



# LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPIE DEFINICE, ZAŘAZENÍ EU REGULACE

MUDr. Ondřej Palán

# 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, 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

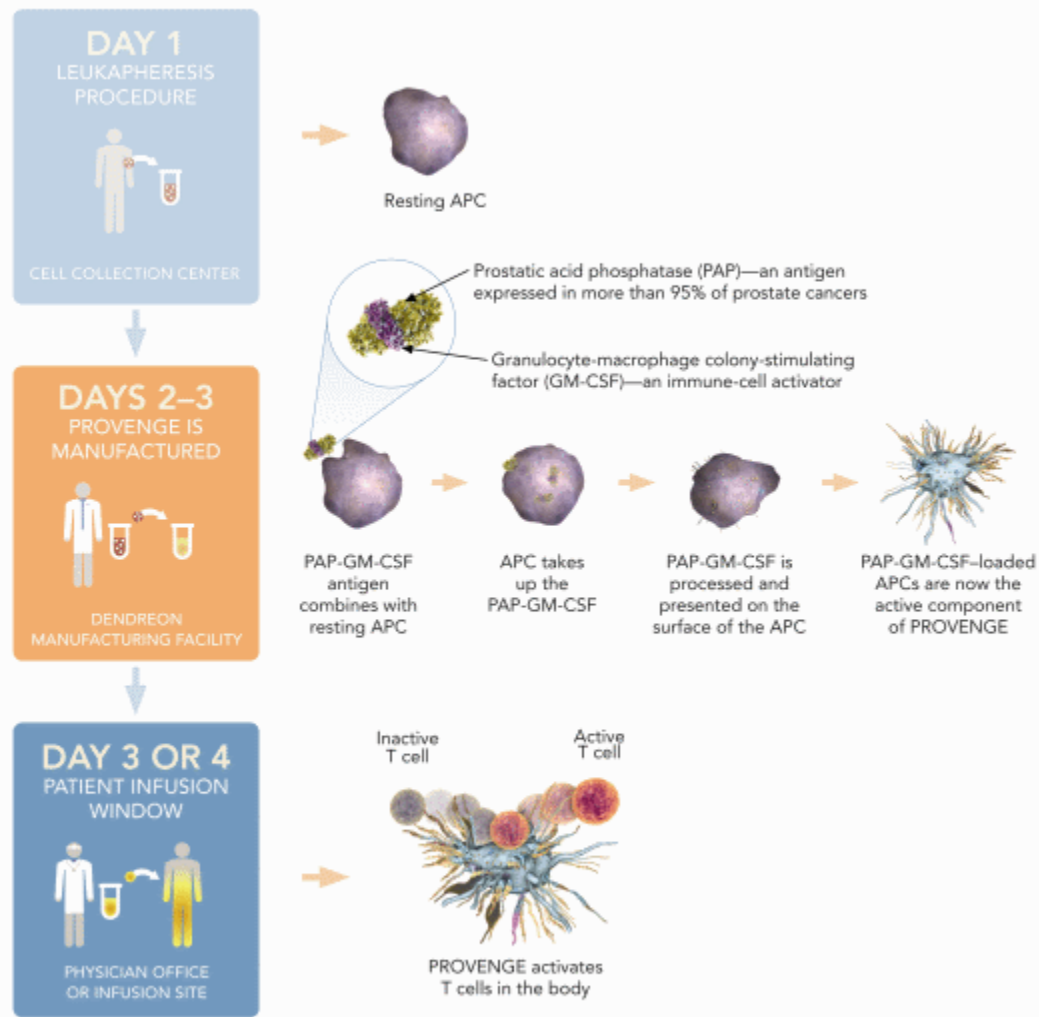
