

EVROPSKÁ LÉKOVÁ AGENTURA VĚDA LÉKY ZDRAVÍ

21. května 2015-06-29 EMA/CAT/600280/2010 rev.1
Výbor pro moderní terapie (CAT)

Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie

Koncept odsouhlasený výborem CAT	červen 2014
Přijetí výborem CAT k uvolnění ke konzultaci	20. června 2014
Zahájení veřejné konzultace	30. června 2014
Ukončení konzultace (uzávěrka připomínek)	31. října 2014
Koncept odsouhlasený výborem CAT	13. května 2015
Přijetí výborem CAT	22. května 2015

Klíčová slova

*klasifikace ATMP, genová terapie,
somatobuněčná terapie, přípravky tkáňového
inženýrství, kombinované ATMP*

Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie

Obsah

Souhrn	2
2. Diskuse	3
2.1. Právní základ klasifikace ATMP	3
2.1.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii	4
2.1.2. Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii	4
2.1.3. Přípravky tkáňového inženýrství	5
2.1.4. Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii	5
2.1.5 Další právní ujasnění v Nařízení (ES) č. 1394/2007	5
2.2. Vědecké principy, jimiž se řídí klasifikace ATMP	6
2.2.1. Definice buňky, životaschopné buňky a tkáně pro účely klasifikace	6
2.2.2. Uváděný způsob účinku	6
2.2.3. Kritéria pro léčivé přípravky pro genovou terapii (GTMP)	7
2.2.4. Kritéria pro léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii (sCTMP) a přípravky tkáňového inženýrství (TEP)	9
2.2.5. Kritéria pro kombinované ATMP	12
2.3. Rozvíjející se hraniční oblasti	13
2.3.1. Moderní terapie oproti transplantacím/infuzím	13
2.3.2. Klasifikace geneticky modifikovaných bakterií jakožto přípravků pro genovou terapii	14
2.3.3. Léčivý přípravek pro genovou terapii oproti léčivému přípravku pro somatobuněčnou terapii	14
2.3.4. Kombinované ATMP oproti nekombinovaným ATMP	14
2.4. Objasnění procedurálních aspektů - informací, které předkládá žadatel	15

Souhrn

V souladu s prováděním článku 17 Nařízení (ES) č. 1394/2007ⁱ (dále jen „Nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapie (ATMP)“) mohou žadatelé využít volitelný postup, kterým je vědecké doporučení CAT (Výboru pro moderní terapie) ke klasifikaci ATMP, dále jen „klasifikace ATMP“. To je podpořeno Nařízením o léčivých přípravcích pro moderní terapie, které Evropské lékové agentuře (EMA) umožňuje v úzké spolupráci s Evropskou komisí stanovit, zda daný přípravek splňuje vědecká kritéria, jimiž se definují ATMP, nebo nikoliv.ⁱⁱ

CAT vydává vědecká doporučení, jimiž se stanoví, zda příslušný přípravek splňuje definici ATMP v Evropské Unii.

Nařízení o ATMP a Směrnice 2001/83/ES, Příloha I, část IVⁱⁱⁱ uvádějí přesné právní definice ATMP.

Klasifikace ATMP vychází z hodnocení toho, zda daný přípravek splňuje jednu z definic léčivého přípravku pro genovou terapii (GTMP), léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii, (sCTMP) nebo přípravku tkáňového inženýrství (TEP) a zda přípravek splňuje definici kombinovaného ATMP nebo nikoliv. Zároveň je však zohledněno to, že vzhledem ke komplexní povaze těchto léčivých přípravků, omezenému množství dat v rané fázi vývoje přípravku a rychlému rozvoji vědy a techniky mohou vyvstávat otázky hraničních případů^{iv}.

Klasifikaci ATMP provádí CAT na žádost subjektu, který vyvíjí genový, buněčný nebo tkáňový přípravek, a na základě informací jím poskytnutých, a výsledek klasifikace je tudíž specifický pro

vyvíjený přípravek. Příklady¹ a závěry uvedené v tomto dokumentu nemusejí být přímo vztažitelné na další přípravky, které mohou být jiného původu nebo vyráběné pomocí jiných postupů nebo s nimiž se manipuluje odlišným postupem. Příklady klasifikace CAT v tomto diskusním dokumentu nelze chápat jako generickou klasifikaci určitých tříd ATMP. Budoucí žadatelé by měli při extrapolaci klasifikace CAT na své přípravky postupovat obezřetně a měli by zvážit podání žádosti o klasifikaci ATMP pro svůj přípravek.

Postup klasifikace ATMP je dobrovolný a bezplatný. Ačkoliv doporučení ke klasifikaci poskytnuté Agenturou není závazné, může tento postup pomoci subjektům vyvíjejícím přípravky při vyjasnění regulačního rámce. Dále poskytuje objasnění vývojové cesty a vědecko-regulační pokyny, jimiž je třeba se řídit. Klasifikace ATMP může též někdy představovat užitečný nástroj pro žadatele, jehož pomocí se zahájí dialog s regulačními orgány, který odpovídá přímo vyvíjenému přípravku. Na klasifikaci ATMP, společně s dalšími nástroji (např. briefingy ITF²), je skutečně třeba pohlížet jako na první příležitost navázání spolupráce s regulátory. Jakmile se zamýšlená klasifikace ATMP vyjasní a potvrdí, může dialog pokračovat prostřednictvím dalších regulačních postupů, jako je vědecké poradenství a certifikace (vztahuje se pouze na malé a střední podniky). Klasifikace ATMP může dále subjektům vyvíjejícím přípravky pomoci získat přístup ke všem relevantním službám a pobídkám, které nabízí EMA.

Přestože klinická hodnocení spadají do pravomocí příslušných národních orgánů, je důležité zdůraznit, že doporučení ke klasifikaci vydávaná CAT mohou pomoci při předkládání dokumentace klinického hodnocení, vzhledem k tomu, že žadatel i příslušné národní orgány budou mít povědomí o stanovisku k evropské klasifikaci, což může vyjasnit a usnadnit identifikaci nejvýznamnějších kritérií a postupu, jež se mají uplatnit.

Dále lze klasifikaci ATMP uplatnit v jakékoliv fázi vývoje přípravku, a to i tehdy, pokud nejsou k dispozici neklinické a klinické údaje. Je třeba poznamenat, že vědecká doporučení vydaná CAT se vždy vztahují ke konkrétnímu přípravku. Bez jednoznačného popisu přípravku tedy nelze klasifikovat vědecké „koncepty“.

Dále platí, že postup klasifikace ATMP se uplatňuje pouze tehdy, kdy se jedná o přípravek zakládající se na genech, buňkách nebo tkáních³. Pokud se po vystavení původní klasifikace ATMP objeví další vědecké informace, které mohou klasifikaci přípravku ovlivnit, může žadatel předložit následnou žádost. Zde by se měl uplatnit stejný postup jako při prvním podání.

