

CLINICAL TRIALS WITH ATMP's



Στέφανος Ταραζής

Ιατρός-Φαρμακοποιός MD,Phd

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΡΟΗΓΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

ATMP's

είναι φάρμακα για ανθρώπινη χρήση που βασίζονται σε γονίδια και κύτταρα. Αποτελούν επανάσταση και δημιουργούν νέες ευκαιρίες στη θεραπεία παθήσεων και τραυματισμών.

Τα ATMPs κατηγοριοποιούνται σε 4 ομάδες:

- 1) Φάρμακα γονιδιακής θεραπείας
- 2) Φάρμακα σωματοκυτταρικής θεραπείας
- 3) Φάρμακα προϊόντα μηχανικής ιστών
- 4) Συνδυασμένα ATMPs

:

1) Τι είναι γονιδιακή θεραπεία

Γονιδιακή Θεραπεία είναι η θεραπεία που εισάγεται **ανασυνδρασμένο DNA** στον ασθενή με σκοπό την διάγνωση, διόρθωση και αποκατάσταση των βλαβών που οδηγούν στη νόσο.



Προκλήσεις της γονιδιακής θεραπείας

- Θα φθάσει το γονίδιο στο σωστό κύτταρο;
- φθάνοντας το γονίδιο σε λάθος κύτταρο θα είναι ανεπαρκές και τι προβλήματα θα προκαλέσει στον ασθενή;
- Θα ενεργοποιηθεί το γονίδιο ακόμη και αν στοχεύσουμε το σωστό κύτταρο;
- πολλές φορές τα κύτταρα μπλοκάρουν τα γονίδια που ασκούν ασυνήθιστη δραστηριότητα.
- πώς θα αποφύγω το ανοσοποιητικό σύστημα που εναντιώνεται σε κάθε ξένο εισβολέα;
- Θα καταφέρουν οι επιστήμονες να βρουν τρόπους να ξεγελάσουν το ανοσοποιητικό μας σύστημα;



Προκλήσεις της γονιδιακής θεραπείας

- Ποιος θα είναι ο **ρόλος φορέων** (vectors) που θα πυροδοτούν την μικρότερη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος;
- **Κόστος** γονιδιακών θεραπειών και η σπανιότητα ορισμένων νόσων καθιστά πολλές φορές δύσκολη την εφαρμογή τους.

**Η αφαίρεση ή η τροποποίηση ενός γονιδίου είναι μια πολύπλοκη διαδικασία και αρκετά προηγμένη για τις υπάρχουσες συμβατικές μεθόδους γενετικής μηχανικής.
*Είναι για παράδειγμα σαν να δακτυλογραφείς, ενώ φοράς γάντια του μποξ.***

CAR T-cells

Βασική αρχή: T-λεμφοκύτταρα του ασθενή συλλέγονται και του επαναχορηγούνται αφού έχουν προηγουμένως υποστεί επεξεργασία ώστε να εκφράζουν στην κυτταρική τους μεμβράνη έναν χιμαιρικό υποδοχέα αντιγόνου (Chimeric Antigen Receptor, CAR T-cells).

Νέες τεχνολογίες γονιδιακής θεραπείας

gene editing τεχνολογία

- Εφαρμογή νέων μεθόδων στη διόρθωση γενετικού υλικού - CRISPR/Cas9 *clustered regularly interspaced short palindromic repeat* - **TALENs** *transcription Activator-like Effector Nucleases*
- που υπόσχονται πολλά στην αντιμετώπιση ασθενειών (δρεπανοκυτταρική αναιμία, μυϊκή δυστροφία Duchenne, κυστική ίνωση, καρκίνος, ψωριασική αρθρίτιδα, ηπατίτιδα Β, κ.α.).
- Με τη χρήση του εν λόγω συστήματος, η γενετική μηχανική κερδίζει την ικανότητα να «κόβει - ράβει» το γονιδίωμα κατά βούληση, διορθώνοντας κομμάτια του DNA, με ακρίβεια μόλις μια βάσης.

Crispr/Cas9



**Η Γονιδιακή θεραπεία
απαιτεί την
εξατομικευμένη
προσέγγιση -case by
case- με μεγάλο κόστος
και επίπονη , επίμονη
εργασία ώστε να
προσφέρει τα
αναμενόμενα.**

2) Τι είναι Σωματοκυτταρική Θεραπεία;

- κύτταρα ή ιστοί που έχουν υποστεί τροποποίηση, τα βιολογικά χαρακτηριστικά, οι φυσιολογικές λειτουργίες ή οι δομικές ιδιότητες έχουν αλλοιωθεί, ή περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς που δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την ίδια λειτουργία στον λήπτη με αυτή που επιτελούν στο δότη.
- παρουσιάζεται να έχει ιδιότητες ή χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ανθρώπους για την αγωγή, την πρόληψη ή τη διάγνωση νόσου χάρη στη φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση των κυττάρων ή ιστών του.