### Provenge

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

 Podstatná manipulace

 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

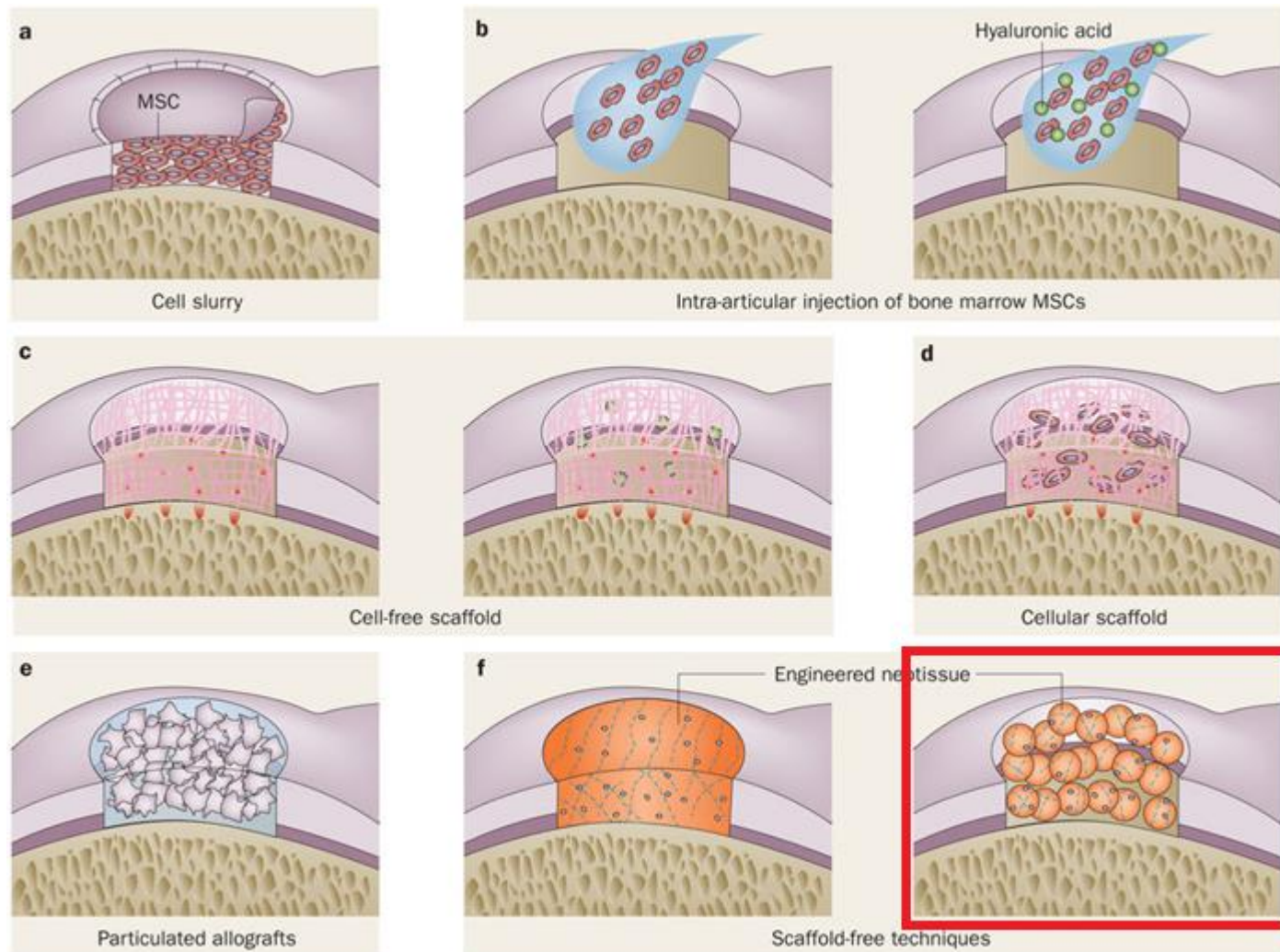
 Sféroidy lidských autologních chondrocytů v matečném médiu pro implantaci suspendované v izotonickém roztoku chloridu sodného

