

ATMP-valmisteiden luokittelu

- ATMP määritelmä asetuksessa 1394/2007
- Neljä eri ATMP-tyyppiä:
 1. **Geeniterapiatuotteet** (määritelmä direktiivin 2001/83 Liitteessä I, osa IV, muokattu Dir 2009/120)
 2. **Somaattiset soluterapiatuotteet** (määritelmä direktiivin 2001/83 Liitteessä I, osa IV, muokattu Dir 2009/120)
 3. **Kudosmuokkaustuotteet** (määritelmä asetuksessa 1394/2007)
 4. **Yhdistelmä-ATMP-valmisteet** (määritelmä asetuksessa 1394/2007)

Erityismääräykset:

- Jos valmiste täyttää sekä geeniterapia- että solu/kudosmuokkaustuotteen määritelmän, se luokitellaan geeniterapiatuotteeksi (**GTMP > CTMP / TEP**)
- Jos valmiste täyttää sekä kudosmuokkaustuotteen että soluterapiatuotteen määritelmät, se luokitellaan kudosmuokkaustuotteeksi (**TEP > CTMP**)

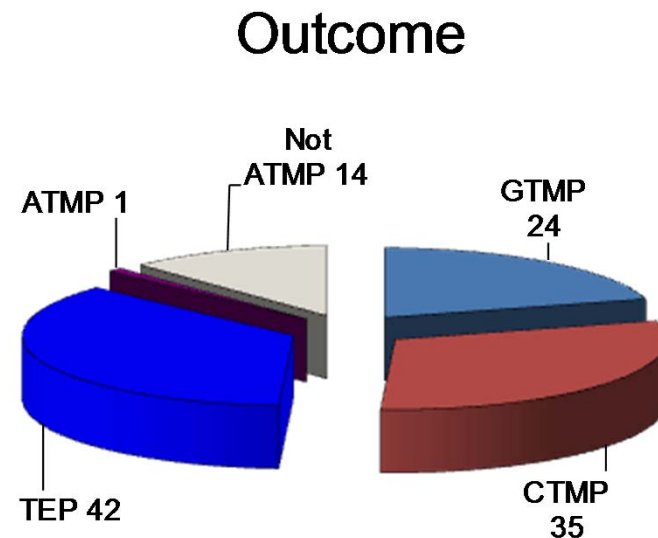
- Asetuksen 1394/2007/EC mukaan CAT (Committee for Advanced Therapies) arvioi ja antaa suosituksia siitä täyttääkö jokin solu/geenivalmiste ATMP-tuotteen määritelmän; kansallisella tasolla lääkeviranomaiset vastaavat lääkkeiden luokittelusta (Fimea, ATMP-tuotteet kansallinen valmistuslupa)
- Luokittelu tapahtuu aina hakijan aloitteesta
- CATin luokittelu on maksuton
- Ohjeet luokittelun hakemiseen löytyvät Euroopan Lääkeviraston (EMA) sivuilta (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bc)
- Luokittelut perustuvat senhetkiseen tieteelliseen tietoon ja hakijan toimittamaan dataan
- Luokittelusta erillinen ohjeisto (Reflection paper on classification of ATMPs); ohjeisto ollut päivitettävänä ja ulkoisessa konsultaatiossa; runsaasti palautetta koskien merkittävää muokkausta ja ei-homologista käyttöä

Classification procedure for ATMPs

- Scientific recommendation from CAT on the regulatory classification of their ATMP
- 60-day procedure All classification outcomes are published (summary)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500126681.pdf

- 116 procedures finalised
- Incentive to ATMP developers: early / regulatory certainty.



(Status November 2014)

Geeniterapiassa käytettävät lääkkeet (GTMP)

- ❑ sisältää vaikuttavaa ainetta, joka sisältää sellaista yhdistelmänukleiinihappoa tai koostuu sellaisesta yhdistelmänukleiinihaposta, jota käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille geenisekvenssin säätelemiseksi, korjaamiseksi, korvaamiseksi, lisäämiseksi tai poistamiseksi;
- ❑ sen terapeuttinen, profylaktinen tai diagnostinen **vaikutus liittyy suoraan** sen sisältämään yhdistelmänukleiinihapposekvenssiin tai tämän sekvenssin geneettisen ilmentymän tuotteeseen
- ❑ Geeniterapiassa käytettäviin lääkkeisiin eivät kuulu rokotteet tartuntatauteja vastaan: selvennys luokitteluohjeistoon koskien valmisteita, joilla hakijan mukaan sekä profylaktinen että sairautta hoitava (esim. viruksia poistava) vaikutus



- ✓ recombinantti lentivirusvektori, joka sisältää HIV epitooppeja
- ✓ Aiottu käyttö: HIV-rokote
- ✓ **Ei ATMP**
- ✓ 27/05/2011

- ✓ Pseudomonas aeruginosa bakteeri geneettisesti muokattu tuottamaan Merkelin solukarsinooman onkoproteiineja
- ✓ Aiottu käyttö: MCV infektion aiheuttaman Merkelin solukarsinooman hoito
- ✓ **Gene Therapy Medicinal Product**
- ✓ 12/04/2013

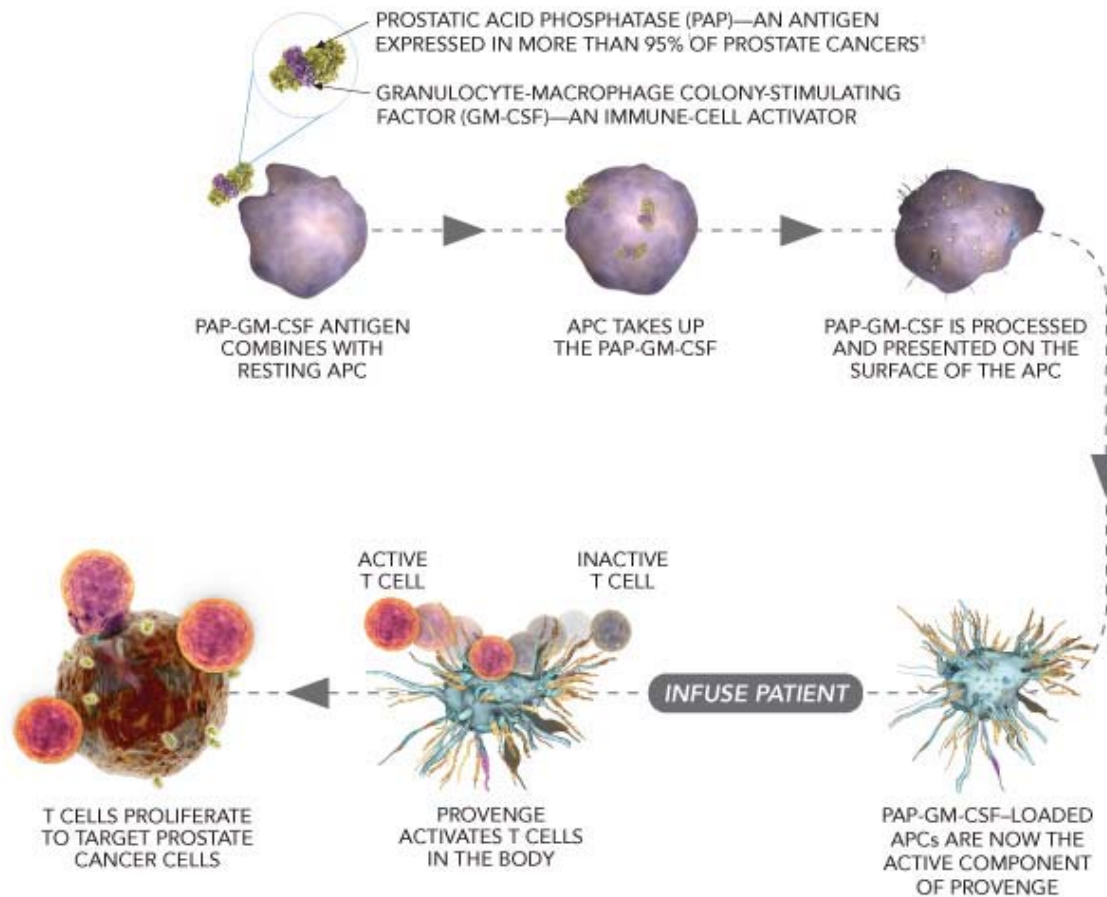
Somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet (SCTMP)

- ❑ sisältää sellaisia soluja tai kudoksia tai **koostuu** sellaisista **soluista tai kudoksista, joita on merkittävästi muokattu** siten, että aiotun kliinisen käytön kannalta tärkeitä biologisia ominaisuuksia, fysiologisia toimintoja tai rakenteellisia ominaisuuksia on muutettu, **tai koostuu** sellaisista **soluista tai kudoksista, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa;**
- ❑ on tarkoitettu tai sitä käytetään ihmisiin tai annetaan ihmisille jonkin **sairauden hoitamiseksi, ehkäisemiseksi tai diagnosoimiseksi** sen solujen tai kudosten farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen ansiosta.
- ❑ liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena

Soluja tai kudoksia on pidettävä ”muokattuina”, jos ne täyttävät vähintään yhden seuraavista edellytyksistä:

- ❑ soluja tai kudoksia on merkittävästi muokattu niin, että käsittelyllä on saavutettu aiotun uudistamisen, korjaamisen tai korvaamisen kannalta tärkeät biologiset ominaisuudet, fysiologiset toiminnot tai rakenteelliset ominaisuudet. Erityisesti liitteessä I lueteltuja käsittelyjä ei pidetä merkittävänä muokkauksena,
- ❑ soluja tai kudoksia ei ole tarkoitus käyttää samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin vastaanottajassa kuin luovuttajassa;
- ❑ Liite I: leikkaaminen; jauhaaminen; muodon muuttaminen; sentrifugointi; antibiooteille tai antimikrobisille liuoksille altistaminen; sterilointi; säteilytys; solujen erottaminen, konsentrointi tai puhdistus; suodattaminen; kylmäkuivatus; jäädyttäminen; kylmäsäilytys; vitrifikaatio.

PROVENGE Proposed Mechanism of Action

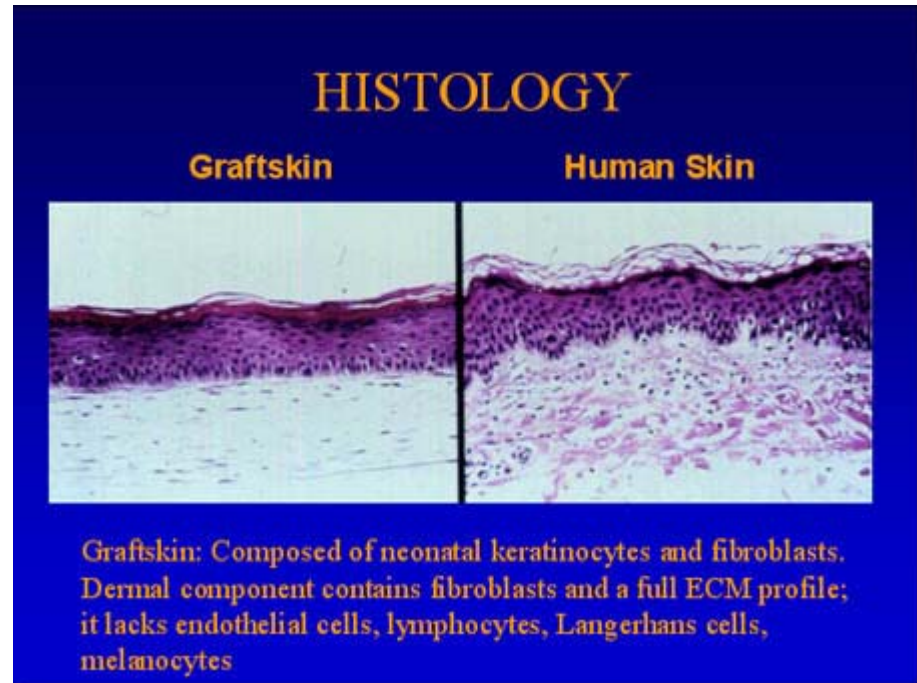
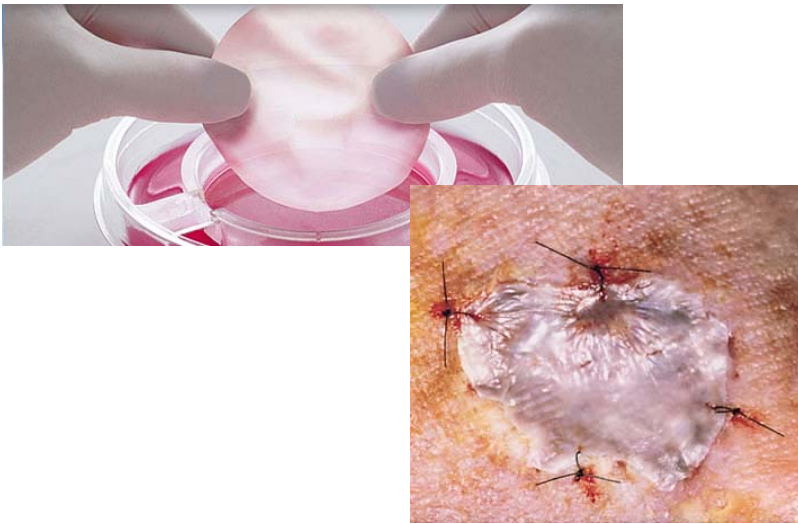


