

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPIE DEFINICE, ZAŘAZENÍ EU REGULACE

MUDr. Tomáš Boráň

Obsah

Definice LPMT

- Legislativa EU
- Legislativa ČR

Zařazení mezi LPMT a příklady

- somatobuněčná terapie
- tkáňové inženýrství
- genová terapie

Komise pro moderní terapie (CAT)

Různé

Definice LPMT

- 👁 léčivý přípravek pro genovou terapii (LPGT)
- 👁 léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii (LPBT)
- 👁 přípravek tkáňového inženýrství (TI)

Legislativa - historie

👁 V ČR poprvé definovány přípravky pro moderní terapii ve vyhlášce č. 228/2004 Sb., zahrnovaly přípravky pro genovou terapii a přípravky pro somato-buněčnou terapii.

← transpozice směrnice 2003/63/ES, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES

Legislativa - historie

- 👁 Všechny členské státy měly možnost připomínkovat návrh Evropské komise připravovaného Nařízení pro LPMT, na SÚKL vznikl tým pro moderní terapii, kde byli jednak interní pracovníci SÚKL a jednak externí experti (AV ČR, fakulty...)
- 👁 Po vstupu Nařízení v platnost – nominace členů CAT za ČR

Legislativa EU

- ☉ Nařízení Evropského parlamentu a Rady(ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (TI)
- ☉ část IV přílohy I směrnice 2001/83/ES (LPGT a LPBT)
- ☉ doporučení EMA (právně nezávazné) „guidelines“

Kritéria pro zařazení mezi LPMT

- 👁️ Jedná se o léčivý přípravek?
- 👁️ Obsahuje životaschopné buňky?
- 👁️ Jsou tyto buňky podstatně manipulované?
- 👁️ Jsou tyto buňky použity ve stejné základní funkci?

Somatobuněčná terapie

- 👁 Léčebný efekt na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení
- 👁 Buňky jsou podstatně manipulovány nebo nejsou určeny k použití ve stejné základní funkci
- 👁 Podstatná manipulace = jiná, než ta, která je uvedena v příloze 1 nařízení 1394/2007
- 👁 LPGT › TI › LPBT

Nepodstatné manipulace

🌀 Řezání, rozmělnění, tvarování, odstředování, namáčení v antibiotických nebo antimikrobiálních roztocích, sterilizace, ozařování, oddělení, zahušťování nebo čištění buněk, filtrování, lyofilizace, zmrazení, kryokonzervace, vitrifikace

Nepodstatné manipulace

 V případě jiných manipulací se posuzuje případ od případu, zda se jedná nebo nejedná o podstatnou manipulaci (např. použití kolagenázy pro rozvolnění buněk)