Souhrnné výsledné klasifikace ATMP, které doposud CAT posoudil, jsou k dispozici na internetových stránkách EMA⁴. Souhrnné zprávy o klasifikaci ATMP se zveřejňují od r. 2011.

Závaznost

Cílem tohoto diskusního dokumentu je poskytnout pokyny k postupu klasifikace ATMP i k interpretaci klíčových pojmů definice léčivého přípravku pro genovou terapii, léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii, přípravku tkáňového inženýrství a kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapie. Pokyny zohledňují zkušenosti získané z praxe postupu klasifikace.

2. Diskuse

2.1. Právní základ klasifikace ATMP

¹ Aby se ochránily důvěrné obchodní informace poskytnuté žadatelem, jsou příklady uvedené v tomto diskusním dokumentu zobecněné, především ve smyslu výrobních a manipulačních kroků.

² Viz internetová stránka EMA: European Medicines Agency - Human medicines - Innovation Task Force (ITF)

³ S ohledem na pravomoc Evropské lékové agentury stanovenou článkem 17 Nařízení č. 1394/2007, tj.: „Každý žadatel vyvíjející přípravek zakládající se na genech, buňkách nebo tkáních může požádat agenturu o vědecké doporučení s cílem určit, zda uvedený přípravek spadá z vědeckého hlediska pod definici léčivého přípravku pro moderní terapii”

⁴ Úplný seznam vědeckých doporučení ke klasifikaci ATMP je k dispozici na následující adrese:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp&mid=WC0b01ac05800862c0

Podle odstavce 1, písm. a) článku 2 Nařízení (ES) č. 1394/2007, "léčivým přípravkem pro moderní terapii" se rozumí kterýkoliv z těchto humánních léčivých přípravků:

- léčivý přípravek pro genovou terapii definovaný v části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů
- léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii definovaný v části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů
- přípravek tkáňového inženýrství definovaný v odst. 1, písmenu b) článku 2 Nařízení (ES) č. 1394/2007.

Odstavec 1, písmeno d) článku 2 Nařízení o ATMP dále uvádí definici „kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii“. V případě těchto přípravků je nedílnou součástí přípravku zdravotnický prostředek (viz níže).

Definice léčivého přípravku pro genovou terapii a léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii podle Směrnice 2001/83/ES, Příloha I, část IV, ve znění pozdějších předpisů (prováděcí Směrnici 2009/120/ES) jsou následující:

2.1.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii

Léčivým přípravkem pro genovou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

(a) obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává;

(b) jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence.

Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním.

Je třeba poznamenat, že k tomu, aby léčivý přípravek byl považován za léčivý přípravek pro genovou terapii, musí splňovat vlastnosti uvedené v písmenu a) i b).

2.1.2. Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii

Léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který má následující vlastnosti:

(a) obsahuje buňky nebo tkáň, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáň, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejně základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává;

(b) je představen s tím, že má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Pro účely písmene a) se zejména manipulace uvedené v příloze I Nařízení (ES) č. 1394/2007 nepovažují za zásadní manipulace: řezání, rozměňování, tvarování, odstředování, namáčení v antibiotických nebo antimikrobiálních roztocích, sterilizace, ozařování, oddělení, zahušťování nebo čištění buněk, filtrování, lyofilizace, zmrazení, kryokonzervace a vitrifikace.

Je třeba poukázat na to, že tento seznam manipulací, které nejsou považovány za zásadní, není vyčerpávající.

Dále je třeba poznamenat, že k tomu, aby byl léčivý přípravek považován za léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii, musí splňovat vlastnosti uvedené v písmenu a) i b).

2.1.3. Přípravky tkáňového inženýrství

Přípravkem tkáňového inženýrství se podle odst. 1, písm. b) článku 2 Nařízení (ES) č. 1394/2007 rozumí přípravek, který:

- *obsahuje upravené buňky nebo tkáň nebo se z nich skládá a*
- *je prezentován jako přípravek mající vlastnosti, jež slouží k obnově, opravě nebo nahrazení lidských tkání, nebo je za tímto účelem u lidí používán nebo je jim podáván.*

Přípravek tkáňového inženýrství může obsahovat buňky nebo tkáň lidského nebo zvířecího původu nebo obojí. Buňky nebo tkáň mohou být životaschopné nebo neživotaschopné. Mohou rovněž obsahovat další látky jako buněčné výrobky, biomolekuly, biomateriály, chemické látky, nosné struktury nebo matrice.

Z této definice jsou vyňaty přípravky obsahující nebo sestávající výlučně z lidských nebo zvířecích buněk nebo tkání, které nejsou životaschopné, neobsahují žádné životaschopné tkáň nebo buňky a jejich hlavním účinkem není farmakologický, imunologický nebo metabolický účinek.

Odstavec 1, písmeno c) článku 2 Nařízení (ES) č. 1394/2007 dále uvádí, že:

„Upravenými“ buňkami nebo tkáněmi se rozumí buňky nebo tkáň, které splňují alespoň jednu z těchto podmínek:

- *buňky nebo tkáň byly předmětem podstatné manipulace, v jejímž důsledku bylo dosaženo biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností podstatných pro zamýšlenou regeneraci, opravu nebo výměnu. Za podstatné manipulace nejsou považovány zejména manipulace uvedené v příloze I,*
- *buňky nebo tkáň nejsou určeny k použití ke stejné základní funkci nebo funkcím u příjemce shodným se základní funkcí nebo funkcemi u dárce.*

2.1.4. Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii

Podle odstavce 1, písmena d) článku 2 Nařízení (ES) č. 1394/2007

„Kombinovaným léčivým přípravkem pro moderní terapii“ se rozumí léčivý přípravek pro moderní terapii, který splňuje tyto podmínky:

- *musí obsahovat jako nedílnou součást přípravku jeden nebo více zdravotnických prostředků ve smyslu čl. 1 odst. 2 písm. a) směrnice 93/42/EHS, nebo jeden nebo více aktivních implantabilních zdravotnických prostředků ve smyslu čl. 1 odst. 2 písm. c) směrnice 90/385/EHS a*
- *jeho buněčná nebo tkáňová část musí obsahovat životaschopné buňky nebo tkáň, nebo*
- *jeho buněčná nebo tkáňová část obsahující neživotaschopné buňky nebo tkáň musí být schopna působit na lidské tělo takovým účinkem, který lze vzhledem k účinku uvedených zdravotnických prostředků považovat za hlavní.*

Požadavky na zdravotnické prostředky a implantabilní zdravotnické prostředky jsou uvedeny v příslušných pokynech Evropské komise a v legislativě, jíž se řídí zdravotnické prostředky.

