

Лекарствени продукти за модерни терапии: характеристики и регулаторни изисквания

Проф. Метода Липник-Стангелѝ¹, д-р Любина Тодорова², доц. Димитър Масларов³,
чл.-кор. проф. Мила Власковска⁴

¹Медицински университет, Медицински факултет, Любляна, Словения

²Изпълнителна агенция по лекарствата, София

³И МБАЛ, София

⁴Медицински университет, Медицински факултет, София

Резюме

Лекарствените продукти за модерна терапия (както са определени от Регламент 1394) (ATMPs) са сравнително нова група и се класифицират на: 1) лекарствени продукти за генна терапия; 2) лекарствени продукти за соматично-клетъчна терапия и 3) продукти на тъканно инженерство.

В настоящото ревю ще бъде обърнато внимание и на комбинираните продукти за модерни терапии (с медицински изделия), регулаторните процедури и изискванията към документацията за разрешаване за употреба и т.нар. болнични изключения. Първите ATMP продукти, разрешени в ЕС, са ChondroCelect и Glybera (alipogene tiparvovec)

Ключови думи: Лекарствените продукти за модерна терапия (ЛПМТ)

Advanced Therapy Medicinal Products: Current Issues And EU Regulation

Metoda Lipnik-Stangelj¹, Lyubina Todorova², Dimitar Maslarov³, Mila Vlaskovska⁴

¹Medical University of Ljubljana, Medical Faculty, Ljubljana, Slovenia

²Bulgarian Drug Agency, Sofia, Bulgaria

³First MHAT Sofia, Bulgaria

⁴Medical University of Sofia, Medical Faculty, Sofia, Bulgaria

Abstract

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are rather new group, which is classified according to Article 2(1) of Regulation (EC) No. 1394/2007 and includes: 1) a gene therapy medicinal products; 2) a somatic cell therapy medicinal products and 3) a tissue engineered products.

In the present paper attention will be stressed also on Combined ATMPs, Marketing Authorisation procedures and requirements for documentation of ATMPs and Hospital exemptions. The first authorized ATMP products in EC are ChondroCelect and Glybera (alipogene tiparvovec).

Key words: Advanced therapy medicinal products (ATMPs)

Въведение

Научният прогрес в клетъчната и молекулярната биология през последните години доведе до разработването на нови (модерни или високотехнологични) терапии, като генната терапия, терапията със соматични клетки и тъканното инженерство^{1, 2}. Тази зараждаща се област от биомедицината дава надежди за нови терапевтични възможности за заболявания, за които понастоящем са налице ограничени или никакви възможности за ефективно лечение. Поради това лекарствените продукти за модерна терапия (както са определени от Регламент 1394) (ATMPs) са обект на значителен интерес.

ATMP са обект на същите регулаторни принципи, както и останалите видове биотехнологични лекар-

ствени продукти. Все пак техническите изисквания и особено типът и количеството на изискваните данни за качеството, предклиничните и клиничните проучвания, необходими да докажат техните качества, безопасност и ефикасност, са много специфични. Това е причината да бъде изготвен и утвърден (ЕС) № 1394/2007, който представлява консолидирана регулаторна рамка за тези иновативни лекарства, даваща определение за ATMP като лекарствени продукти за генна и клетъчна терапия, както и лекарствени продукти, които са резултат от методите на тъканното инженерство. Регламентът¹ осигурява известни предимства (облекчения) за компаниите, които разработват ATMP, включващи:

- ✦ Даване на научни препоръки;
- ✦ Научни препоръки за класификацията на АТМР;
- ✦ Оценка и сертифициране на качеството и неклиничните данни.

Законодателството в тази област на лекарствените продукти определя централна роля на Комитета за модерни терапии (Committee for Advanced Therapies – CAT) към Европейската агенция по лекарствата (ЕМА). CAT е независим, мултидисциплинарен научен комитет от експерти, представители на всички страни членки на Европейския съюз и на страните от европейската икономическа зона, както и представители на пациентските организации и организациите на лекарите, работещи в тази област на медицината. CAT събира експерти от ЕС със специфични познания, които оценяват данните за качеството, безопасността и ефикасността на АТМР съобразно стандартите, определени от регулаторните органи и научните разработки в областта.