 Náprava symptomatických defektů kloubní chrupavky femorálního kondylu a kolenní čéšky (stupeň III nebo IV podle ICRS) s defektem o velikosti až 10 cm<sup>2</sup> u dospělých

 Datum registrace v EU: 10. 7. 2017



# Spherex



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

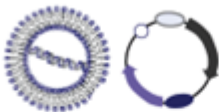



## Příklad, co není TI

-  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
<p>(a) recombinant nucleic acid sequence(s)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- oligonucleotides (of biological origin)</li> <li>- plasmid DNA</li> <li>→ naked or formulated with synthetic delivery systems such as lipids, polymers and/or peptide ligands</li> </ul>
<p>(b) genetically modified virus(es)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- replication-deficient</li> <li>- replication-competent</li> <li>- conditionally replication-competent</li> <li>→ e.g. retrovirus, adenovirus, adeno-associated virus, herpes simplex, vaccinia virus</li> </ul>
<p>(c) genetically modified microorganism(s)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Mycobacterium bovis</i> (BCG), <i>Shigella</i>, <i>Clostridia</i></li> <li>→ genetically modified e.g. by plasmids</li> </ul>
<p>(d) genetically modified cells</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- autologous, allogeneic, xenogeneic</li> <li>- primary cells or stable cell lines</li> <li>→ genetically modified by one of the products described above</li> </ul>