Příklad LPBT

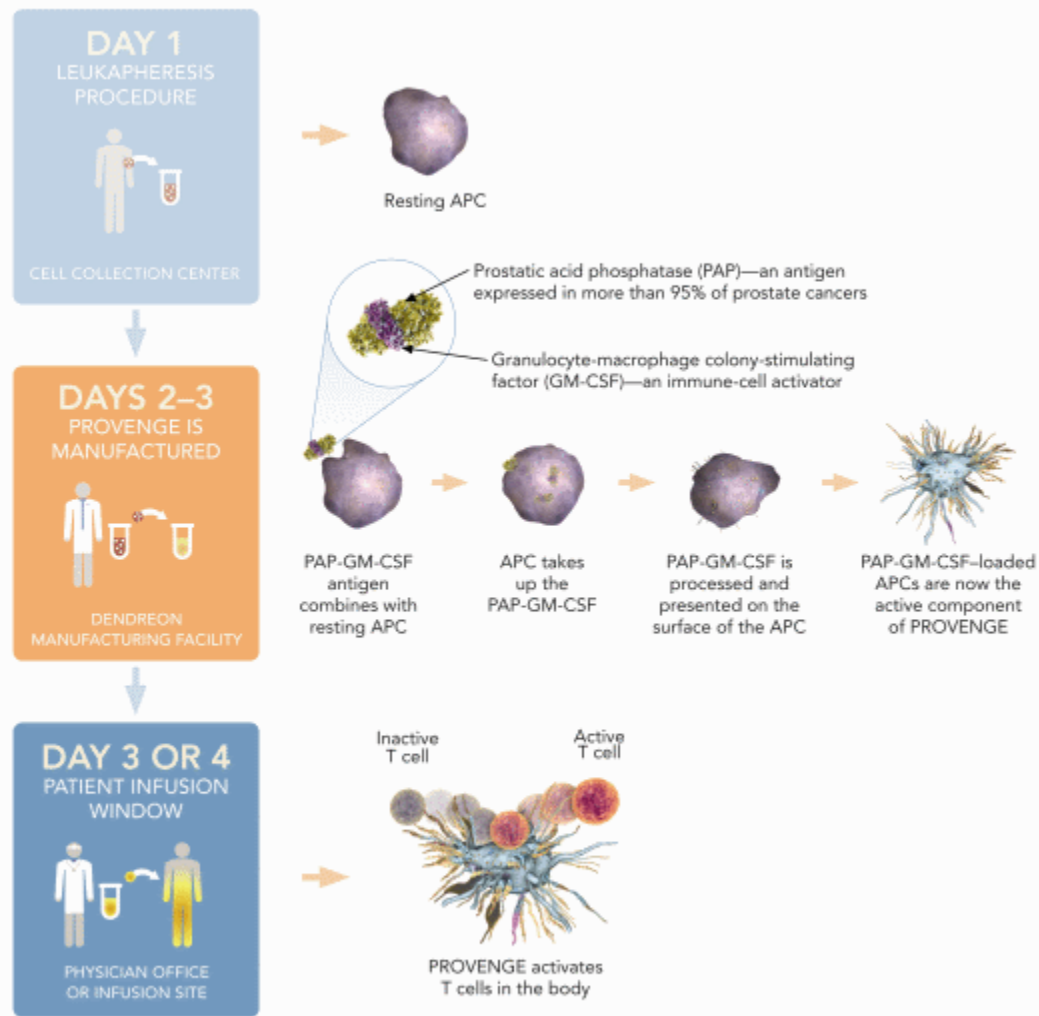
Provenge

 autologní mononukleární buňky z periferní krve aktivované PAP-GM-CSF, určené pro léčbu metastatického, kastrát rezistentního karcinomu prostaty

 Podstatná manipulace

 Registrace v EU 6. 9. 2013, 6. 5. 2015 stažena registrace

Provenge



The precise mechanism of action of PROVENGE is not known.

Příklad, co není LPBT

- ☉ Transplantace Langerhansových ostrůvků
- ☉ Není podstatná manipulace, použity ve stejné základní funkci

