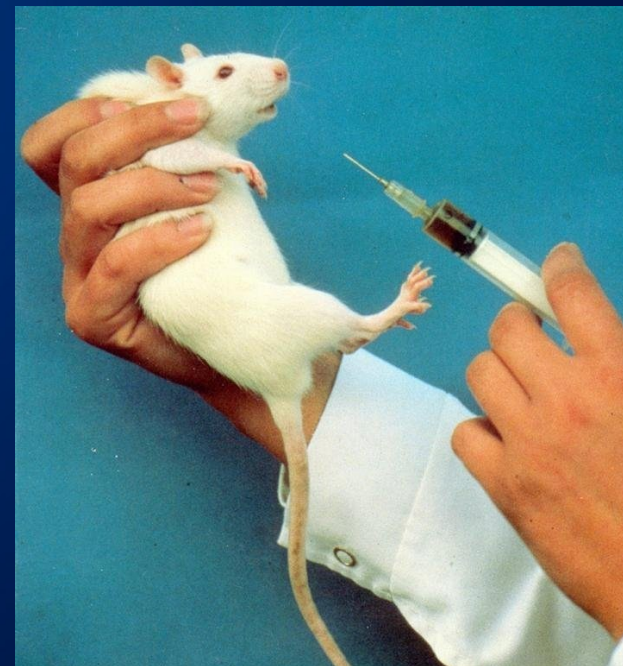


PREKLINICKÁ DATA PRO LPMT

Mgr. Linda GROHISOVÁ

Seminář LPMT

Praha, 1. 10. 2013



Co nás čeká?

- Co to jsou LP pro moderní terapie?
- Legislativa
- Doporučení pro LPMT
 - z pohledu preklinického testování
- Dotazy



Co to jsou LPMT?

Definice moderních terapií (advanced therapies)

- Advanced therapies - gene therapy, somatic cell therapy and human tissue engineering - are new approaches of modern medicine that are expected to result in revolutionary treatments to a number of diseases and injuries.
- <http://www.euractiv.com/en/health/advanced-therapies/article-117507>

Stránky EMA týkající se moderních terapií v sekci:

- Regulatory – Human Medicines
- Special Topics

Stránky Evropské komise týkající se moderních terapií:

- http://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/index_en.htm

Legislativa – Nařízení 2007/1394/EC

- ☞ 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

(platný od 30. 12. 2008 – zveřejněno v *Official Journal L 324, 10/12/2007 p. 121 - 137*)

- ☞ „However, **technical requirements**, in particular the type and amount of quality, **preclinical** and clinical data necessary to demonstrate the quality, safety and efficacy of the product, **may be highly specific.**“

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev1.htm#reg1394_2007

Legislativa – Směrnice 2009/120/EC

- 👁 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

- 👁 doplněk Annexu I ke Směrnici 2001/83/EC – nová část IV
 - aktualizované definice LP genové a buněčné terapie, LP tkáňového inženýrství a LP moderní terapie, které obsahují zdravotnické prostředky
 - specifické požadavky na Modul 4 pro LP genové a buněčné terapie a LP tkáňového inženýrství

Evropská doporučení – buněčná terapie a tkáňové inženýrství

- 👁 CHMP/410869/2006
 - Guideline on human cell-based medicinal products
- 👁 CAT/571134/09
 - Reflection paper on stem cell-based medicinal products
- 👁 CHMP/CPWP/83508/09
 - Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products

- 👁 CAT/CPWP/686637/2011
 - Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products

- 👁 CHMP/BWP/271475/06
 - Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer
- 👁 CAT/CPWP/568181/2009
 - Reflection paper on *in-vitro* cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee

CHMP/410869/2006

Guideline on human cell-based medicinal products

- 👁 běžné preklinické a toxikologické studie nejsou vhodné pro léčivé přípravky pro buněčnou terapii
 - seznam preklinických testů a studií

- 👁 preklinické studie s CBMP by měly poskytnout:
 - informace o bezpečném dávkování v průběhu klinických studií,
 - informace o době podávání a době potřebné pro sledování výskytu případných nežádoucích účinků,
 - či identifikovat cílové orgány

CHMP/410869/2006

pokračování

-  preklinické hodnocení – farmakologie a toxikologie
 - primární a sekundární farmakologie (tj. přímý účinek a další, vedlejší účinky).
 - studie bezpečnosti (Safety pharmacology studies)
 - farmakokinetické studie – běžné ADME studie nejsou zcela relevantní
 - interakce
 - toxicita po jednorázovém a opakovaném podání
 - studie lokální tolerance či tkáňová kompatibilita a tolerance
 - ostatní studie toxicity

CAT/571134/2009

Reflection paper on stem cell-based medicinal products

- 🌀 definice jednotlivých druhů kmenových buněk
- 🌀 preklinické požadavky – je doporučován detailnější přístup v porovnání s LP pro buněčnou terapii
 - Zvířecí modely
 - Biodistribuce u zvířat
 - Tumorigenicita
 - Diferenciace *in vivo*
 - Imunitní reakce a přežití buněk