Φαρμακευτικά προϊόντα θεραπείας με σωματικά κύτταρα-προέλευση κυττάρων

- Αυτόλογα
- Αλλογονιδιακά
- Ξενογονιδιακά

Κατηγορίες στελεχιαίων κυττάρων

- ❑ **Εμβρυϊκά στελεχιαία κύτταρα (ESCs):** ολοδύναμα, πρακτικά αθάνατα και παραμένουν αδιαφοροποίητα για απεριόριστο χρόνο
- ❑ **Στελεχιαία κύτταρα ενηλίκων ιστών :** έχουν περιορισμένη ικανότητα αυτοανανέωσης-υπεύθυνα για την βασική ομοίωση ιστών
- ❑ **Στελεχιαία κύτταρα του μυελού των οστών(Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells):** ο μυελός των οστών περιέχει τόσο αιμοποιητικά στελεχιαία κύτταρα (HSCs) όσο και μεσεγχυματικά (στρωματικά) στελεχιαία κύτταρα(MSCs). Δυνατότητα διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών στελεχιαίων κυττάρων σε οστεοκύτταρα, χονδροκύτταρα, λιποκύτταρα, τενοντοκύτταρα, μυοκύτταρα και αστροκύτταρα .

Στελεχιαία κύτταρα του ομφαλοπλακουντιακού αίματος (ΟΠΑ)

Προβλήματα σωματοκυτταρικής θεραπείας

- 1) genotypic instability
- 2) tumorigenicity and phenotypic profile
- 3) nonclinical evidence (animal models)
- 4) clinical studies (pharmacodynamics-pharmacokinetics-dose finding-safety-efficacy)
- 5) pharmacovigilance

3) Τι είναι Προϊόντα μηχανικής ιστών;

-περιέχει ή αποτελείται από κύτταρα ή ιστούς μηχανικής ιστών και
-παρουσιάζεται ως προϊόν με ιδιότητες αναγέννησης, επανόρθωσης ή αντικατάστασης ανθρώπινων ιστών

-ή χρησιμοποιείται ή χορηγείται στον άνθρωπο με σκοπό την αναγέννηση, την επισκευή ή την αντικατάσταση ανθρώπινων ιστών.

Ένα προϊόν μηχανικής ιστών μπορεί να περιέχει κύτταρα ή ιστούς ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή και τα δύο.

- Τα κύτταρα ή οι ιστοί μπορεί να είναι ή να μην είναι βιώσιμοι.
- Μπορεί επίσης να περιέχει πρόσθετες ουσίες όπως κυτταρικά προϊόντα, βιομόρια, βιολικά, χημικές ουσίες, ικρίώματα ή μήτρες.

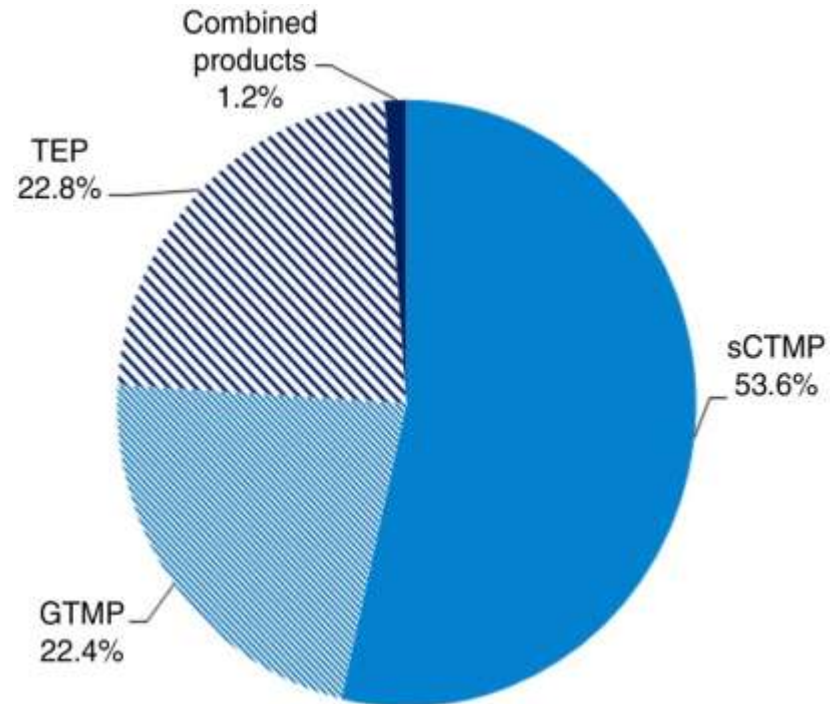
Προβλήματα Μηχανικής Ιστών

- Complexity using Human tissue implants
- Variability of cells grown
- Standardization of process
- Irreversible process
- Risk assessment in CT & commercialization
- Ethical problems

4) Τι είναι συνδυασμένο φάρμακο προηγμένων θεραπειών;

- ❑ ενσωματώνει ως συστατικό του φαρμάκου, ένα ή περισσότερα ιατροτεχνολογικά προϊόντα ή ένα ή περισσότερα ενεργά εμφυτεύσιμα ιατρικά βοηθήματα και
- ❑ το κυτταρικό ή ιστολογικό τμήμα του πρέπει να περιέχει βιώσιμα κύτταρα ή ιστούς, ή
- ❑ το μέρος του φαρμάκου που περιέχει μη βιώσιμα κύτταρα ή ιστούς πρέπει να έχει επίδραση στο ανθρώπινο σώμα η οποία να μπορεί να θεωρηθεί πρωταρχική σε σχέση με τα προαναφερόμενα προϊόντα.