CAT е ангажиран с разработването на ръководства (указания) и с първоначалната оценка на заявленията за разрешение за употреба на АТМР за Комитета на лекарствени продукти в хуманната медицина (СНМР) към ЕМА. Освен това CAT работи и по две други процедури: класификация и сертифициране, които се коментират по-долу.

Правно основание за класификация на АТМР

Съобразно чл. 2(1)(а) от Регламент (ЕС) № 1394/2007, АТМР е който и да е от следните лекарствени продукти за употреба при хора:

- ✦ Лекарствен продукт за генна терапия, дефиниран в част IV от Приложение I на Директива 2001/83/ЕС (допълнена);
 - ✦ Лекарствен продукт за соматично-клетъчна терапия, дефиниран от част IV на Приложение I на Директива 2001/83/ЕС (допълнена);
 - ✦ Продукт на тъканното инженерство, дефиниран от чл. 2(1)(б) от Регламент (ЕС) № 1394/2007.
- Определенията на АТМР, дадени от европейското законодателство, са дадени по-долу.

Определения на лекарствени продукти за модерна терапия

Лекарствен продукт за генна терапия означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

- ✦ съдържа активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана или прилагана на хора с цел регулиране, поправка, заместване, добавяне или изтриване на генна секвенция;

- ✦ неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенция на рекомбинантна нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генетичната експресия на тази секвенция.

Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксините срещу инфекциозни заболявания.

Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки

Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

- ✦ съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществени манипулации, така че в тях са променени биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства, релевантни за предвиденото клинично приложение, или се състои от клетки или тъкани, които в реципиента и в донора не са предназначени да бъдат използвани за същата(ите) основна(и) функция(и);
- ✦ представя се като притежаващ свойства за лечение, предотвратяване или диагностициране на заболяване или се използва или прилага на хора с такава цел чрез фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на неговите клетки или тъкани.

За целите на първата точка манипулациите, изброени по-специално в Приложение I към Регламент (ЕО) № 1394/2007, не се считат за съществени манипулации.

Продукт, получен чрез тъканно инженерство

Продуктите на тъканното инженерство са със следните характеристики:

- ✦ съдържа или се състои от клетки или тъкани, получени чрез клетъчно или тъканно инженерство;
- ✦ представя се като продукт, притежаващ свойства да възстановява, коригира или заменя човешка тъкан, или който се използва или прилага с такава цел.
- ✦ за „получени чрез клетъчно или тъканно инженерство“ се считат клетки и тъкани, които отговарят най-малко на едно от следните условия: клетките или тъканите са били подложени на съществена манипулация, така че да бъдат постигнати биологичните характеристики, физиологичните функции или структурните качества, относими към планираното регенериране, корекция или замяна. По-специално, не се считат за съществени манипулациите, изброени в Приложение I;
- ✦ клетките или тъканите не са предназначени за изпълнението на същата основна функция или

функции при реципиента, както при донора.

За целите на трета точка манипулациите, изброени по-специално в Приложение I към Регламент (ЕО) № 1394/2007, не трябва да се считат за съществени манипулации.

Някои специфични АТМР може да съдържат различни компоненти и/или да попаднат в различни определения на АТМР, които предполагат:

- ✦ АТМР, съдържащи автоложни и алогенни клетки или тъкани, трябва да се разглеждат като такива за алогенна употреба;

- ✦ Продукт, който може да се определи както за продукт на тъканното инженерство, така и за такъв за соматично-клетъчна терапия, трябва да се разглежда като лекарствен продукт на тъканното инженерство;

- ✦ Продукт, който отговаря на определението за соматично-клетъчна терапия или на продукт на тъканното инженерство и генната терапия, трябва да се разглежда като лекарствен продукт за генна терапия.

Комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия

Жизнеспособни клетки или тъкани често се използват в комбинация с медицински изделия. Когато те представляват интегрална част от продукта, това се категоризира като комбиниран АТМР. Комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия също са обект на регулация от Регламент 1394/2007 и се оценяват от САТ. В допълнение медицинското изделие трябва да отговаря на съществените изисквания на директивата за медицинските изделия^{8,9}. За по-голяма яснота на комплексните лекарствени продукти са необходими по-прецизни правни определения.

Съобразно чл. 2(1)(d) от Регламент (ЕС) № 1394/2007 комбиниран АТМР означава АТМР, който отговаря на следните условия:

- ✦ той трябва да включва като неразделна част от продукта едно или повече медицински изделия по смисъла на член 1, параграф 2, буква а) от Директива 93/42/ЕИО или едно или повече активни имплантируеми медицински изделия по смисъла на член 1, параграф 2, буква в) от Директива 90/385/ЕИО;

- ✦ клетъчната или тъканната му част трябва да съдържа жизнеспособни клетки или тъкани; или клетъчната или тъканната му част, съдържаща нежизнеспособни клетки или тъкани, трябва да може да упражнява върху човешкото тяло действие, което може да се счита за основно спрямо действието на посочените изделия.

Когато един лекарствен продукт съдържа жизнеспособни клетки или тъкани, фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на тези клетки или тъкани трябва да се разглежда като основен механизъм на действие на продукта.

Процедура по сертифициране на АТМР

Съгласно сега действащото фармацевтично законодателство лекарствените продукти, класифицирани като АТМР, попадат в обхвата на Директива 2001/83/ЕС и трябва да бъдат разрешени за употреба по централизирана европейска процедура. При тази процедура Европейската комисия издава централизирано, общо европейско разрешение за употреба, след оценка на документацията, извършена от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА).

При подаване на документация за разрешение за употреба на АТМР, както и за всички останали лекарствени продукти, е необходимо заявителят да докаже, че продуктът се произвежда в съответствие с предварително дефинирани критерии за качество, че е безопасен и ефикасен за пациентите. За тази цел и в съответствие с Регламента САТ предоставя на СМР всички научнообосновани оценки на лекарствения продукт за модерна терапия, които са необходими за изготвяне на научно мнение.

Чл. 28 от Регламента за лекарствените продукти за модерна терапия определя условията за изключения от централизираната процедура за разрешение за употреба на АТМР, които се изготвят за конкретен случай и се използват в същата страна членка, в болница и на изключителната професионална отговорност на предписващия го лекар като „болнични изключения“ (hospital exemption – HE). Държавите членки трябва да въведат обществените изисквания за HE като определят изисквания на национално ниво, които да са в съответствие с постиженията на науката и регулацията.

Възможности и примери

Продукти за генна терапия

За първи път те са коментирани и се регулират през 2001 г. От тогава до сега в разработването им са навлезли широк спектър нови вектори и са разработени и се провеждат клинични изпитвания, включващи пациенти с различни заболявания. Към конвенционално използваните вектори, като AAV, адено-, ретро- и лентивирусни вектори, се добавя апаратура, разработени са и нови вирусни вектори като EBV, *Samlaki*, *Sendai* и VSV. Някои вектори, използвани в проучване на нови терапевтични възможности, са получени от бактерии и бактериофаги.

Като пример за предизвикателствата и възмож-

ностите на този вид терапия бихме искали да посочим рекомбинантните агено-асоциирани вирусни (гAAV) вектори: получени от едновърижен ДНК вирус от рода *dependovirus*, сем. *Parvoviridae*. Част от заболяванията, за които се предполага, че могат да бъдат обект на лечение с продукти, базирани на гAAV, са хемофилия В, муковисцидоза, болестта на Паркинсон, ревматоиден артрит и др. Много изследователи считат, че гAAV, експресиращи хетероложни антигенни секвенции, могат да променят хуморалния и клетъчен имунен отговор.