2.1.5 Další právní ujasnění v Nařízení (ES) č. 1394/2007

- S ohledem na **přípravky obsahující buňky nebo tkáň** článek 2, odstavec 2 stanoví, že:

„Obsahuje-li přípravek životaschopné buňky nebo tkáň, považuje se farmakologický, imunologický nebo metabolický účinek těchto buněk nebo tkání za hlavní způsob účinku tohoto přípravku.“

V případě přípravků tkáňového inženýrství jejich způsob působení souvisí s obnovou, opravou nebo nahrazením lidských tkání, jak je uvedeno v odstavci 1, písmenu b) článku 2.

- Podle odstavce 3 článku 2 se **léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující autologní i allogenní buňky nebo tkáně** považují za přípravky určené k allogennímu použití.
- Pravidlo pro rozlišení přípravků ATMP:

V odstavci 4 a 5 článku 2 se uvádí, že:

„Léčivý přípravek, který může spadat pod definici přípravku tkáňového inženýrství i pod definici léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii, se považuje za přípravek tkáňového inženýrství. Přípravek, který může spadat pod definici léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii nebo přípravku tkáňového inženýrství a léčivého přípravku pro genovou terapii, se považuje za léčivý přípravek pro genovou terapii.“

2.2. Vědecké principy, jimiž se řídí klasifikace ATMP

Podle článku 17 Nařízení o ATMP se přípravky klasifikují podle příslušných definic léčivého přípravku pro genovou terapii, léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii, přípravku tkáňového inženýrství a kombinovaného ATMP, na základě vědeckých informací poskytnutých žadatelem.

Tato část osvětluje vědecká kritéria, která se vztahují na klasifikaci ATMP. Následující seznam kritérií vychází především ze zkušeností, které CAT získal prostřednictvím doposud vydaných doporučení ke klasifikaci ATMP⁴. Tato kritéria nelze považovat za vyčerpávající a, vzhledem k vývoji vědy, neměnná.

2.2.1. Definice buňky, životaschopné buňky a tkáně pro účely klasifikace

Pro účely klasifikace ATMP CAT má za to, že buňka je definována následujícím způsobem: *typickou buňkou je nejmenší jednotka organismu, která je přímým produktem mitózy. Buňku tvoří jádro (eukaryotické buňky) nebo nukleoidní materiál (prokaryotické buňky) a cytoplazma uzavřená v buněčné membráně. Životaschopná buňka by měla být schopna produkovat energii a syntetizovat nové molekuly ze surovin.“*

Tuto definici je třeba číst ve spojitosti s relevantní legislativou, včetně Nařízení (ES) č. 1394/2007 a Směrnice 2001/83/ES, vč. její přílohy I, části IV (technické požadavky na ATMP).

Životaschopná buňka je buňka, která má funkční cytoplazmatickou membránu. Evropský lékopis uvádí informace o stanovení, jimiž se prokáže integrita a aktivita cytoplazmatické membrány – „Guideline on human cell-based medicinal products“ (*Pokyny k léčivým přípravkům založeným na buňkách*) (EMA/CHMP/410869/2006) [Ph. Eur. Obecná kapitola 2.7.29 (01/2008:20729)]. Uvedená metoda odkazuje především na buněčné barvení a manuální nebo automaticky prováděné analýzy buněčné suspenze pomocí světelného mikroskopu nebo průtokové cytometrie, s cílem stanovit procento životaschopných buněk. Tatáž definice životaschopných buněk je uvedena v pokynu „Guideline on human cell-based medicinal products“ (EMA/CHMP/410869/2006).

Tkáně definuje Směrnice 2004/23/ES (čl.3.b) jako „všechny základní části lidského těla tvořené buňkami“.

2.2.2. Uváděný způsob účinku

Informace o uváděném způsobu účinku jsou zvláště důležité pro potvrzení toho, zda je přípravek určen pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku onemocnění, a zda působí farmakologicky, imunologicky nebo metabolicky, nebo zda je přípravek určen pro obnovu, opravu nebo náhradu buněk/tkání. Možný způsob účinku lze uvažovat ve vztahu k zamýšlené indikaci.

Pokud se například mesenchymální kmenové buňky použijí k léčbě nemocného orgánu, může se tak dít prostřednictvím kombinace mechanismů, které mohou zahrnovat metabolické, imunologické, farmakologické působení, obnovu a opravu. V takovémto případě hlavní uváděný způsob účinku ovlivní to, zda bude přípravek klasifikován jako přípravek pro somatobuněčnou terapii nebo jako přípravek tkáňového inženýrství.

Tvrzení může vycházet buď z dat a/nebo současných vědeckých poznatků, v každém případě však musí být dostatečně podloženo. V opačném případě může CAT dojít pouze k závěru, že se jedná o ATMP, avšak zatím nemůže specifikovat, zda je daný přípravek např. přípravkem tkáňového inženýrství nebo léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii.

2.2.3. Kritéria pro léčivé přípravky pro genovou terapii (GTMP)

Definice léčivého přípravku pro genovou terapii podle části IV, odst. 2.1 přílohy I Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, je rozdělena do dvou podmínek, které je třeba splnit současně: 1) přípravek musí být biologický léčivý přípravek^{iv} a obsahovat rekombinantní nukleovou kyselinu a 2) rekombinantní nukleová kyselina se musí přímo účastnit mechanismu účinku (a tudíž terapeutického působení přípravku). V tomto ohledu lze učinit následující zjištění:

- Písmeno a) definice léčivého přípravku pro genovou terapii:

Rekombinantní nukleová kyselina by měla být biologického původu, bez ohledu na biologický původ použitého vektorového systému (např. virové/bakteriální vektory nebo micelární a lipozomální kompozice apod.).

- Písmeno b) definice léčivého přípravku pro genovou terapii:

„jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence“: způsob účinku a navržená indikace, jak je uvádí žadatel, jsou zásadně důležité pro posouzení toho, zda existuje „přímý“ vztah mezi terapeutickým, profylaktickým nebo diagnostickým účinkem přípravku a dodávanou genetickou sekvencí nebo exprimovaným produktem. Pro ilustraci: CAT poskytl dvě vědecká doporučení ke klasifikaci geneticky modifikovaných T buněk kódujících exogenní gen thymidinkinázy. Přípravky z T buněk byly určeny pro imunitní rekonstituci jako přídatná léčba k transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Tyto přípravky z T buněk byly klasifikovány jako léčivé přípravky somatobuněčné terapie s ohledem na to, že léčba představovala přídatnou terapii T buňkami podporující imunitní rekonstituci leukemických pacientů, kteří absolvovali transplantaci kostní dřeně po režimu myeloablativní léčby. V obou případech genetická modifikace vedoucí k expresi exogenního genu thymidinkinázy z viru herpes simplex – přidáním odpovídající genetické sekvence – souvisí s léčbou (s podáváním gancikloviru) potencionálního onemocnění štěp versus hostitel, která se může rozvinout u některých pacientů, kteří absolvují léčbu hematopoetickými kmenovými buňkami (HSCT). Doporučení ke klasifikaci jakožto somatobuněčné terapie zohlednilo skutečnost, že primární rolí buněk byla „imunitní rekonstituce“ pacientů, zatímco genetická modifikace se omezila na sekundární úlohu kontroly potencionálního rizika vzniku onemocnění štěp versus hostitel. Je však třeba zdůraznit, že k tomu, aby byl přípravek považován za geneticky modifikovaný přípravek somatobuněčné terapie, může se na něj vztahovat i většina principů a požadavků, které se běžně vztahují na léčivé přípravky pro genovou terapii (klasifikace tedy nemusí nutně odhlédnout od relevantních a příslušných vědeckých požadavků na GTMP).