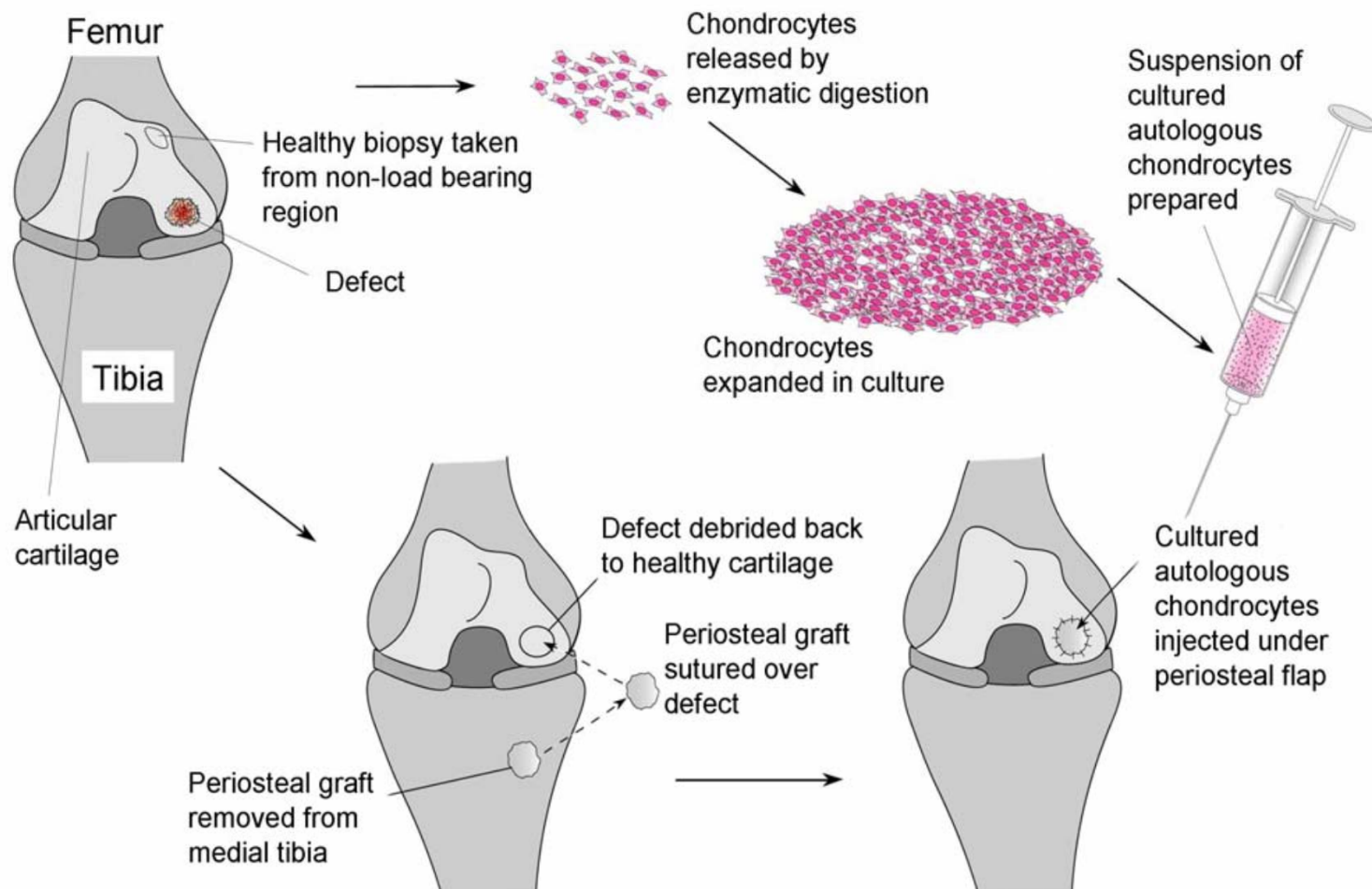
- tuumorisolu-rokotteet
 - dendriittisolu-rokotteet
 - T-solurokotteet
- solujen oletetaan herättävän immuunivasteen syöpäsoluja vastaan

Kudosmuokkaustuotteet (TEP)

