

KOMMENTAR TIL HØRINGSNOTAT OM

Utkast til forskrifter om krav til kvalitet og sikkerhet ved håndtering av humane celler og vev

Utkastet basert på kommisjonsdirektiv 2006/17/EF av 8. februar 2006 om gjennomføring av europaparlamentets og rådsdirektiv 2004/23/EF.

Uttalelse gitt fra Laboratorieklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF er i sin helhet basert på uttalelse fra Immunologisk institutt (IMMI).

På IMMI inngår Det norske benmargsgiverregisteret (BMGR) og *Ex vivo* cellelaboratoriet (ExVivo). IMMI har ansvar for å søke etter og gjennomføre transplantasjonsimmunologisk utredning av potensielle givere av bloddannende stamceller til pasienter som skal transplanteres, oftest pga. leukemi. BMGR er ledd i et verdensomspennende samarbeid hvor frivillige personer er villige til å donere bloddannende stamceller til transplantasjon av pasienter over hele verden. ExVivo er et laboratorium som tilfredsstiller GMP-krav for fremstilling og prosessering av ulike typer celler for spesifikke behandlingsprotokoller, og hvor det foreligger spesifikk godkjenning fra Statens legemiddelverk for hver enkelt protokoll.

Det har vært diskutert om BMGR eller IMMIs funksjon med å søke etter og utrede stamcellegivere berøres av forskriften, men etter samråd med Sosial- og helsedirektoratet (SHDir), samt med referanse til merknadene til § 2, ser det ut til at BMGR og IMMI også omfattes av forskriftene. Slik IMMI ser det er dette da helst i forhold til virkeområdene donasjon, testing og distribusjon at dette er tilfelle.

ExVivo synes klart å falle inn under forskriftene.

Enkelte punkter

§ 2 Merknader til Virkeområde

Langerhanske øyceller fra pancreas kunne kanskje vært nevnt som et ytterligere eksempel på hva "humane celler og vev" omfatter.

§ 3 Definisjoner

Definisjon på validering og sporbarhet er ikke tatt med i forskriftene, men finnes i Directive 2006/17/EC, Article 1, Section (f) og (g).

§ 12 Overføring av celler og vev til og fra land utenfor EØS

Her er det tre scenarier:

- i) Om lag 50 pasienter i Norge gjennomgår allogen stamcelletransplantasjon hvert år. 15-20 av disse transplanteres med stamceller fra en utenlandsk ubeslektet donor hvorav 4-5 av giverne kommer fra land utenfor EØS. Medisinsk donorklarering, uthenting og follow-up av en utenlandsk ubeslektet donor utføres i utlandet. Vi stiller med kurer fra Norge.
- ii) R-R utfører også transplantasjon med stamceller fra en familiegiver bosatt i utlandet. Ulik praksis gjelder for donortredning (vevstyping) og uthenting (stamcellehøsting) m.m., men så langt det er mulig tilstreber vi at dette skjer i Norge.
- iii) BMGR leverer BMGR stamcelleprodukter og andre celleprodukter til 20-30 pasienter i utlandet hver år, hvorav drøyt 8-12 av disse er til pasienter i land utenfor EØS. Kurerene kommer fra utlandet. I samtlige av tilfellene er donorvalget utelukkende gjort ut i fra

medisinske kriterier, og disse er det f. eks. medisinsk-etisk ikke riktig å endre på bare for å få til en import/eksport fra/til et land innenfor EØS.

Det er i dag ikke kjent hvordan SHDir skal kunne godkjenne et utenlandsk senter – spesielt når dette er utenfor EØS-landene, når pasienten trenger snartlig transplantasjon (innen få uker), og når donorsenteret og/eller høstesenteret kanskje ikke kan eller vil la seg vurdere for evt. godkjenning av SHDir. Dette gjelder både for eksport og import.

Dette er det alvorligste ankepunktet mot forskriften. Siste avsnitt i § 12 åpner riktignok for at eksport/import ”for bestemte typer celler og vev, eller for enkeltsaker i nødstilfelle” kan godkjennes når ”vevssenteret har sikret eller dokumentert at det biologiske materialet oppfyller de nødvendige krav til kvalitet og sikkerhet”, så det er å håpe at det her kan etableres en rutine og praksis som er håndterbar i det daglige arbeidet.