Tkáňové inženýrství

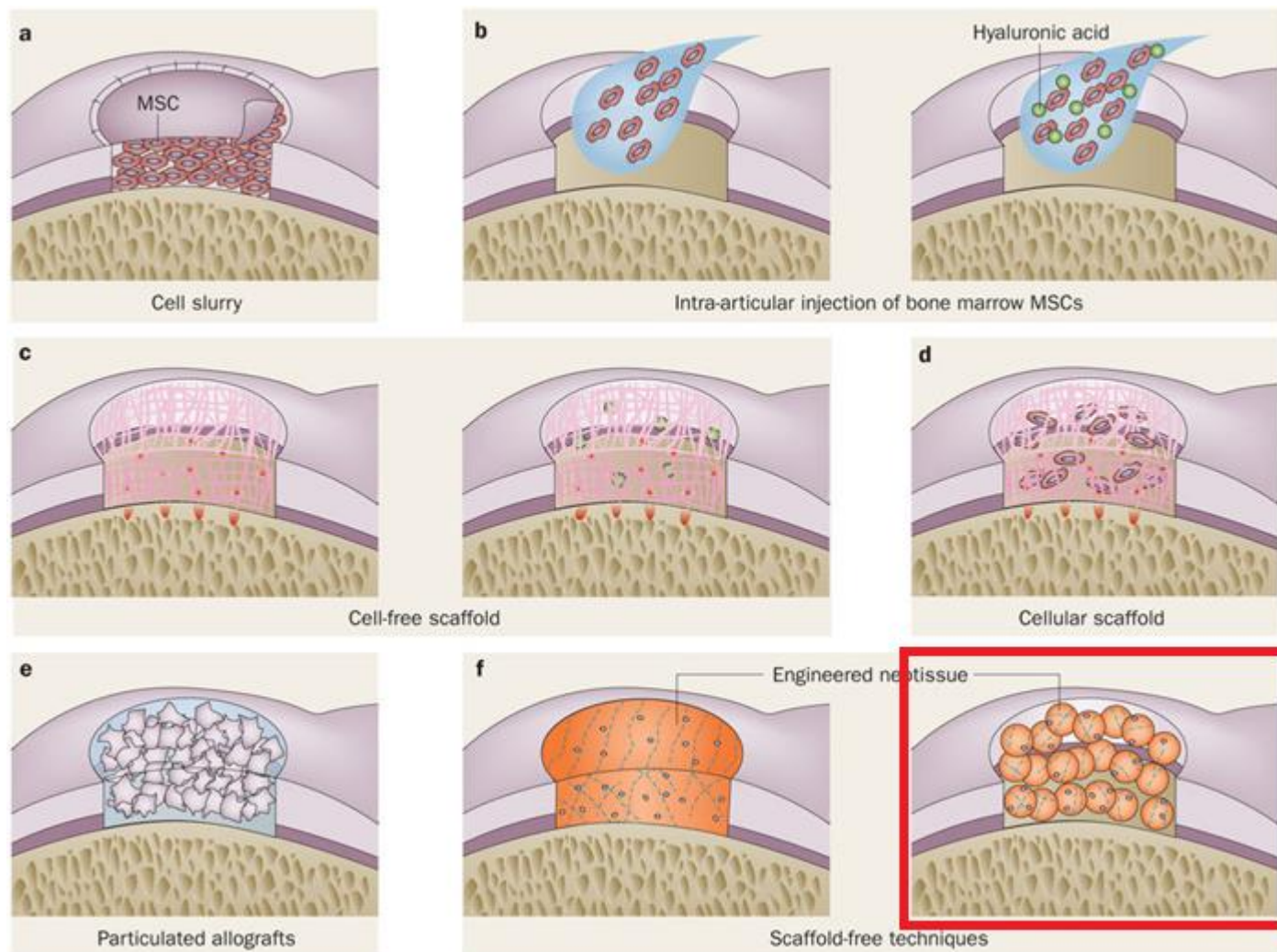
- 👁 K obnově, opravě nebo nahrazení lidských tkání
- 👁 Buňky jsou upravené (podstatně manipulovány nebo nejsou určeny k použití ve stejné základní funkci)
- 👁 Vždy musí obsahovat buňky nebo tkáně lidského nebo zvířecího původu (životaschopné nebo neživotaschopné)

Příklad TI

Spherox

-  Sféroidy lidských autologních chondrocytů v matečném médiu pro implantaci suspendované v izotonickém roztoku chloridu sodného
-  Náprava symptomatických defektů kloubní chrupavky femorálního kondylu a kolenní čéšky (stupeň III nebo IV podle ICRS) s defektem o velikosti až 10 cm² u dospělých
-  Datum registrace v EU: 10. 7. 2017

Spherox



<http://www.nature.com/nrrheum/journal/v11/n1/full/nrrheum.2014.157.html?message-global=remove&foxtrotcallback=true>

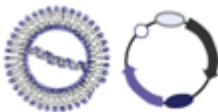
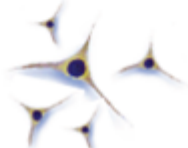
Příklad, co není TI

- Autologní kolagen derivovaný z lidské tukové tkáně
- Neobsahuje buňky

Genová terapie

- 👁 Rekombinantní nukleová kyselina (rNA)
- 👁 K regulaci, opravě, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence,
- 👁 Účinek se vztažen přímo na sekvenci rNA nebo na produkt genetické exprese této sekvence
- 👁 Vakcíny (proti infekčním onemocněním) jsou vyňaty

Genová terapie

Type of drug substances in GTMPs (recombinant)	Examples
(a) recombinant nucleic acid sequence(s) 	- oligonucleotides (of biological origin) - plasmid DNA → naked or formulated with synthetic delivery systems such as lipids, polymers and/or peptide ligands
(b) genetically modified virus(es) 	- replication-deficient - replication-competent - conditionally replication-competent → e.g. retrovirus, adenovirus, adeno-associated virus, herpes simplex, vaccinia virus
(c) genetically modified microorganism(s) 	- <i>Mycobacterium bovis</i> (BCG), <i>Shigella</i>, <i>Clostridia</i> → genetically modified e.g. by plasmids
(d) genetically modified cells 	- autologous, allogeneic, xenogeneic - primary cells or stable cell lines → genetically modified by one of the products described above