Лекарствени продукти на основата на стволови клетки

Използват се всички видове стволови клетки: ембрионални и получени от възрастни; хемопоетични прогениторни, мезенхимни и тъканно специфични прогениторни клетки с по-ограничени възможности за диференциация. Предполага се възможността за разработване на продукти от индуцирани плурипотентни стволови клетки, които се репрограмират, с идеята да реактивират капацитета си за самообновяване.

Лекарствени продукти от соматични клетки (соматично-клетъчна терапия)

Хетерогенна група лекарствени продукти по отношение на произхода и типа на използваните клетки, както и на възможности за комбинирането им с медицински изделия. В различните продукти соматичните клетки биха могли да се използват самостоятелно, в комбинация с биологично активни молекули, други химични субстанции или с медицински изделия. Важно е да се знае, че те трябва да съдържат жизнеспособни човешки клетки (автоложни или алогенни), които са били обект на производствен процес (съществена преработка) и/или са генно модифицирани.

Трябва да се отбележи, че изискванията към документацията на АТМР са изключително високи и предполагат детайлно описание на всички процеси. При вземане на клетки и/или тъкани от човешки произход това трябва да става в съответствие с разпоредбите на директивите за клетки и тъкани, респ. с Директивата за кръвта и кръвните съставки (2002/91). При вземането, съхранението, изследването и преработването на клетките и тъканите с цел използването им като изходни суровини и материали за получаването на АТМР трябва да се спазват правилата на асептиката, да се осигурят възможности за проследяването им (дарител-реципиент и обратно), както и посредством подходящи диагностични тестове да се гарантира, че те са получени от дарители без риск от трансмисивни инфекции. В случай че клетките или тъканите не са съществено преработени и не са с хетеролож-

на употреба, напълно възможно е полученият краен продукт да бъде класифициран просто като лекарствен продукт или дори да не се касае за лекарство по смисъла на директива 2001/83/ЕС. Списъкът с процедурите, които не се считат за съществена преработка, е даден в Приложение I към Регламент 1394/2007 и включва рязане, смилане, центрофузиране, потапяне в антибиотичен или антимикробен разтвор, криоконсервиране и др.

Ксеногенни продукти за модерна терапия

Ксеногенните продукти за модерна терапия на настоящия етап са на ниво ранни разработки и проучвания.

Продукти на тъканното инженерство

Продуктите на тъканното инженерство са иновативни и сложни лекарствени продукти, които са предназначени за регенерация, възстановяване или заместване на човешка тъкан. Както и при всички останали лекарствени продукти, и при тях се очаква да бъде доказано постоянство на производството и съответствие с предварително дефинирано качество, безопасност и ефикасност. Специфични особености на тези продукти обаче са функционалната активност на тъканта и структурните аспекти на регенерираната, възстановена или заместена тъкан. Това е от значение при определяне на клиничните крайни точки на етапа на разработване на продукта.

Всяка една от тези обширни групи лекарствени продукти има специфични особености и изисквания към документацията, които са описани в указанията на САТ към Европейската агенция по лекарствата и са публикувани на интернет сайта на агенцията.

Каква е ситуацията в България

Темата за т.нар. модерни, иновативни или високотехнологични лекарствени продукти е колкото позната и широко обсъждана, толкова и непозната от регулаторна гледна точка. Множество от водещите болници в България и вероятно всички медицински университети имат разработки в някои от областите на терапията на редки или тежки и нелечими заболявания. Доскоро този тип терапия се наричаше с обобщаващото понятие трансплантация (била тя автоложна или алогенна, дори хетероложна), като не се коментираше дали клетките, или тъканите са подложени на някаква преработка, как са формулирани, има ли добавени помощни или други активни вещества, дали приложението им е съобразно техните естествени функции и микрообкръжение или се използват с различна цел и на тях се възлагат различни (неприсъщи им) функции.

Трябва да се отбележи, че част от тези законови изисквания са включени в националното законода-

телство (ЗЛПХМ и Наредба № 27 на МЗ), но с изтичане на гратисния период за национални разрешения за употреба тези изисквания стават неприложими в национални условия.