§ 13 *Melding om alvorlige uønskede hendelser og bivirkninger*

Det er mangelfullt at det ikke er redegjort for hvordan en skal forholde seg til *pasienten* som skal ha et celleprodukt, dersom produktet har fått redusert kvalitet. Dette problemet gjelder for pasienter både i inn- og utlandet. Ved stamcelletransplantasjon, hvor pasienten har gjennomgått forbehandling med helkroppsbestråling eller store doser cellegift som potensielt er dødelig, er det kritisk avgjørende at pasienten straks får et stamcelleprodukt. Enten må et stamcelleprodukt med redusert kvalitet benyttes ”på vital indikasjon”, eller så må givern tappes på nytt (hvilket kan være etisk og medisinsk tvilsomt), eller så må en alternativ donor klargjøres i løpet av 1-3 dager (slike givere finnes oftest ikke, og slik kort klargjøring er nærmest umulig å gjennomføre), eller så må en gripe til ett eller flere navlestrengsblodprodukter (hvilket også vil være ytterst vanskelig å kunne klarere på noen få dager, og hvor nytten er mindre).

§ 14 *Tilbaketrekking av produkter*

Det kan vanskelig forstås hvordan en kan ha en separat prosedyre som ikke tar hensyn til pasienten, jmf. problemstillingen i avsnittet over og kommentar til § 39.

§ 19-21

Det er ingen steder angitt når blodprøven av en donor må tas *før* en donasjon. For å redusere faren for at prøvesvarene blir ”for gamle”, dvs. at en donor i interimperioden kan ha blitt smittet av et virus det skal testes for, har benmargsgiverregistrene selv lagt sine egne minstekrav. Det innebærer bl.a. at dersom en donasjon (transplantasjon) blir utsatt, må en ofte ta nye blodprøver i tilknytning til den nye datoen for donasjon.

§ 30 *Prosedyrer ved utvelgelse, evaluering og testing*

BMGR har givere til disposisjon for pasienter i utlandet. Det er da det utenlandske senteret som velger ut hvem som skal være donor – først og fremst pga. transplantasjonsimmunologiske vurderinger. BMGR har ingen innflytelse på denne utvelgelsesprosedyren, ei heller hvordan det utenlandske senteret har gjort sine evalueringer og testinger av flere potensielle givere opp mot hverandre.

§ 31 *Donordokumentasjon*

Det er mulig at referansen til personopplysningsloven og lov om helseregistre og behandling av helseopplysninger kommer i konflikt med krav om 30 års lagringstid (EU-direktiv 2004/23/EF) for donor- og pasientopplysninger, f. eks. i forbindelse med stamcelledona-

sjon/transplantasjon. Den lange lagringstiden skyldes bl.a. kravet til sporbarhet, f. eks. dersom et medisinsk problem skulle oppstå mange år etter donasjonen/transplantasjonen.

§ 33 *Prosedyrer for uttak av celler og vev*

I Directive 2006/17/EC, Section 1.3.10, Annex IV, står det ”Wherever possible, only CE marked medical devices must be used.....” I forslaget til forskriftene står det at “Utstyret som anvendes skal være CE-merket”. Går forskriftene her lenger enn direktivet og i så fall, er dette tilsiktet og hensiktsmessig?

Kapittel 7 *Behandling og kontroll av celler og vev*

Det er påfallende at det viktige kriteriet – hvordan skal *kvaliteten* av f. eks. et stamcelleprodukt være – ikke er berørt, dvs. det er ikke gitt retningslinjer for hvilke kvalitetskrav som skal ligge til grunn for godkjenning. Se ellers kommentar til § 39.

§ 39 *Mottak av celler og vev i vevssentre*

Reglene for kassering av et produkt er for stive, f. eks. der et celleprodukt kommer fra tredje land, men hvor merkingen eller emballeringen er mangelfull. Når en pasient er kritisk avhengig av transfusjon av stamceller fra en giver, og at denne celleoverføringen må skje innenfor en kort tidsramme, er det medisinsk uakseptabelt å kassere et produkt (eller sette det i langvarig karantene). Det må gis adgang til at en på den ene eller andre måten kan godtgjøre at produktet er tilrådelig å gi til pasienten.

Konklusjon

Det er flere kritiske kommentarer til flere av bestemmelsene i forslaget til forskriftene. Det viktigste fra IMMI (inkl. BMGR) er nok problemene vi vil få med import og eksport av stamcelleprodukter, spesielt når tredje land er involvert. Her er det snakk om kritisk syke pasienter som innen svært kort tid trenger stamceller fra én bestemt donor – på vital indikasjon. Endelig er reglene om kassering eller karantene av celleprodukter så strenge at reglene *per se* kan sette pasienters liv i fare, dels ved at strengt tatt unødvendige kasseringer kan finne sted, dels ved at karantene i seg selv forringer produktet alvorlig.

Skal vi i hvert fall kunne nærme oss forskriftenes krav, må vi ha hjelp fra SHDir for å finne praktiske løsninger i forhold til håndtering av enkeltsaker.