Příklad LPGT

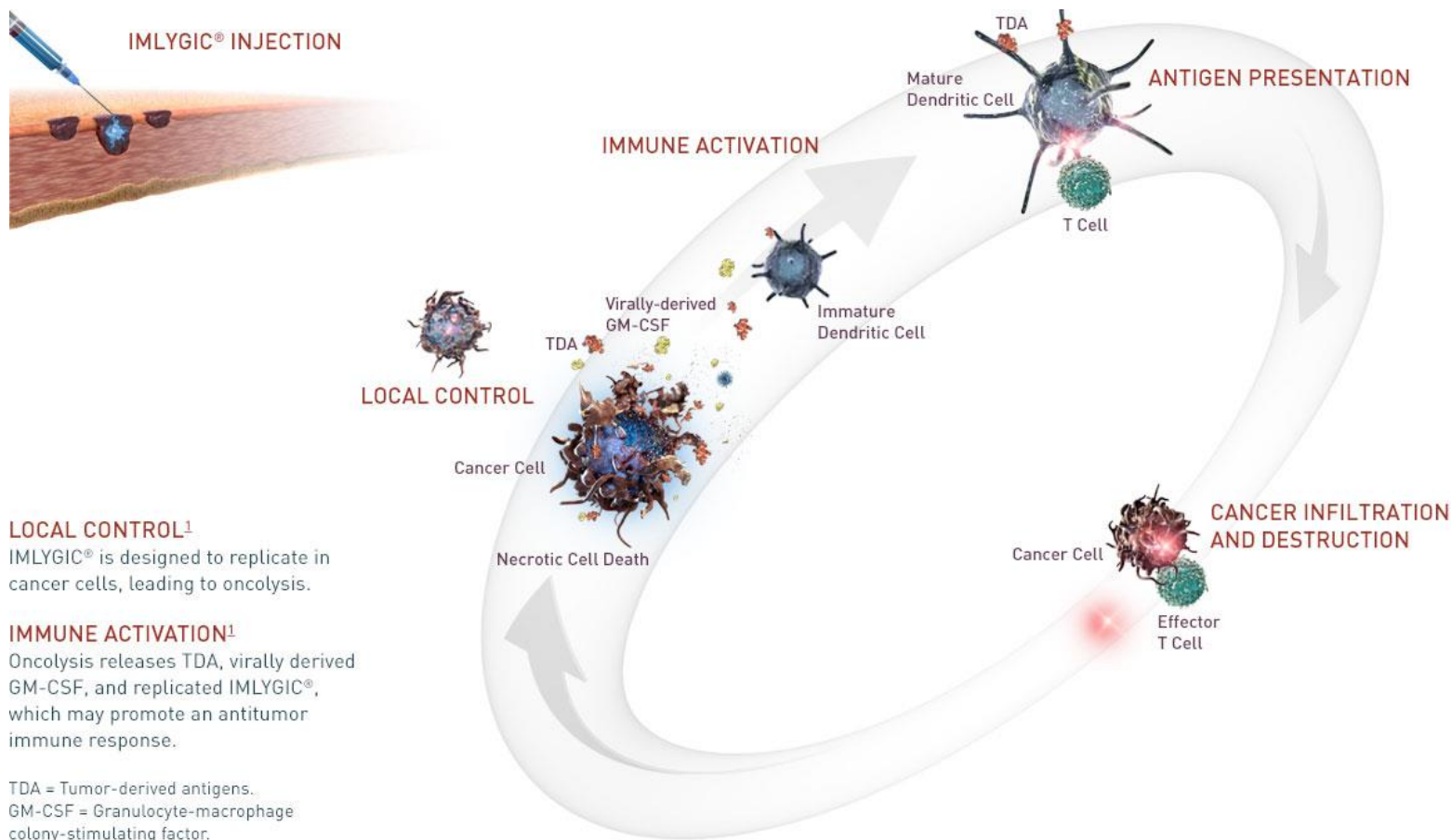
Imlygic

 oslabený virus HSV-1 kódující sekvence pro lidský faktor stimulující granulocyto-makrofágové kolonie

 léčba neresekovatelného maligního melanomu

 Registrace v EU: 16. 12. 2015

Imlygic



Příklad, co není GT

- Adenovirový vektor odvozený z adenoviru ChAd3 exprimující NS region HCV
- Určen k léčbě HCV a HCV indukovaného hepatocelulárního karcinomu
- Jedná se o vakcínu pro léčbu infekčního onemocnění – mimo LPMT