- ❑ sisältää **muokattuja soluja tai kudoksia tai koostuu niistä**, ja
- ❑ joka on tarkoitettu tai jota voidaan käyttää ihmisiin ta iantaa ihmisille **elintoimintojen uudistamiseksi, korjaamiseksi tai korvaamiseksi**;
- ❑ Kudosmuokkaustuote voi sisältää joko ihmisistä tai eläimistä peräisin olevia soluja tai kudoksia tai molempia. Solut tai kudokset voivat olla eläviä tai kuolleita. Tuote voi sisältää myös muita aineita, kuten solutuotteita, biomolekyylejä, biomateriaaleja, kemiallisia aineita, huokoisia tukirunkoja tai matrikseja.

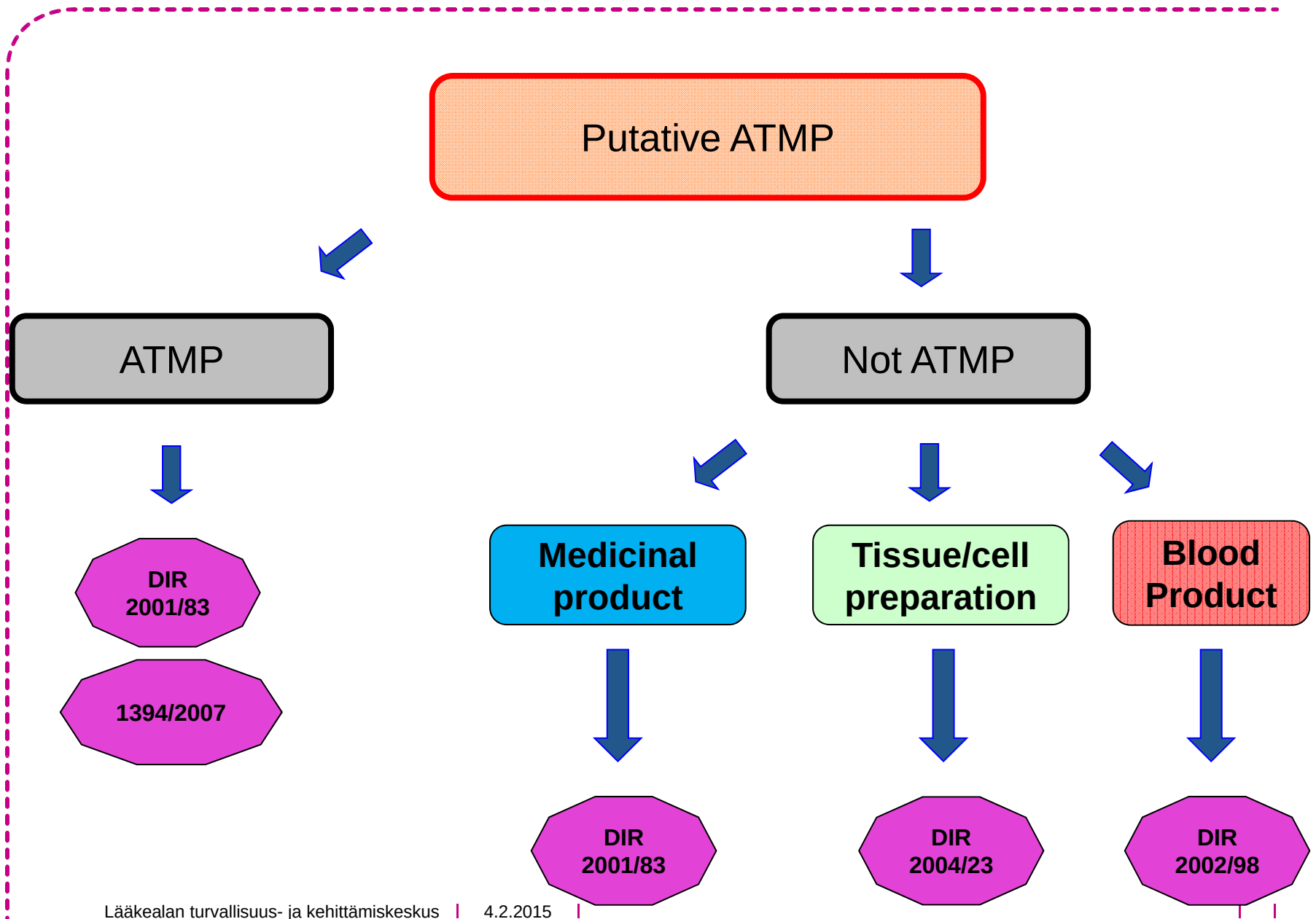
- diabeettisten haavaumien ja palovammojen hoitoon
- naudan kollageenimatriksi, johon kasvatettu ihoa muistuttava kaksikerroksinen kudosis fibroblasteista ja keratinosyyteistä (Apligraf; US markkinoilla vuodesta 1998)
- autologiset keratinosyytit kasvatettuna hiiren fibroblastien päälle (Epicel)