- Ke genetické manipulaci nemusí nutně docházet v lidském organismu, neboť například přípravky sestávající z geneticky modifikovaných buněk generovaných *ex-vivo* byly také klasifikovány jako léčivé přípravky pro genovou terapii (např. autologní hematopoetické kmenové buňky (HSC) CD34+ transdukované s lentivirovým vektorem kódujícím lidskou ABCD1 cDNA a autologní hematopoetické kmenové buňky (HSC) CD34+ transdukované s lentivirovým vektorem kódujícím lidský gen β A-T87Q-globinu).
- Legislativa stanovuje, že „Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny protiinfekčním chorobám“. Pro účely klasifikace se předpokládá, že vakcíny působí profylakticky, tedy jako prevence vzniku infekčního onemocnění u člověka. Pokud je přípravek zamýšlen jako léčba

patologických stavů způsobených infekcí (např. malignity), klasifikuje se jako GTMP. Živé rekombinantní virové vektory (dodávající geny kódující specifické sekvence antigenů do lidských somatických buněk) by mohly splnit definici léčivého přípravku pro genovou terapii (GTMP), pokud by byly podávány například v onkologické léčbě, avšak podobné přípravky by nebyly klasifikovány jako GTMP, pokud by byly určeny k profylaxi vzniku infekčního onemocnění. Aby se umožnila klasifikace hraničních přípravků (léčba infekcí nebo premalignit), je třeba jasně definovat terapeutickou indikaci a cílovou populaci.

Obrazek 1. SCHÉMA ROZHODOVÁNÍ O GTMP

Následující otázky mohou žadatelům pomoci při klasifikaci jejich přípravku:

Legenda:

Biological active substance contains or consist a recombinant nucleic acid sequence = Biologická účinná látka obsahuje sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny nebo z ní sestává

NO = NE

Not a GMP = Nejedná se o GMP

YES = ANO

Vaccine against infectious disease? = Vakcína proti infekčnímu onemocnění?

Recombinant nucleic acid sequence used in or administered to human being with a view to regulating, repairing, replacing, adding or deleting a genetic sequence = Sekvence rekombinantní nukleové kyseliny používaná u lidí nebo podávaná lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence

Its primary therapeutic, prophylactic or diagnostic effect relates directly to the product of the expression of the recombinant nucleic acid sequence = Jeho primární terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo k expresi sekvence rekombinantní nukleové kyseliny
Does the product contain one or more medical device as an integral part of the product? = Tvoří nedílnou součást přípravku zdravotnický prostředek/zdravotnické prostředky?

Does the product contain (genetically modified) cells? = Obsahuje přípravek (geneticky modifikované) buňky?

Not a combined ATMP = Nejedná se o kombinovaný ATMP

Combined ATMP = Kombinovaný ATMP

Vysvětlivky: *) Přípravek může obsahovat geneticky modifikované buňky, přičemž je třeba postupovat podle specifických požadavků, které se na ně vztahují (viz pokyn „Guideline on human cell-based medicinal products“ (EMA/CHMP/410869/2006)).

2.2.4. Kritéria pro léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii (sCTMP) a přípravky tkáňového inženýrství (TEP)

a) sCTMP i TEP obsahují upravené buňky či tkáně nebo z nich sestávají (viz definice v části 2.1 výše). Aby bylo možno buňky nebo tkáně považovat za upravené, musejí splňovat alespoň jedno z následujících kritérií:

• Zásadní manipulace

Buňky nebo tkáně byly ve výrobním procesu manipulovány, takže jejich biologické vlastnosti, fyziologické funkce nebo strukturální vlastnosti byly upraveny pro jejich zamýšlenou funkci. Příklady zásadní manipulace zahrnují expanzi (kultivaci) buněk, genetickou modifikaci buněk, diferenciaci/aktivaci s růstovými faktory.

Kultivace buněk vedoucí k expanzi se považuje za zásadní manipulaci. Navození buněčné proliferace během kultivace buněk je třeba považovat za změnu jejich biologických a strukturálních vlastností, buď vlivem bezprostřední změny ve funkčnosti buněk nebo buněčného fenotypu, nebo zvýšením počtu buněk pro podporu požadované funkce buněk. Dále většina adherentních buněk je např. ovlivňována opakovanými cykly přilnutí a odloučení. Bylo prokázáno, že i metody použité pro odloučení mohou vést k odlišným změnám fenotypu, především u povrchových proteinů buňky (např. membránové receptory).

Enzymatická digesce tkáně pro uvolnění buněk se také považuje za zásadní manipulaci, pokud je cílem disociace kontaktů buňka-buňka a uvolněné buňky se podávají pacientům se zásadní manipulací nebo bez ní. Jako příklad mohou posloužit keratinocyty z kůže, u nichž enzymatická digesce zničí architekturu tkáně a funkční interakce buněk, které nelze obnovit v buněčné suspenzi: to by se považovalo za zásadní manipulaci.

Jestliže enzymatická digesce vede k izolaci funkčně nedotčených tkáňových jednotek (např. pankreatických ostrůvků), nebo pokud existuje vědecký průkaz toho, že jsou zachovány původní strukturální a funkční vlastnosti, postup se za zásadní manipulaci nepovažuje.

V případě, že tkáň je upravena tak, aby byly odstraněny buňky a aby se použila bez jakýchkoliv buněčných komponent, (např. amniotická membrána, kost), přípravek nepředstavuje ATMP, protože již neobsahuje buňky nebo tkáně.

Jestliže se počet určitých buněk (např. MSC v tukových štěpech) obohatí selekcí a zpracováním se vlastnosti buněk nezmění, nepovažuje se to za zásadní manipulaci. Dále, na základě vědeckých úvah, může CAT také považovat další manipulace za „nezásadní“. Jedním příkladem je radioaktivní značení leukocytů pro diagnostické účely. Tato metoda nemá významný vliv na funkční vlastnosti buněk, a tudíž se nepovažuje za zásadní manipulaci.