LPMT kombinovaný se zdravotnickým prostředkem

☞ Jeho nedílnou součástí je ZP

A

☞ Jeho buněčná nebo tkáňová část musí obsahovat životaschopné buňky nebo tkáně

NEBO

☞ V případě neživotaschopných buněk je jejich účinek hlavní (ve srovnání se ZP)

LPMT kombinovaný se zdravotnickým prostředkem - příklad

- 👁 MSC z tukové tkáně v kombinaci s beta-trikalcium fosfátem
- 👁 Léčba kostních defektů
- 👁 Kultivované buňky + ZP (trikalcium fosfát je integrální součástí ZP)

Výbor pro moderní terapie (CAT)

- 👁 Vznik na základě nařízení pro moderní terapie (1394/2007/EC)
- 👁 34 členů (+předseda): 28 členů (zástupců členských států, někteří nominováni z CHMP)+ 2(Norsko a Island) + 2 zástupci patientských organizací a 2 zástupci – kliničtí odborníci (každý člen má zástupce)
- 👁 Pravidelná jednání (1x měsíčně)
- 👁 CAT Rules of procedure EMA/CAT/EMA/454446/2008

Úkoly CAT

- 👁 Hodnocení žádosti o registraci LPMT
- 👁 Certifikace
- 👁 Stanovisko k zařazení
- 👁 Scientific Advice
- 👁 Odborné zázemí pro COMP/PDCO/CHMP
- 👁 Publikační činnost
- 👁 Komunikace s regulovanými subjekty



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

An agency of the European Union



Text size: [A](#) [A](#) [A](#)

Site-wide search

GO 

Follow us:  

[Home](#) [Find medicine](#) [Regulatory](#) [Special topics](#) [Document search](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#) [Quick links](#) 

▼ Human medicines

- Pre-authorisation
- Post-opinion
- Post-authorisation
- Product information
- Scientific advice and protocol assistance
- Scientific guidelines
- Innovation Task Force
- Regulatory and procedural guidance
- SME office
- Paediatric medicine
- Orphan designation
- Herbal products
- Referral procedures
- Article 58 applications

► Home ► Regulatory ► Human medicines ► Advanced therapies

Advanced therapies

 Email  Print  Help  Share

Advanced-therapy medicinal products (ATMPs) are medicines for human use that are based on gene therapy, somatic-cell therapy or tissue engineering. They offer groundbreaking new opportunities for the treatment of disease and injury.

The regulatory framework for ATMPs is established in [Regulation \(EC\) No 1394/2007](#).

These pages provide information for applicants on:

- the classification of ATMP marketing-authorisation applications;
- certification of the quality of ATMPs;
- non-clinical data submitted by small and medium-sized enterprises (SMEs) developing ATMPs.

Support to companies

The [Innovation Task Force](#) (ITF) provides a forum for informal dialogue between the European Medicines Agency and companies or individuals in the early stages of the medicine development process.

In addition, the Agency can provide support to companies through:

- the [SME office](#);
- [scientific advice and protocol assistance](#);
- [orphan designation](#).

Related information

- [Regulation \(EC\) No 1394/2007](#)
- [European Commission: advanced therapies](#)
- [Committee for Advanced Therapies](#)
- [Medicines and emerging science](#)
- [Stem cells](#)
-  [Advanced-therapy medicinal products and the CAT \(22/05/2013\)](#)

Contact point:
advancedtherapies@ema.europa.eu

Web EMA

 <http://www.ema.europa.eu>

 Regulatory → Human medicines → Advanced Therapies

 Odkaz na CAT

 Odkazy na guidelines

 Odkazy na zařazení přípravku

 ...

