

LPMT: DEFINICE, ZAŘAZENÍ

MUDr. Tomáš Boráň

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Obsah

Definice LPMT

- Legislativa EU
- Legislativa ČR

Zařazení mezi LPMT a příklady

- somatobuněčná terapie
- tkáňové inženýrství
- genová terapie

Definice LPMT

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

- 👁 splnění definice léčivého přípravku (TI)

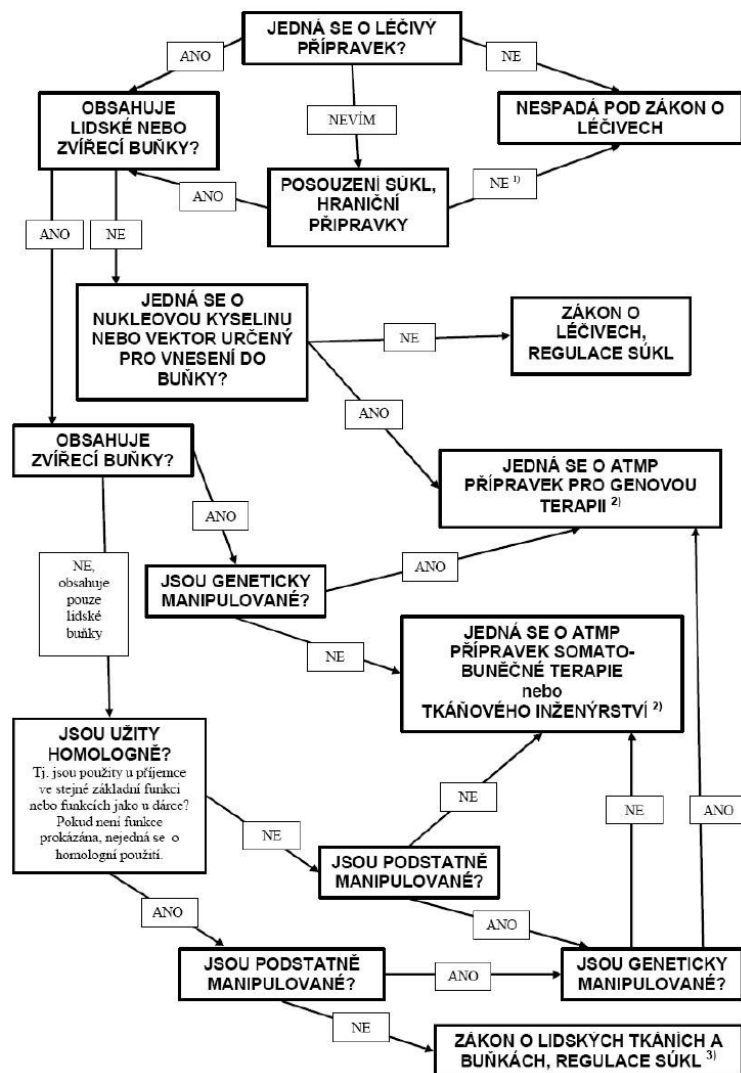
Legislativa EU

- ☉ 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“

Legislativa ČR

- 👁️ **zákon č. 378/2007 Sb.**, o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), v aktuálním znění
- 👁️ část IV přílohy I **vyhlášky č. 228/2008 Sb.**, o registraci léčivých přípravků, v aktuálním znění
- 👁️ doporučení SÚKL
- 👁️ **zákon č. 296/2008 Sb.**, o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), v aktuálním znění
- 👁️ **vyhláška č. 422/2008 Sb.**, o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka
- 👁️ **vyhláška č. 143/2008 Sb.**, o stanovení požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi)

ROZLIŠENÍ, ZDA SE MŮŽE JEDNAT O PŘÍPRAVEK PRO MODERNÍ TERAPIE



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, rozměňování, 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
- 27. 6. 2013 pozitivní stanovisko CHMP

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

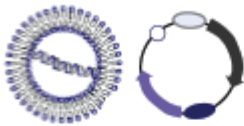
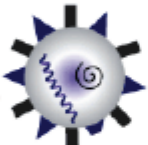
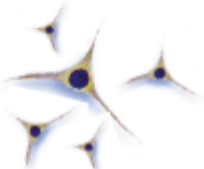
- MACI - charakterizované autologní kultivované chondrocyty nasazené na matrici
- Upravené buňky (podstatná manipulace – kultivace)
- 27. 6. 2013 registrace v EU

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

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

- ☉ Glybera - varianta LPLS^{447X} lidského genu pro lipoproteinovou lipázu (LPL) ve vektoru
- ☉ Pro léčbu familiárního deficitu lipoproteinové lipázy
- ☉ Registrace v EU 25. 10. 2012

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)