CHMP/CPWP/83508/09

Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products

xenogenetická buněčná terapie

- použití životaschopných zvířecích somatických buněčných preparátů
- hlavním cílem terapie je rekonstituce funkcí buněk, tkání či orgánů

peklinické požadavky

- relevantní zvířecí model
- způsob podání a dávka by měly odpovídat klinickému použití
- toxikologické studie záleží na druhu produktu – studie imunotoxicity

Evropská doporučení – genová terapie

- 🌀 CPMP/BWP/3088/99
 - Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products
- 🌀 EMEA/273974/05
 - Non-Clinical testing for Inadvertent Germline transmission of Gene Transfer Vectors (Annex to CPMP/BWP/3088/99)
- 🌀 CHMP/GTWP/671639/2008
 - Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells
- 🌀 CHMP/GTWP/125459/06
 - Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products
- 🌀 CHMP/GTWP/125491/06
 - Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products
- 🌀 CHMP/ICH/449035/09
 - ICH Considerations General Principles to Address Virus and Vector Shedding
- 🌀 CHMP/GTWP/587488/07
 - Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors
- 🌀 CHMP/GTWP/607698/08
 - ICH Considerations - Oncolytic Viruses

CPMP/BWP/3088/99

Note for guidance on quality, preclinical and clinical aspects of GTMP

preklinické testování jednotlivých druhů léčivých přípravků pro genovou terapii

- v roce 2009 připraven Concept paper na revizi tohoto doporučení
 - CHMP/GTWP/234523/09 Concept paper on the Revision of the note for guidance on the quality, pre-clinical and clinical aspects of GTMP
- revize by měla reflektovat nejnovější legislativu
 - Regulation (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products
 - Directive 2009/120/EC amending of the Annex I Part IV of Directive 2001/83/EC

EMA/273974/2005

Guideline on NC testing for inadvertent germline transmission of GTV

- 👁 preklinické testování nevratného přenosu na pohlavní buňky potřebném pro klinický vývoj léčivého přípravku pro genovou terapii
- 👁 téma již zmíněno v doporučení pro GTMP – toto doporučení obsahuje přehledné schéma testovacího postupu

CAT/GTWP/671639/2008

Guideline on quality, NC and clinical aspects of MPcontaining GMC

preklinické testování

- farmakologický účinek a klinicky relevantní farmakologický a toxikologický účinek
- stanovení dávky, dávkovacího režimu a způsobu podání
- PD – vliv genetické modifikace, integrita vektoru v buňce, interakce s okolní tkání
- PK – exprese, distribuce a persistence, *in vivo* chování GMC (porovnání s non-GMC)
- TOX – vliv na buněčné změny, imunologické reakce

CHMP/GTWP/125459/2006

Guideline on the NC studies required before first clinical use of GTMP

- 👁 návod jak postupovat při preklinickém testování léčivých přípravků genové terapie
 - seznam nezbytných preklinických testů, které musejí být provedeny před prvním použitím tohoto přípravku u člověka
- 👁 v preklinické dokumentaci zdůvodnit vhodnost použitého zvířecího druhu
- 👁 rozsah preklinického hodnocení a testování se upravuje podle toho, o jaký typ produktu genové terapie se jedná

CHMP/GTWP/125459/2006

pokračování

 preklinické studie by se měly zaměřit na:

- farmakodynamický “proof of concept” na preklinických modelech
- bio-distribuci léčivých přípravků genové terapie
- doložení bezpečné počáteční dávky a plán následného zvyšování dávky pro potřeby klinického hodnocení léčivého přípravku
- identifikaci potenciálních cílových orgánů na které přípravek působí toxicky a které jsou v dané terapii biologicky aktivní
- identifikaci příznaků a stavů, které bude nutné sledovat v klinickém hodnocení

CHMP/GTWP/125491/2006

Guideline on scientific requirements for the ERA of GTMP

- 👁 přípravky genové terapie, které obsahují GMO produkty
- 👁 hodnocení ERA je založeno na následujících klíčových principech:
 - Krok 1. Identifikace charakteristik, které mohou způsobovat nežádoucí účinky
 - Krok 2. Zhodnocení potencionálních souvislostí a závislostí jednotlivých nežádoucích účinků, pokud se nějaké objeví
 - Krok 3. Zhodnocení pravděpodobnosti výskytu jednotlivých možných nežádoucích účinků
 - Krok 4. Odhad rizika způsobeného jednotlivými charakteristikami GMO
 - Krok 5. Použití navržených postupů jak snížit riziko spojené s úmyslným uvolněním či prodejem daného přípravku s GMO
 - Krok 6. Stanovení celkového rizika, které představuje GMO pro své okolí

ICH doporučení

M3 (R2)

- Guidance on Non-clinical Safety Studies for Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

S6 (R1)

- Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals