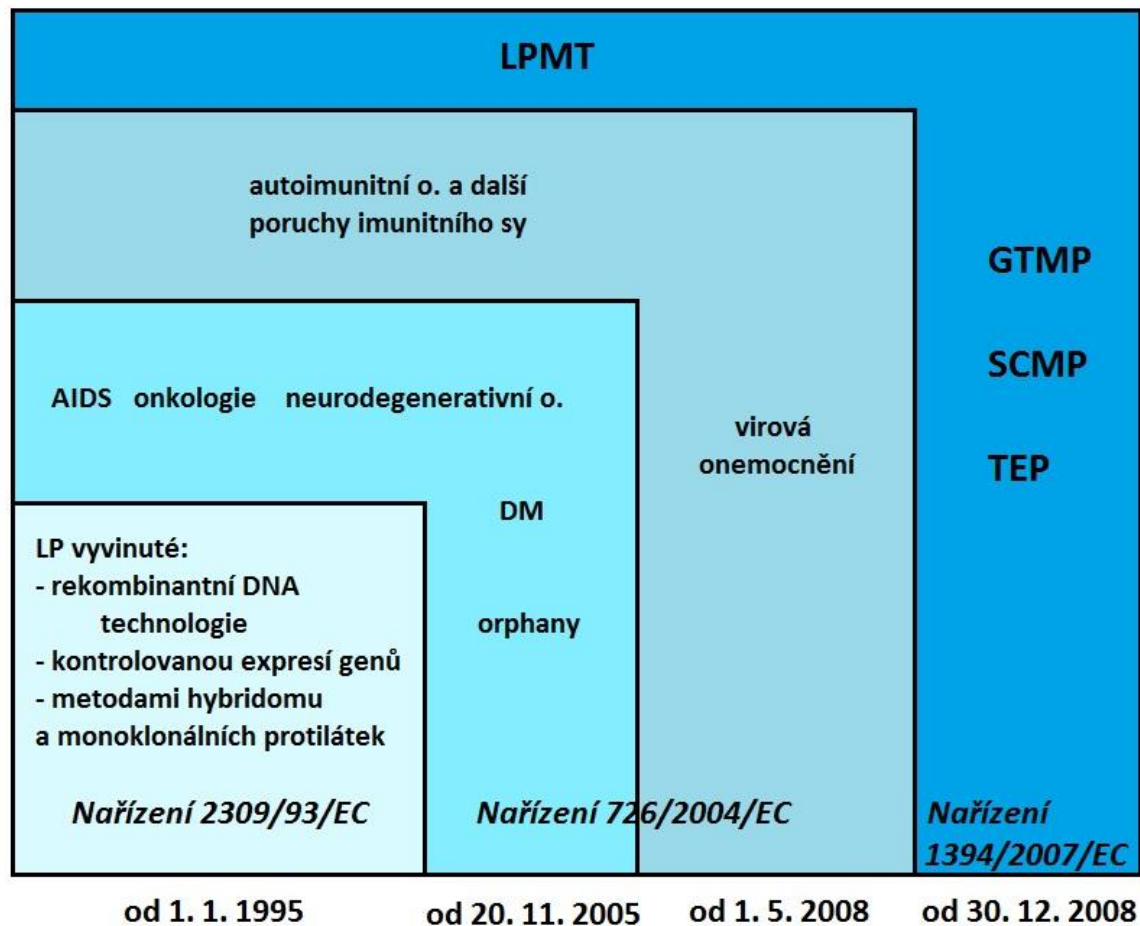
Způsob regulace

Klinické hodnocení – nyní národně (nebo VHP)

- Nově vydáno Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) 536/2014 o klinických hodnoceních léčivých přípravků
 - platnost nejdříve v květnu 2016 → kompletní změna systému na centralizovaný

Registrace – pouze centralizovaně Evropskou lékovou agenturou (EMA)

- Dle Nařízení Evropského Parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004
- Posouzení vypracuje Výbor pro moderní terapie (CAT) → doporučení pro Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) → vydání stanoviska EMA → rozhodnutí Evropské komise



Registrace

👁 centralizovaně pro EU (EMA)

👁 standardní procedura

+ další možnosti:

- registrace za výjimečných podmínek (v případě, kdy nelze z objektivních důvodů předložit kompletní klinická a/nebo pre-klinická data, roční hodnocení risk/benefit)
- podmíněná registrace (na základě léčebných potřeb pacientů, roční přehodnocování risk/benefit a plnění podmínek, potřeba doplňování dat a převedení na standardní registraci)
- zrychlené posouzení (v případě výrazného veřejného zájmu)
- adaptivní cesta (zatím v pilotní fázi - využití dostupných procedur a legislativy, postupné rozšiřování schválení indikace)