## Příklad LPGT

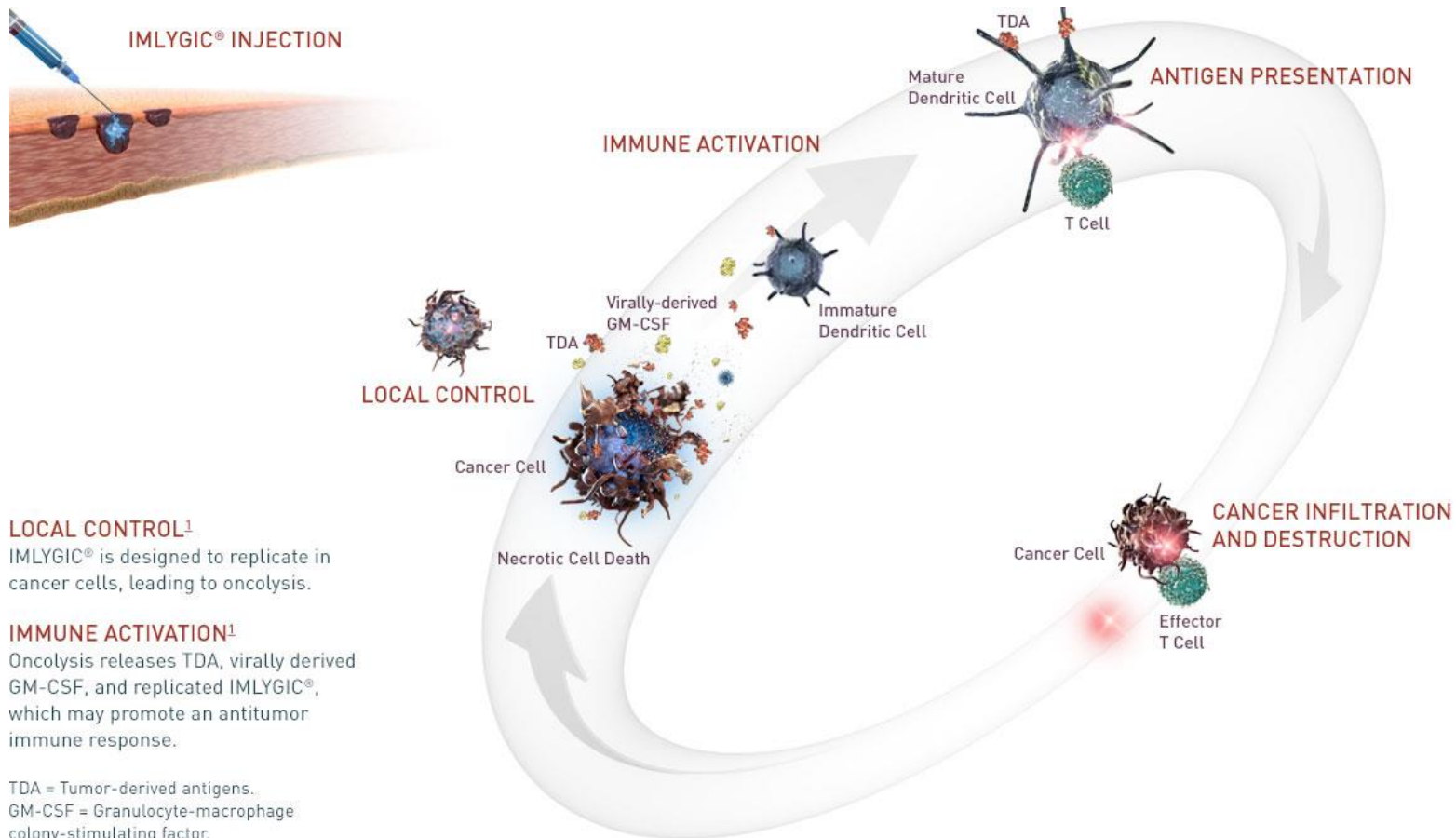
### Imlygic

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

 léčba neresekovatelného maligního melanomu

 Registrace v EU: 16. 12. 2015

# Imlygic



### LOCAL CONTROL<sup>1</sup>

IMLYGIC® is designed to replicate in cancer cells, leading to oncolysis.

### IMMUNE ACTIVATION<sup>1</sup>

Oncolysis releases TDA, virally derived GM-CSF, and replicated IMLYGIC®, which may promote an antitumor immune response.

TDA = Tumor-derived antigens.  
GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

## 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)

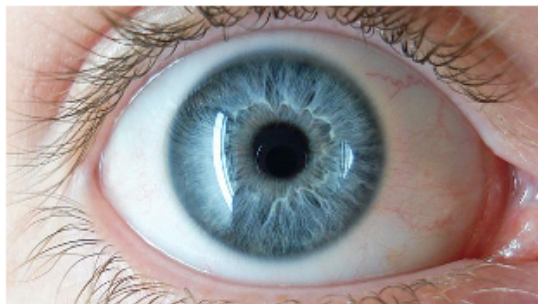
## Příklady nežádoucích příhod

- 👁 Zkostnatělé oční víčko (USA)
- 👁 Kauza centra X-Cell (Německo), 2011
- 👁 Hospitalizace 12 pacientů z důvodu infekce po podání kmenových buněk z pupečníku za účelem léčby bolesti zad a kloubů (USA)
- 👁 Kauza dr. Macchiarini, umělé trachea (EU)

## Bones Get in Her Eyes

After undergoing untested cosmetic surgery that uses stem cells to rejuvenate skin, a woman grew bone fragments in the flesh around one of her eyes.

Dec 20, 2012  
DAN COSSINS



WIKIMEDIA, 8THSTAR

A Los Angeles woman who opted for a face-lift procedure involving adult stem cells ended up with fragments of bone embedded around her right eye, which made strange clicking noises and caused considerable pain. Reported this week in *Scientific American*, the case highlights the dangers of the untested stem cell-based cosmetic procedures that are becoming increasingly common in clinics around the United States.

The woman underwent the \$20,000 surgery at a clinic in Beverley Hills in 2009. Surgeons isolated mesenchymal stem cells from her abdominal fat—cells that can become bone, cartilage, and fat, among other types of tissue—before injecting them into the skin around her eyes. The plan was that the stem cells would rejuvenate the skin by transforming into new skin tissue and releasing chemicals that stimulate other skin cells to proliferate.

But the surgeons also injected dermal filler, commonly used to reduce wrinkles. These fillers are made up largely of calcium hydroxylapatite, a mineral used by cell biologists to coax mesenchymal stem cells to become bone. This interaction likely resulted in the development of little pieces of bone in flesh around the woman's eyes, the surgeon who three months later removed the fragments told *Scientific American*.