Лекарствени продукти за модерна терапия, получили разрешение за употреба по централизирана процедура с решение на Европейската комисия

ChondroCelect е първият разрешен за употреба лекарствен продукт за модерна терапия на територията на ЕС. Съдържа охарактеризирани жизнеспособни автоложни хрущялни клетки, отгледани *ex vivo*, експресиращи специфични маркерни протеини, и е предназначен за възстановяване на единични симптоматични хрущялни дефекти на коляната става (степен III или IV според Международното сдружение за възстановяване на хрущяла – ICRS) при възрастни. Възможно е да има съпътстващи безсимптомни хрущялни лезии (степен I или II според ICRS). Представлява суспензия от човешки хондроцити, която се прилага чрез имплантиране по време на оперативна интервенция.

Поради липса на достатъчно опит с продукта, по време на разрешаването му за употреба беше взето решение да се наложат определени условия на притежателя на разрешението за употреба, с цел да се гарантира безопасността на продукта при приложението му на пациентите. Разработени са и обучителни материали за хирурзите, които ще го прилагат, за другите медицински специалисти, както и информирано съгласие за пациентите. Продуктът е предназначен единствено за употреба в болнични заведения в условията на стационарно лечение¹².

Glybera (alipogene tiparvovec) е стерилан инжекционен разтвор в еднородови флакони. Определен като лекарствен продукт за генна терапия, предназначен за лечение на пациенти с наследствен дефицит на липопротеинлипазата, с тежки или множествени пристъпи на панкреатит. Липопротеинлипазният дефицит е тежко автозомно рецесивно наследствено заболяване, дължащо се на хомозиготна или комплексна хетерозиготна мутация в липопротеинлипазния ген. Продуктът е получил и статут на лекарство сирак през 2004 г. и е обект на защита на данните.

Алипоген типарвовек (Alipogene tiparvovec) съдържа генетичния вариант LPL^{S447X} на човешката липопротеинлипаза (LPL) във вектор. Векторът включва протеинова обвивка, която произлиза от адено-свързан вирусен серотип 1 (AAV1), промоторът на цитомегаловирус (CMV), посттранскрипционен регулаторен елемент на хепатитен вирус от мармот и извлечени от AAV2 инвертни терминални последователности. Алипоген типарвовек е

произведен, като се използват клетки на насекоми и рекомбинантна технология¹³.

В Комитета за модерни терапии (CAT) и Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) в момента тече оценката на други лекарствени продукти за модерна терапия. Повече информация за това може да бъде намерена на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата.

Заклучение

Известно е, че АТМР, включително случаите на болнични изключения, са мощни средства, които са иновативни по своя характер. Те трябва да се използват с повишено внимание и отговорност. Все още има нерешени въпроси: как да се осигурят еднакви терапевтични възможности за лечение на пациенти в отделните държави членки (както и такива с не толкова напреднала медицинска наука); как да се предотврати вероятността за оцетяване на една компания (лаборатория, предприятие), която провежда съответните клинични изпитвания от друга, която за същия/подобен продукт използва възможността, давана от „болничните изключения“ и др.

Не на последно място, не трябва да забравяме, че като регулатори ние регулираме от името на пациента. Този аспект трябва да бъде винаги в центъра на вниманието, когато се обмисля как да се прилагат изискванията за АТМР от законодателството.

Литература

1. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. – *Official J Eur Union*, 10.12.2007, L324/121–L324/137.
2. European Medicines Agency Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010, 7 December 2012.
3. The Committee for Advanced Therapies (CAT) and the CAT Scientific Secretariat. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. – *Nature Reviews*, 2010, 9, 195–201.
4. The European Parliament and the Council of the European Union. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. – *Official J Europ Union*, 15.9.2009, L242/3–L242/12.
5. European Medicines Agency. Guideline on safety and efficacy follow-up – risk management of advanced therapy medicinal products EMEA/149995/2008. EMA website [online] <<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/advancedtherapies/14999508enfin.pdf>> (2008).
6. European Medicines Agency. Guideline on human cell-based medicinal products EMEA/CHMP/410869/2006. EMA web site [online] <<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/cpwp/41086906enfin.pdf>> (2008).

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.