Další způsoby regulace

- 👁 **Výjimka dle § 8 zákona o léčivech** – potřeba bezodkladného použití neregistrovaného LP pro jednotlivého pacienta z rozhodnutí lékaře na zodpovědnost zdravotnického zařízení
- 👁 **Nemocniční výjimka** – určeno pro přípravky pro moderní terapii, které jsou vyrobeny nestandardně podle zvláštních norem jakosti a použity v nemocnici v tomtéž členském státě na výlučnou odbornou odpovědnost lékaře s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta → rozdílná pravidla v jednotlivých státech EU

Zařazení/klasifikace produktu

- 👁 CAT vydává stanovisko (Scientific Recommendation), zda produkt spadá nebo nespadá do kategorie LPMT (už ale neříká, kam produkt patří, nejedná-li se o moderní terapie)
- 👁 SÚKL rozhoduje o zařazení produktu mezi různé typy LP
 - Velmi úzká hranice mezi LPMT a lidskými tkáněmi a buňkami (základní funkce buněk?), ale výrazné rozdíly ve způsobu regulace (klinická hodnocení, Správná výrobní praxe, registrace)

Regulace lidských tkání a buněk

- 👁️ Zákon o lidských tkáních a buňkách č. 296/2008 Sb.
- 👁️ Vyhláška o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka č. 422/2008 Sb.
 - ← transpozice evropských směrnic 2004/23/ES a 2006/17/ES a 2006/86/ES

Jedná se o použití lidských tkání a buněk podle zákona o LTB 296/2007 Sb.?

- ☞ Tento zákon se nevztahuje na podmínky pro zajištění jakosti a bezpečnosti
- tkání a buněk, jejichž odběr a použití se uskuteční u téhož člověka v rámci jednoho chirurgického zákroku
 - lidské krve a jejích složek
 - orgánů nebo části orgánů, pokud mají sloužit k témuž účelu jako celý orgán v lidském těle

Činnost SÚKL v oblasti moderních terapií

- 👁 posuzování a schvalování klinických hodnocení
- 👁 vydávání povolení k výrobě léčiv
- 👁 poskytování konzultací
 - procedurální poradenství
 - odborné konzultace ke specifickým otázkám
- 👁 rozhodnutí o zařazení produktů
- 👁 spolupráce s externisty
- 👁 zastoupení v pracovních skupinách a výborech EMA (včetně CAT)
- 👁 spolupráce s Ministerstvem zdravotnictví a Ministerstvem životního prostředí na související legislativě
- 👁 spoluúčast při tvorbě Evropských legislativních norem

