ekspertów

najnowsze
wyroki polskich
i unijnych sądów

zespół
doświadczonych
dziennikarzy

 Wolters Kluwer

LEX