<https://www.the-scientist.com/the-nutshell/bones-get-in-her-eyes-40018>

## Notorious stem cell therapy centre closes in Germany

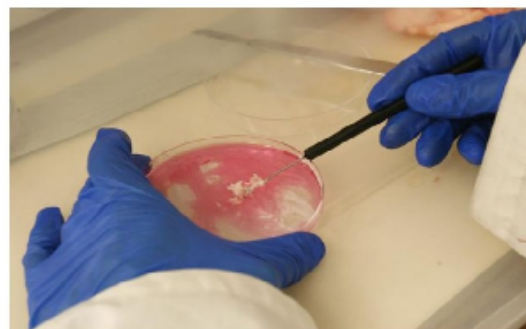
09 May 2011 | 14:05 BST | Posted by [alison abbott](#) | Category: [Biology & Biotechnology](#), [Health and medicine](#)

The elaborate webpage of one of the world's most notorious stem cell-therapy clinics – where an 18-month old boy died, and a ten-year old boy nearly died, under treatment last year – shrunk dramatically last week. Now there is just a single, short – and somewhat disingenuous – [page](#). 'Due to a new development in German law, stem cell therapy is currently not possible to perform at the XCell-Center', the page says. 'Regretfully for this reason, we must cancel your appointment until further notice.'

The centre, which has units in Düsseldorf and Cologne, opened in 2007. It offered treatments involving manipulating stem cells derived from bone marrow and injecting them into the brain, spinal cord or other body parts of patients. German stem cell scientists were quick to criticise its brazen claims that the transplanted stem cells could even help heal devastating neurological diseases such as multiple sclerosis or the consequence of stroke.

Despite their [expressions of concern](#) and numerous exposés in the media describing some of the therapies to be at best useless and at worst dangerous, the centre continued to operate, attracting thousands of patients each year. Treatments cost up to €26,000.

The problem became apparent when the European Union attempted to control innovative new therapies based on biotechnological or tissue engineering – including cell-based therapies – in a 2007 regulation which introduces an EU-wide licence recommended by the European Medicines Agency. In Germany, hospital doctors had been allowed to use such therapies without a specific license on an experimental basis on individual patients.



[http://blogs.nature.com/news/2011/05/notorious\\_stem\\_cell\\_therapy\\_ce\\_1.html](http://blogs.nature.com/news/2011/05/notorious_stem_cell_therapy_ce_1.html)

## Bacterial infections after use of stem cell products – January 28, 2019

CDC is investigating bacterial infections in patients who have received stem cell products from the [REDACTED] (distributed by [REDACTED]). Most of these patients developed symptoms such as pain, swelling, or chills within a few days of receiving the stem cell products. [REDACTED] recalled these products on September 28, 2018.

A Food and Drug Administration (FDA) inspection of [REDACTED], the company that processed these products (which is not related to the biotechnology firm [REDACTED]), found problems with the manufacturing process. FDA also found that the facility did not determine if donors of the umbilical cord blood used to make these products were eligible by appropriately screening them for diseases such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B, and hepatitis C.

**CDC is not currently aware of any HIV, hepatitis B, or hepatitis C infections linked to the [REDACTED] [REDACTED] products, and transmission risk is very low. However, as a precaution, we recommend that patients talk to their healthcare provider about getting tested for HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus.** There are treatment options for patients who undergo testing and test positive for any of these three infections. Patients should discuss with their healthcare provider if they should be evaluated for bacterial infection or communicable diseases other than HIV, hepatitis B virus, or hepatitis C virus.