Specifika moderních terapií

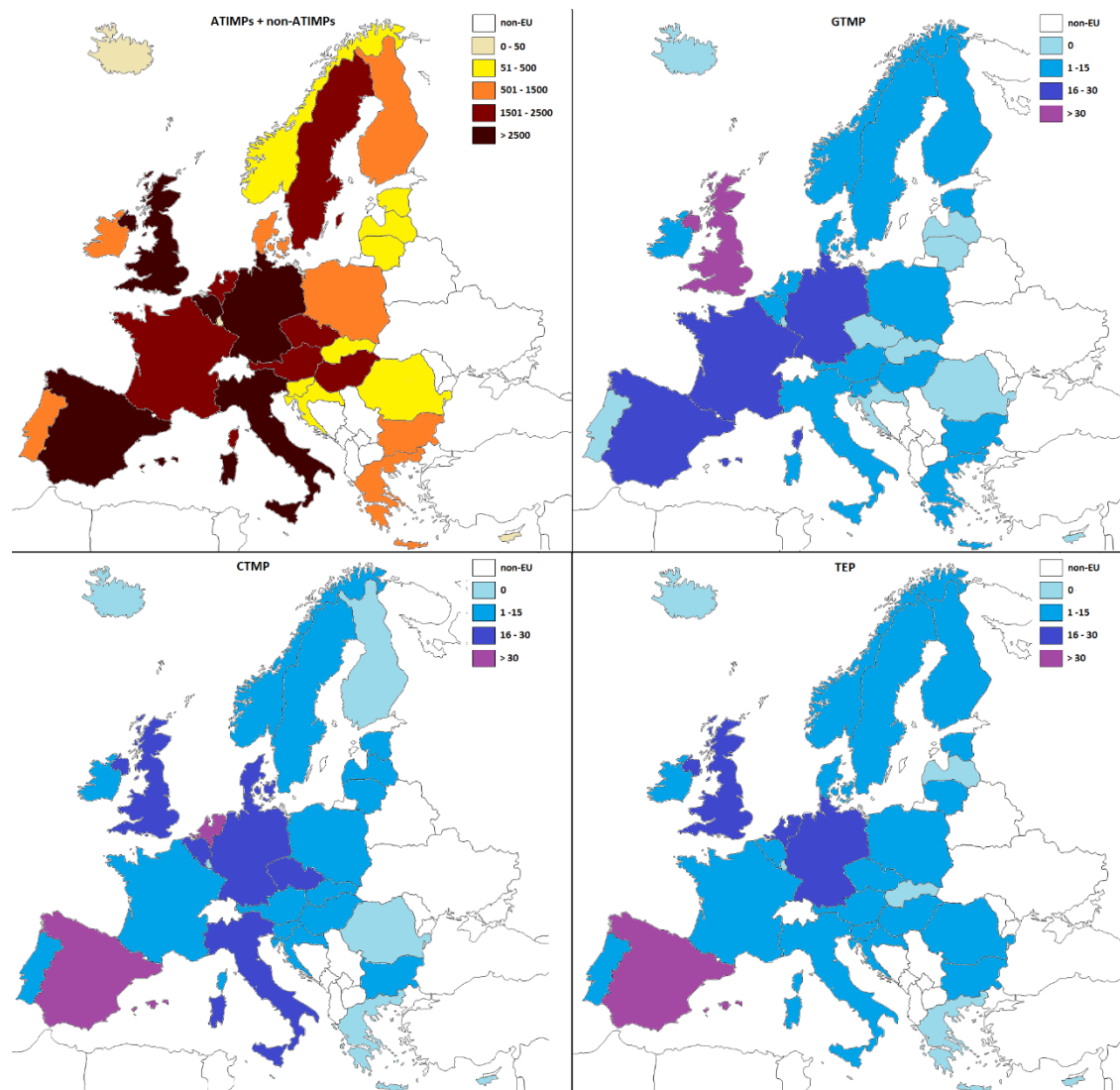
- 👁 rychlý vývoj a rychlý přenos poznatků z výzkumu do praxe
- 👁 vývoj a výroba především na akademické půdě, v nemocnicích a v malých podnicích
- 👁 specifické problémy v oblasti výroby, pre-klinického i klinického vývoje
- 👁 finanční náročnost výroby a následně i léčby

Počet KH s LPMT v jednotlivých letech v ČR

rok	počet	rok	počet
2005	2	2012	1
2006	0	2013	7
2007	3	2014	7
2008	1	2015	1
2009	6	2016	6
2010	1	2017	5*
2011	8		

* k 11.10.2017

onkologie	ca prostaty	8
	ca ovaria	4
	ca ledviny	3
	mlg melanom	2
	gliom, glioblastom	2
	leukémie	1
	nemalobuněčný ca plic	1
kožní		1
ortopedie		8
kardiovaskulární	krit. konč. ischemie	8
	IM	2
neurologie	1 ALS a 1 RS	2
urologie	inkontinence moči	3
jiné	fekální inkontinence	2
	Crohnova choroba	1



Registrované LPMT

 od roku 2009 do roku 2017 bylo centralizovaně registrováno pouze 9 LPMT:

- ⊖ **ChondroSelect** ... tkáň. inženýrství pro defekty chrupavky
- ⊖ **MACI** ... kombinovaný přípravek (tzn. s integrovaným zdravotnickým prostředkem) tkáň. inženýrství pro defekty chrupavky
- ⊖ **Glybera** ... genová terapie k léčbě deficiencie lipoproteinové lipasy
- ⊖ **Provenge** ... somatobuněčná terapie k léčbě pokročilé rakoviny prostaty
- **Imlygic** ... genová terapie, léčba neresekovatelného melanomu
- **Holoclar** ... tkáň. Inženýrství, autologní lidský rohovkový epitel expandovaný ex vivo obsahující kmenové buňky
- **Zalmoxis** ... genová terapie, adjuvantní terapie při transplantaci haploidentických hematopoetických kmenových buněk
- **Strimvelis** ... genová terapie, závažný kombinovaný imunodeficit způsobený deficitem adenosindeaminázy (ADA-SCID)
- **Spherox**, ... tkáňové inženýrství, defekty chrupavky