- Odlišná základní funkce (nehomologní použití)

V případě, že nedochází k zásadní manipulaci buněk nebo tkání, vychází klasifikace ze základní funkce buněk/tkání. Takovéto buňky či tkáně, které byly podrobeny nezásadní manipulaci a používají se pro tutéž základní funkci, se nepovažují za ATMP. Stejná základní funkce buněčné populace znamená, že buňky se po vyjmutí z jejich přirozeného prostředí v lidském organismu použijí pro zachování původních funkcí ve stejném anatomickém nebo histologickém prostředí. Mezi příklady z této kategorie patří buňky kostní dřeně či buňky periferní krve používané pro hematopoetickou nebo imunitní rekonstituci. Jiná klinická použití buněk kostní dřeně by se považovala za ATMP, pokud by u buněk nebylo možno prokázat tytéž základní funkce a totéž anatomické/histologické prostředí u dárce i v místě (tkáni) aplikace. Stejná zásada se vztahuje na další buňky nejrůznějšího původu, jež jsou podrobeny nezásadní manipulaci, např. tukové buňky transplantované do jiné než tukové tkáně se považují za ATMP.

Náhrada tkáně jakožto celku nebo funkční jednotky tkáně (např. rohovka či pankreatické ostrůvky) se považuje za použití se stejnou základní funkcí. Podobně se transplantace nemanipulované tkáně do jiného místa v témže anatomickém nebo histologickém prostředí považuje za dosažení stejné základní funkce. Toto je případ transplantace kůže z jedné části těla na jinou, subkutánní implantace pankreatických ostrůvků nebo náhrada artérií žilami. V případě pankreatických ostrůvků bude ovšem klasifikace záviset i na manipulaci a funkční integritě ostrůvků.

b) Rozlišení mezi sCTMP a TEP

Hlavní rozdíl mezi sCTMP a TEP se stanoví na základě zamýšlené funkce přípravku, kterou uvede žadatel. sCTMP jsou určeny k prevenci, diagnostice anebo léčbě onemocnění prostřednictvím farmakologického, metabolického působení, zatímco TEP se používají u lidí nebo jsou lidem podávány s cílem regenerovat, opravit nebo nahradit lidskou tkáň. Rozhodnutí o tom, zda přípravek splňuje požadavky sCTMP nebo TEP, se přijímá na základě uvedeného způsobu účinku s přihlédnutím k související uváděné zamýšlené funkci.

Léčebný účinek přípravku, tj. „regenerace – oprava – náhrada“ tvoří významnou složku při stanovení klasifikace přípravku jako TEP. Může se jednat o provázané procesy, které nelze definovat samostatně, ale které je třeba zvažovat společně. Tyto tři procesy mohou probíhat souběžně, nebo následně (např. implantace chondrocytů s cílem nahradit chybějící chrupavku, po níž následuje oprava a navození regenerace).

CAT bere v úvahu to, že přípravek sestávající z upravených buněk, které navozují regeneraci, opravu nebo náhradu v nativní tkáni např. formou sekrece parakrinních faktorů (upravenými buňkami/tkáněmi), také splňuje definici TEP. V mnoha případech by takovéto přípravky zároveň splňovaly definici sCTMP, a proto klasifikace přípravku jako TEP vychází z pravidla pro rozlišení přípravků uvedeného v odstavci 4 čl. 2 Nařízení o ATMP.

Izolované pankreatické beta buňky vnořené do alginátové matrice mohou sloužit jako příklad rozlišení mezi somatobuněčnou terapií a tkáňovým inženýrstvím: tento přípravek založený na buňkách byl určen k podání pacientům ve snaze obnovit, opravit nebo upravit fyziologickou funkci prostřednictvím metabolického účinku buněk v něm obsažených (sekrece inzulinu). Vzhledem k tomu, že uvedený způsob účinku přípravku byla přechodná obnova činnosti beta buněk („nahrazení funkce“), avšak nikoliv regenerace, oprava či náhrada lidské tkáně jako takové, byl učiněn závěr, že přípravek je přípravkem pro somatobuněčnou terapii. V souladu s tímto přístupem byly lidské progenitorové buňky získané z jater také klasifikovány jako somatobuněčná terapie, neboť buňky slouží v první řadě jako náhrada funkce (léčba vrozených chyb v metabolismu jater), spíše než samotné tkáně.

Oproti tomu přípravek z buněk získaných z muskuloskeletální tkáně dospělých jedinců, určený k léčbě stresové močové inkontinence byl klasifikován jako TEP, neboť buňky byly podávány primárně s cílem regenerace, opravy nebo náhrady lidské tkáně (náhrada buněk svalových vláken svěrače močové trubice nebo oprava příslušné poškozené tkáně).

Je třeba poznamenat, že účinek přípravku tkáňového inženýrství může být přechodný, např. autologní lidské keratinocyty určené k léčbě akutních popálenin mohou pouze přechodně opravit základní strukturu a později být nahrazeny.

c) Kritéria pro zahrnutí a vyčlenění:

- Přípravky obsahující zvířecí buňky nebo tkáně či z nich sestávající, které jsou určeny k podání lidem, se vždy považují za ATMP.
- Přípravky, které obsahují výhradně neživotoschopné buňky nebo tkáně či z nich sestávají a které nepůsobí zásadně farmakologicky, imunologicky či metabolicky, se za ATMP nepovažují.

Obrázek 2. SCHÉMA ROZHODOVÁNÍ PRO sCTMP a TEP

Následující otázky mohou žadatelům pomoci při klasifikaci jejich přípravku:

Legenda:

Product containing cells or tissues (human, animal or both)? = Obsahuje přípravek buňky nebo tkáň (lidské, zvířecí nebo obojí)?

NO = NE

YES = ANO

Does the product contain exclusively non-viable cells or tissue(s)?* = Obsahuje přípravek výhradně neživotoschopné buňky nebo tkáň?*

Cells or tissue(s) substantially manipulated? = Jsou buňky nebo tkáň zásadně manipulovány?

Product intended for regeneration, repair, replacement of human tissue = Přípravek určený k regeneraci, opravě, náhradě lidské tkáň

TEP = TEP

Product intended for treatment, prevention or diagnosis of a disease through pharmacological, immunological or metabolic action of its cells / tissues = Přípravek určený k léčbě, prevenci nebo diagnostice onemocnění prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického působení jeho buněk/tkání

CTMP = CTMP

Go to Gene therapy flowchart = Přejděte k průběhovému diagramu genové terapie

Not a Gene therapy medicinal product = Nejedná se o léčivý přípravek pro genovou terapii

Different essential function? = Odlišná základní funkce?

Not a sCTMP nor a TEP** = Nejedná se o sCTMP ani o TEP**

Non-viable cells or tissues act principally by pharmacological, immunological or metabolic action? =

Neživotoschopné buňky působí v zásadě farmakologicky, imunologicky nebo metabolicky?