<https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/stem-cell-products.html>

## Seven researchers responsible for scientific misconduct in Macchiarini case

🕒 *Published 2018-06-25 13:44. Updated 2018-06-29 13:06*

🇸🇪 [Denna sida på svenska](#)

On 25 June, the President of Karolinska Institutet made the decision to find seven researchers responsible for scientific misconduct in research. The case concerns six articles published in the scientific journals *The Lancet*, *Biomaterials*, *The Journal of Biomedical Materials Research* and *Thoracic Surgery Clinics*. Paolo Macchiarini is one of the main authors of the articles.

The research reported in the articles relates to the transplantation of synthetic tracheal prostheses and describes the clinical course of treatment of three patients who were transplanted at Karolinska University Hospital 2011–2013. According to the President's decision, an additional 31 authors are blameworthy for their contributions to the articles, however not responsible for scientific misconduct. Another five authors are cleared of blame and of responsibility for scientific misconduct. Karolinska Institutet is requesting that the six articles be retracted without undue delay.

<https://ki.se/en/news/seven-researchers-responsible-for-scientific-misconduct-in-macchiarini-case>

## Nezařazené a hraniční produkty

- 👁 Transplantace stolice
- 👁 Mateřské mléko
- 👁 PRP (platelet rich plasma)
- 👁 Autologní tuková tkáň
- 👁 Buňky separované z tkáně enzymatickou digescí (keratinocyty, hepatocyty)
- 👁 Autologní oční sérové kapky
- 👁 Demineralizovaná kost v kombinaci se syntetickými materiály
- 👁 Decelularizovaná dermis
- 👁 Decelularizované srdeční chlopně

## 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

## 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 roce 2020 → 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)

## 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 jedná-li se o 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	2018	7

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 2018 bylo centralizovaně registrováno pouze 9 LPMT:

- ~~Chondro~~**ChondroCelect** ... tkáň. inženýrství pro defekty chrupavky
- ~~MACI~~ ... kombinovaný přípravek (tzn. s integrovaným zdravotnickým prostředkem) tkáň. inženýrství pro defekty chrupavky
- ~~Glybera~~ ... genová terapie k léčbě deficience 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 haploidních hematopoetických kmenových buněk
- **Strimvelis** ... genová terapie, závažný kombinovaný imunodeficit způsobený deficitem adenosindeaminázy (ADA-SCID)
- **Spherox**, ... tkáňové inženýrství, defekty chrupavky
- **Alofisel** ... tkáňové inženýrství, léčba komplexní perianální píštěle u Crohnovy n.
- **Kymriah** ... genová terapie, CAR-T (chimerický antigenní receptor), léčba B-ALL (do 25 let) a DLBCL
- **Yescarta** ... genová terapie, CAR-T (chimerický antigenní receptor), léčba DLBCL a PMBCL

- 👁️ **Zdravotnický prostředek:** diagnostický nebo léčebný účel, kterého nedosahuje farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem; **nesmí obsahovat tkáň nebo buňky lidského původu** (§ 2, odst. 3 zákona č. 268/2014 Sb., výjimka - § 2 odst. 2 písm. f), je integrální součástí LP z krve nebo lidské plazmy)
- 👁️ **Léčivý přípravek:** diagnostický, léčebný nebo preventivní účel, prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku
- 👁️ **Léčivý přípravek tkáňového inženýrství** (nařízení 1394/2007 ES): obsahuje upravené buňky nebo tkáň (tj. podstatně manipulované nebo použité k jiné než základní funkci) a slouží k obnově, opravě nebo nahrazení lidských tkání
- 👁️ **LTB k použití u člověka:** použití ke stejnému základnímu účelu bez podstatné manipulace (zákon o LTB se nevztahuje na odběr a použití u téhož člověka v rámci jednoho chirurgického zákroku, **avšak nesmí být mezikrok zpracování**)
- 👁️ **Kosmetické přípravky:** určené pro styk s vnějšími částmi lidského těla (ne určená k požití, vdechování, injekční aplikaci nebo k implantaci do lidského těla); kosmetický přípravek **nesmí obsahovat buňky, tkáň a produkty lidského původu** (příloha č. 2 k vyhlášce č. 26/2001 Sb.)



## Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)