ATMP classification



Πρόσβαση σε φάρμακο ATMP

Η πρόσβαση ενός ασθενούς σε ATMP φάρμακο μπορεί να γίνει με 3 τρόπους :

- Το φάρμακο να έχει άδεια κυκλοφορίας(MACI.Chondroselect)
- Να συμμετέχει ο ασθενής σε κλινική δοκιμή
- Σαν hospital exemption! (αρ 28 του καν. 1394/2007 EU)

«Τα ATMPs που παρασκευάζονται σε μη συστηματική βάση, σύμφωνα με συγκεκριμένα ποιοτικά κριτήρια και χρησιμοποιούνται στο ίδιο Κράτος Μέλος σε Νοσοκομείο, υπό την αποκλειστική επαγγελματική ευθύνη ιατρού, προκειμένου να συμμορφωθούν σε εξατομικευμένη ιατρική συνταγή επί παραγγελία προϊόντος για ένα μεμονωμένο ασθενή, **εξαιρούνται του κανονισμού.**»

Νομικό πλαίσιο για ΑΤΜΡs

- ❑ κανονισμός (ΕΚ) αριθμ. 1394/2007(αρ.17,18)
- ❑ κανονισμός (ΕΚ) αριθμ. 668/2009
- ❑ κανονισμός (ΕΚ) αριθμ. 726/2004
- ❑ οδηγία 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε και ισχύει.



Εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου GMO

Η αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου που εγκυμονεί η χρήση GMO διεξάγεται με ευθύνη του Ε.Ο.Φ σε συνεργασία όπου απαιτείται με τις κατά περίπτωση συναρμόδιες εθνικές ή Κοινοτικές αρχές.

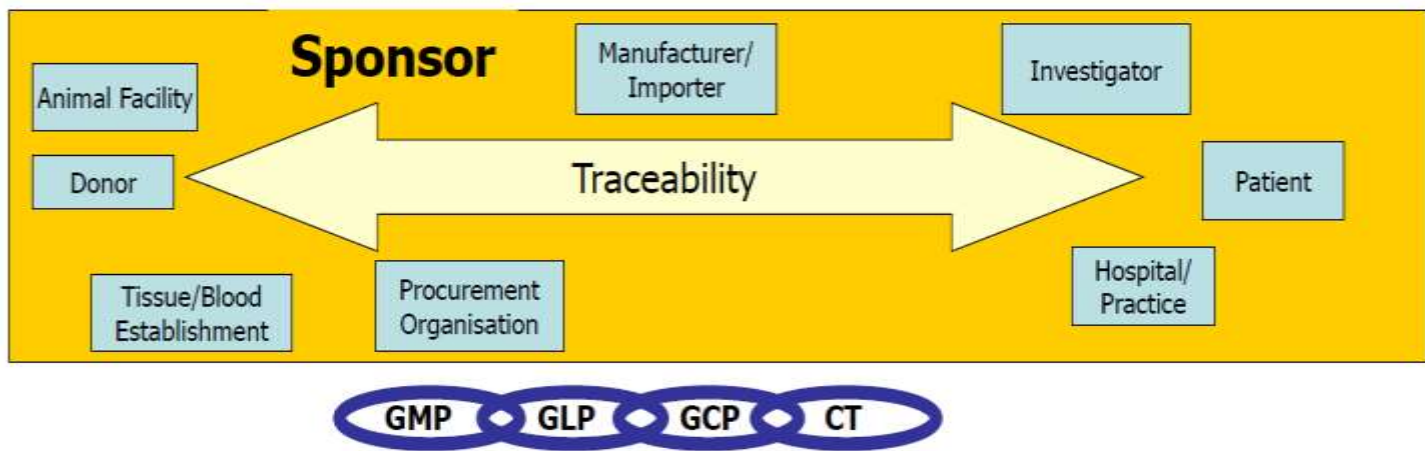
- GMO Register on Deliberate Release and Placing on the EU Market of GMOs



Product Traceability – Coding System

The ATMP Regulation (art. 15) defines a two tiered system connecting the required traceability from cell donation and procurement to the manufacturer and user

- At the tissue establishment: link between donor and donation
- At the manufacturing site: link between donation and product
- Hospital/practice: link between product and recipient
- The systems should allow full traceability **from donor to recipient through anonymous coding systems.**
- Manufacturers should establish their coding systems in a rational way, building from the coding system of the tissue establishment, and designing it to facilitate the tracing of the donation to the product and to the patient.



*«Επιστήμη χωριζόμενη αρετής ,
πανουργία ού σοφία» (Πλάτων)*