Does the product contain one or more Medical devices/active implantable medical device as an integral part of the product? = Obsahuje přípravek jeden nebo více zdravotnických prostředků/aktivních implantabilních zdravotnických prostředků, které tvoří nedílnou součást přípravku?

Not a combined ATMP = Nejedná se o kombinovaný ATMP

Combined ATMP = Kombinovaný ATMP

Cells genetically modified? = Jsou buňky geneticky modifikovány?

Gene therapy medicinal products = Léčivé přípravky pro genovou terapii

Vysvětlivky:

*) Viz část 2.2.1 – informace o tom, co se považuje za životoschopné buňky. Je třeba poznamenat, že přípravek obsahující výhradně neživotoschopné buňky nebo tkáň a zdravotnický prostředek/aktivní implantabilní zdravotnický prostředek tvořící jeho nedílnou součást bude považován za kombinovaný ATMP, pokud tyto neživotoschopné buňky/tkáň vykazují primární účinek kombinovaného přípravku. Tento primární účinek by se měl zakládat na farmakologickém, imunologickém či metabolickém působení neživotoschopných buněk/tkání.

**) Viz část 2.2.4. Kritéria pro léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii (sCTMP) a přípravky tkáňového inženýrství (TEP)

2.2.5. Kritéria pro kombinované ATMP

Přípravek se klasifikuje jako kombinovaný ATMP, pokud naplňuje definice uvedené v odst. 1, písm. d) článku 2 Nařízení (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapie (viz část 2.1 výše).

Kombinované ATMP obsahují léčivou látku, tj. buněčnou nebo tkáňovou součást sestávající z životoschopných nebo neživotoschopných buněk či tkání a z jednoho nebo několika zdravotnických prostředků tvořících nedílnou součást přípravku. Zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek či prostředky se musejí v kombinaci používat stejným způsobem, jako je jejich účel použití bez přídatných komponent. Pokud buňky nebo tkáň nejsou životoschopné, musejí vykazovat primární účinek kombinovaného přípravku.

Příklady kombinovaných ATMP:

- Expandované autologní chondrocyty inokulované na kolagenové membráně a podávané zafixované na této membráně do léze v kloubní chrupavce. Primární účinek kombinovaného přípravku je dán životoschopnými buňkami, které opravují poškozenou tkáň, zatímco součást, kterou tvoří zdravotnický prostředek, je nástroj, jenž je potřebný k zachování buněk fyzicky v místě defektu chrupavky.

- Autologní osteoprogenitorové buňky, izolované z kostní dřevě, jsou pěstovány v bioresorpční nosné struktuře a okolo ní, přičemž tato struktura působí jako fyzická opora. Konečný kombinovaný přípravek je integrovaný přípravek sestávající z buněčné komponenty a z matrice. Účinku opravy/náhrady kostního defektu se dosahuje živými buňkami, které i nadále rostou v lézi, zatímco biologicky rozložitelná matrice se postupně eliminuje. V době implantace však má matrice stále svoji zamýšlenou funkci, tak, jako je tomu i v prvním příkladu.
- Geneticky upravené buňky – kde se rekombinantní lidský gen ve vektoru savčí exprese zavádí do lidských buněk formou transfekce a výsledné buňky se dále kultivují *in vitro* – zahrnují jako nedílnou součást přípravku dvě komponenty, semipermeabilní kapsli s membránou z dutých vláken (HFM) a nosnou strukturu s pruhy tvořenými polyethylentereftalátovými (PET) vlákny. Obě komponenty splňují definici zdravotnických prostředků a/nebo aktivních implantabilních zdravotnických prostředků, neboť jsou potřebné pro zachování buněk (podpora růstu, dodávání živin) a semipermeabilní kapsle je potřebná pro uvolňování terapeutické molekuly. Vzhledem k tomu, že přípravek naplňuje obě definice přípravku tkáňového inženýrství a léčivého přípravku pro genovou terapii, byl klasifikován jako léčivý přípravek pro genovou terapii.

Je třeba poznamenat, že účel zdravotnického prostředku/jeho způsob účinku by měl být v kombinaci normálně zachován, aby bylo možno zdravotnický prostředek považovat za „nedílnou součást“ konečného přípravku a aby tak bylo možno daný přípravek zařadit mezi kombinované přípravky. Proto CAT klasifikoval některé přípravky jako nekombinované ATMP, kde se funkce matrice již nepovažovala za související s jejími strukturálními vlastnostmi. Toto je dále rozebráno v části 2.3.4 pojednávající o kombinovaných ATMP oproti nekombinovaným ATMP.

2.3. Rozvíjející se hraniční oblasti

Postup klasifikace ATMP bude muset také ujasnit hraniční případy mezi přípravky, které jsou a nejsou ATMP i mezi různými kategoriemi přípravků v rámci ATMP. Níže jsou uvedeny příklady, které ilustrují typ otázek, jež se zvažují při posuzování hraničních případů.

2.3.1. Moderní terapie oproti transplantacím/infuzím

Přípravky sestávající z buněk nebo tkání mohou být z vědeckého hlediska na hranici mezi směrnici pro tkáň a buňky (Směrnice 2004/23/ES) a Nařízením o ATMP. Buňky a tkáň sklizené a separované metodou jednoduché selekce (která nemá za následek zásadní manipulaci buněk/tkání) a znovu podávané proto, aby plnily svoji základní funkci, se obecně považují za přípravky, které nejsou ATMP. Nicméně v závislosti na tom, zda proces/metoda selekce změnil původní vlastnosti buněk/tkání, může být výsledkem klasifikace přípravku jako ATMP. Podobně buňky získané z lidské krve (např. lymfocyty), které podléhají zásadní manipulaci nebo které se používají pro jinou základní funkci, jsou klasifikovány jako ATMP.

Jedním příkladem je doporučení CAT, že přípravek z lidských pankreatických Langerhansových ostrůvků by neměl být klasifikován jako ATMP. CAT bral v úvahu skutečnost, že u tohoto přípravku popisované procesní kroky nepředstavují zásadní manipulaci pro daný účel použití, takže nedochází k žádné změně v biologických vlastnostech ostrůvků. Dále byl přípravek zamýšlen k použití u příjemců ve stejné základní funkci, ať už v allogenní či autologní popisované aplikaci. Tento závěr však nelze přímo vztáhnout na jakékoliv další produkty z pankreatických beta buněk, které mohou být předloženy ke klasifikaci, neboť tyto mohou být získávány velmi odlišným a složitějším procesem a pomocí zásadních manipulací, jak je pojednáno v části 2.2.4 (buněčné přípravky sestávající z izolovaných beta buněk vnořených do alginátové matrice).

Oproti tomu byly některé přípravky, které se dříve nepovažovaly za přípravky kategorie ATMP, neboť původní biologické vlastnosti byly podrobeny jen minimální manipulaci nebo byly zachovány, klasifikovány jako ATMP vzhledem k jejich účelu použití na základě (a) odlišných základních funkcí buněk/tkání. Například použití autologních progenitorových buněk získaných z kostní dřevě určených k léčbě pacientů s infarktem myokardu nebo jinými cévními chorobami by se považovalo za odlišnou základní funkci, a tudíž by se takovéto přípravky klasifikovaly jako ATMP (v tomto případě přípravek tkáňového inženýrství) (viz část 2.2.4).

Je možné, že buněčné přípravky aplikované do stejného anatomického místa budou spadat do definice ATMP na základě toho, že se používají pro odlišnou základní funkci. K tomu může dojít, pokud je způsob účinku buněk odlišný od toho, který buňkám přiřítají vědecké poznatky, například injekce koncentrované kostní dřeně v místě poranění kosti s cílem zahojení kostní léze.

2.3.2. Klasifikace geneticky modifikovaných bakterií jakožto přípravků pro genovou terapii

CAT projednával několik příkladů geneticky modifikovaných bakterií, které po podání pacientovi exprimují sekvenci lidských genů. Tyto přípravky navodily obtížné otázky týkající se interpretace prvního bodu v definici léčivého přípravku pro genovou terapii (tedy že „obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává“). Následující úvahy jsou relevantní v tomto ohledu: (i) lze uvažovat, že genetická sekvence se „nedoplňuje“ do lidských buněk, ale zůstává v bakterií, a rovněž tak i protein, který exprimuje, a (ii) lze uvažovat, že léčivý přípravek doplňuje genetickou sekvenci do lidského organismu, aby dosáhl určitého farmakologického účinku. Avšak s ohledem na to, že první bod definice nezahrnuje požadavek na to, aby reparace, výměna, doplnění nebo odstranění probíhalo „na úrovni lidské buňky“, klasifikoval CAT tento léčivý přípravek jako léčivý přípravek pro genovou terapii. Úvaha, která byla upřednostněna, tudíž spočívala v tom, že genetická sekvence se podává lidem a že účinek je dán produktem exprese této doplněné genetické sekvence.

2.3.3. Léčivý přípravek pro genovou terapii oproti léčivému přípravku pro somatobuněčnou terapii

Další hraniční scénář se vztahuje k přípravkům, které jsou modifikovány přidáním sekvence mRNA, například dendritické buňky (DC) elektroporované mRNA *in vitro* a podávané pacientovi s cílem navodit specifickou imunitní odpověď. Dalo by se argumentovat tím, že uváděný mechanismus účinku se přímo vztahuje k expresi antigenů kódovaných mRNA pro stimulaci např. imunitních odpovědí specifických pro tumory. Ovšem vzhledem k relativně krátkému poločasů může v době opětovného podání dendritických buněk pacientovi zbývat jen malé nebo žádné množství mRNA. Proto lze tvrdit, že rekombinantní nukleová kyselina se do lidského organismu nepodává s ohledem na doplnění genetické sekvence, ale spíše lze dendritické buňky elektroporované mRNA považovat za meziprodukt výrobního procesu, kde se fenotyp v konečném důsledku mění, aniž by došlo ke změně genotypu buněk. Proto se mělo za to, že přípravek nesplňuje definici léčivého přípravku pro genovou terapii. Namísto toho CAT považoval přípravek za přípravek pro somatobuněčnou terapii, vzhledem k tomu, že obsahuje buňky, které byly podávány lidem s cílem léčit nemoc prostřednictvím imunologického působení populace modifikovaných buněk.

2.3.4. Kombinované ATMP oproti nekombinovaným ATMP

Hranice mezi kombinovanými a nekombinovanými ATMP je při klasifikačních řízeních často předmětem diskuse. Tuto část je třeba číst v návaznosti na část 2.2.5, která popisuje kritéria pro kombinované ATMP. V tomto smyslu je relevantní uvažovat, zda (i) zdravotnický prostředek tvoří nedílnou součást konečného přípravku (kombinovaný přípravek) nebo (ii) zda se kombinovaná komponenta (ačkoliv nese značení CE) již nepoužívá jako zdravotnický prostředek, ale je třeba ji považovat za „pomocnou látku“ v konečném složení léku (a tudíž nekombinovaný přípravek).

Níže jsou uvedeny dva příklady, kde si matrice nezachovává svoji původně zamýšlenou strukturu a/nebo již nepůsobí jako zdravotnický prostředek a jeden příklad, kdy kolagenové matrice působí jako zdravotnický prostředek.

- Jako příklad nekombinovaného ATMP lze uvést buňky lidského endotelu kultivované v želatinové matici a používané k léčbě cévních poranění. Bylo uváděno, že přípravek snižuje intimální ztlustění cév poraněných častými výkony s arteriovenózními štěpy a zaváděním dialyzačních jehel u pacientů absolvujících hemodialýzu. Základní mechanismus účinku vychází z pojetí

toho, že allogenní buňky endotelu uvolňují biologické faktory, jež inhibují intimální hyperplazii, snižují trombózu štěpu a opravují cévní poranění. Gelová matrice je zdravotnický prostředek se značením CE indikovaný při chirurgických výkonech jako přídatný prostředek k hemostáze. Gel, který se inokuluje buňkami, přispívá k formulaci konečného přípravku. Gelová matrice má funkci uchovat buňky v okolí místa cévního poranění, aby došlo k uvolnění terapeutických faktorů, ale zároveň určitým způsobem přispět k poskytování správných signálů buňkám. CAT měl za to, že matrice z vepřové želatiny, jakožto komponenta tohoto léčivého přípravku, je buňkami remodelována, což přispívá k účinnosti přípravku. Výrobní proces tedy matrici používá odlišným způsobem, než je její účel použití, když se považuje za zdravotnický prostředek. V této lékové formě (tj. matrice z vepřové želatiny a buňky lidského tepenného endotelu) se matrice již nepovažovala za zdravotnický prostředek. CAT tedy přípravek klasifikoval jako sCTMP, a nikoliv jako kombinovaný ATMP.

- Podobná situace se vztahuje na další příklad, kterým je směs pankreatických beta buněk a jejich doprovodné populace endokrinních buněk vnořená do alginátové matrice, jejímž účelem je léčba diabetu. CAT došel k názoru, že inertní alginátová matrice je během kultivace buňkami přepracována a stává se nedílnou součástí přípravku, která podporuje zachování biologických vlastností a funkčních aktivit buněk. Funkce alginátové matrice se již nepovažovala za související s jejími strukturálními vlastnostmi. CAT proto přípravek klasifikoval jako sCTMP, a nikoliv jako kombinovaný ATMP.
- Oproti tomu lidské fibroblasty kultivované na biologicky rozložitelné kolagenové matici byly klasifikovány jako TEP, kombinovaný ATMP. Zde matrice při podání pacientovi představuje nedílnou součást přípravku a plní svoji funkci jako zdravotnický prostředek nesoucí označení CE.

2.4. Objasnění procedurálních aspektů - informací, které předkládá žadatel

S cílem usnadnit přístup je klasifikaci ATMP výbor CAT publikoval procesní sdělení ke klasifikaci ATMP⁵, které popisuje postup a poskytuje pokyny ke krokům, jež musí žadatel učinit v rámci předložení klasifikace ATMP.

Po přijetí platné žádosti⁶ CAT poskytne vědecké doporučení ke klasifikaci ATMP po konzultaci s Evropskou komisí ve lhůtě 60 dní.

Aby CAT mohl přípravek klasifikovat, je zásadně důležité, aby byly předloženy dostatečné vědecké informace relevantní pro rozhodování, např. z následujících oblastí:

- Léčivá látka: popis léčivé látky (včetně případných výchozích surovin), veškeré doplňkové látky (např., pokud se uplatňuje: strukturální komponenta, jako jsou nosné struktury, matrice, biologické materiály, biomolekuly a/nebo jiné složky), zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek (včetně informací o stavu klasifikace zdravotnického prostředku od příslušného orgánu pro zdravotnické prostředky, pokud přichází v úvahu).
- Konečný přípravek: kvalitativní složení a kvantitativní složení (pokud je k dispozici), způsob podání, léková forma a popis konečného přípravku připraveného ke klinickému použití.
- Mechanismus účinku/navrhované použití: uvedený mechanismus účinku, vlastnosti (včetně farmakologických, imunologických nebo metabolických, pokud se uplatňují), navrhované použití/indikace (včetně terapeutických, profylaktických, diagnostických). Viz též část 2.2.1. výše. Je třeba, aby žadatel předložil hloubkovou diskusi k tomu, jak přípravek účinkuje a jaké údaje jsou k dispozici pro podporu mechanismu účinku. Toto je zásadního významu, neboť výsledek klasifikace bude záviset na prohlášení, které uvede žadatel, a na tom, jak silné průkazy jej podporují. Například CAT nebyl u jednoho přípravku schopen klasifikovat jej jako přípravek tkáňového inženýrství nebo jako léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii, neboť prohlášení

⁵ Procesní sdělení o poskytování vědeckých doporučení ke klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie v souladu s článkem 17 Nařízení (ES) č. 1394/2007

⁶ Při předložení klasifikace ATMP je třeba, aby žadatel vyplnil formulář žádost před podáním „Pre-submission request form“ (vybere se z rozbalovacího menu ATMP-klasifikace ATMP) a formulář žádosti o klasifikaci ATMP „ATMP Classification Request form“ a stručné informace a obojí zaslal na následující adresu: AdvancedTherapies@ema.europa.eu

k mechanismu účinku nebylo dostatečně konkrétní a nebyly předloženy dostatečné údaje (ať už údaje o přípravku nebo údaje publikované o příslušné třídě přípravků), které by podpořily tvrzení žadatele.

- Souhrn stavu vývoje přípravku: klíčové prvky výroby, aspekty jakosti (včetně popisu a úrovně manipulací buněk a tkání, pokud toto přichází v úvahu). Nástin neklinického vývoje a klinického vývoje relevantního pro klasifikaci ATMP. V závislosti na fázi vývoje, v níž se žádá o konzultaci ohledně klasifikace, nemusí být některé parametry nebo informace požadované výše finalizovány. V takovémto případě může postačovat cílový profil a popis zamýšleného přípravku.

Kromě kvalitativního a kvantitativního popisu přípravku, jenž má být klasifikován, jsou žadatelé podporováni v tom, aby předložili svůj názor na klasifikaci vyvíjených přípravků. Měli by pojednat veškeré aspekty podporující i nepodporující příslušnost farmaceutického rámce pro vývoj a hodnocení přípravku. Pokud je to vhodné, je třeba zdůraznit i společné aspekty relevantní pro zdravotnické prostředky, kosmetiku, lidské tkáně a buňky, krevní produkty, hraniční lékařské aplikace nebo další otázky.

Podrobnosti o regulačním stavu přípravku (včetně zdravotnického prostředku/implantabilního zdravotnického prostředku, pokud přichází v úvahu), historie uvádění na trh v zemích EU i mimo EU a informace o aktuální celosvětové lékařské aplikaci jsou nutné pro dotvoření celkového pochopení regulačního stavu předkládaného ATMP.

Žadatelé mohou do žádosti zahrnout jakékoliv další informace nebo bibliografické odkazy jako další podporu pro jejich stanoviska ke klasifikaci jejich přípravků ve světle platných právních definic.

i Odstavec 1 článku 17 Nařízení o ATMP:

Každý žadatel vyvíjející přípravek zakládající se na genech, buňkách nebo tkáních může požádat agenturu o vědecké doporučení s cílem určit, zda uvedený přípravek spadá z vědeckého hlediska pod definici léčivého přípravku pro moderní terapii. Agentura vydá toto doporučení po konzultaci s Komisí do 60 dní od obdržení žádosti.

(2) Agentura zveřejní souhrny doporučení vydaných v souladu s odstavcem 1, a to po odstranění všech informací spadajících pod obchodní tajemství.

ii Směrnice 2001/83/ES, Příloha I, část IV: internetový odkaz na Směrnici 2009/120/ES:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:242:0003:0012:EN:PDF>

iii Úvodní ustanovení 24 Nařízení o ATMP:

Agentura by měla být zplnomocněna poskytovat vědecká doporučení, jestli daný přípravek zakládající se na genech, buňkách nebo tkáních splňuje vědecká kritéria definující léčivé přípravky pro moderní terapii, aby mohly být co nejdříve řešeny otázky hranic s jinými oblastmi, jako jsou kosmetické nebo zdravotnické prostředky, které se mohou vyskytnout s vývojem vědy. Výbor pro moderní terapie se svými jedinečnými odbornými zkušenostmi by měl při poskytování tohoto poradenství hrát prvořadou úlohu.

iv Léčivý přípravek definovaný odst. 2 článku 1 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, je:

„(a) jakákoliv látka nebo kombinace látek představená s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí;

nebo
(b) jakákoliv látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem buď k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy“

Biologický léčivý přípravek definovaný částí 3.2.1.1 (b) Přílohy I Směrnice 2001/83/ES:

Biologický léčivý přípravek je přípravek, jehož účinná látka je biologická látka. Biologická látka je látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole. Za biologické léčivé přípravky jsou považovány imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve a lidské plazmy podle definic v čl. 1 odst. 4 a 10; léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti části A přílohy nařízení (EHS) č. 2309/93; léčivé přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV této přílohy.