Yhdistelmävalmiste (ATMP)

- ❑ tuotteeseen sisältyy olennaisena osana vähintään yksi direktiivin 93/42/EY 1 artiklan 2 kohdan a alakohdassa tarkoitettu **lääkinnällinen laite tai** vähintään yksi direktiivin 90/385/EY 1 artiklan 2 kohdan c alakohdassa tarkoitettu **aktiivinen implantoitava lääkinällinen laite**, ja
- ❑ sen solu- tai kudososassa on oltava **eläviä soluja tai kudoksia**, tai
- ❑ sen solu- tai kudososalla, joka sisältää **elottomia soluja tai kudoksia**, on ihmiskehoon vaikutus, jota voidaan pitää edellä tarkoitettujen laitteiden vaikutukseen verrattuna merkittävämpänä.



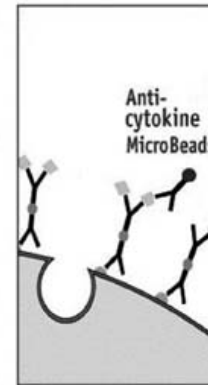
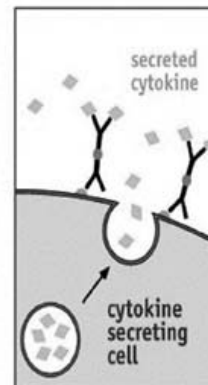
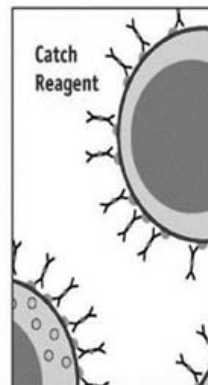
Merkittävä muokkaus Eristetyt lymfosyytit (I)

- ✓ Valmiste koostuu luovuttajassa luonnollisesti esiintyvistä antigeeni-spesifisistä CD8+ lymfosyyteistä, eristetty streptameereillä
- ✓ Aiottu käyttö: infektioiden hoito
- ✓ Hakijan esittämien tulosten mukaan solut eivät muunnu eristyksen aikana
- ✓ **Not an ATMP**
- ✓ 26/01/2010



Merkittävä muokkaus, Eristetyt lymfosyytit (II)

- ✓ Luovuttajan lymfosyytit (peräisin leukaphereesistä, Luuytimeistä tai kokoverestä), joista rikastetaan antigeeni-spesifejä CD4+ ja CD8+ T soluja käyttäen Cytokine Capture menetelmää (IFN-gamma); rikastukseen liittyy peptidi-stimulaatio IFN-gamman tuottamiseksi.
- ✓ Aiottu käyttö: infektioiden hoitoon
- ✓ Tulosten mukaan solut aktivoituvat eristyksessä
- ✓ **Somatic cell therapy medicinal product**
- ✓ 26/01/2010



Esimerkkejä merkittävästä muokkauksesta

- ✓ Solujen lisääminen (in vitro kasvatus),
- ✓ Solujen geneettinen muokkaus
- ✓ Erilaistaminen/aktivaatio kasvutekijöillä, peptideillä, etc.
- ✓ Entsyyminen solujen irroitus kudoksista, jos tarkoituksena solukontaktien tuhoaminen (kudoksesta solususpensio) ja käsittely muuttaa solujen rakennetta tai toimintaa

Cancer Biomark. 2012-2013;12(3):125-33. doi: 10.3233/CBM-130300.

Impact of cell dissociation on identification of breast cancer stem cells.

Quan Y¹, Yan Y, Wang X, Fu Q, Wang W, Wu J, Yang G, Ren J, Wang Y.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Fluorescence-activated cell sorting was commonly used for identification of cancer stem cells (CSCs), which relied on specific cell surface markers. And this approach makes it possible for us to study characteristics of CSCs in vitro. However, the pattern of membrane protein including surface makers might be vitally influenced during the dissociation of the adherent cells, thus it might heavily impact the quantity and quality of CSCs identified by flow cytometry.

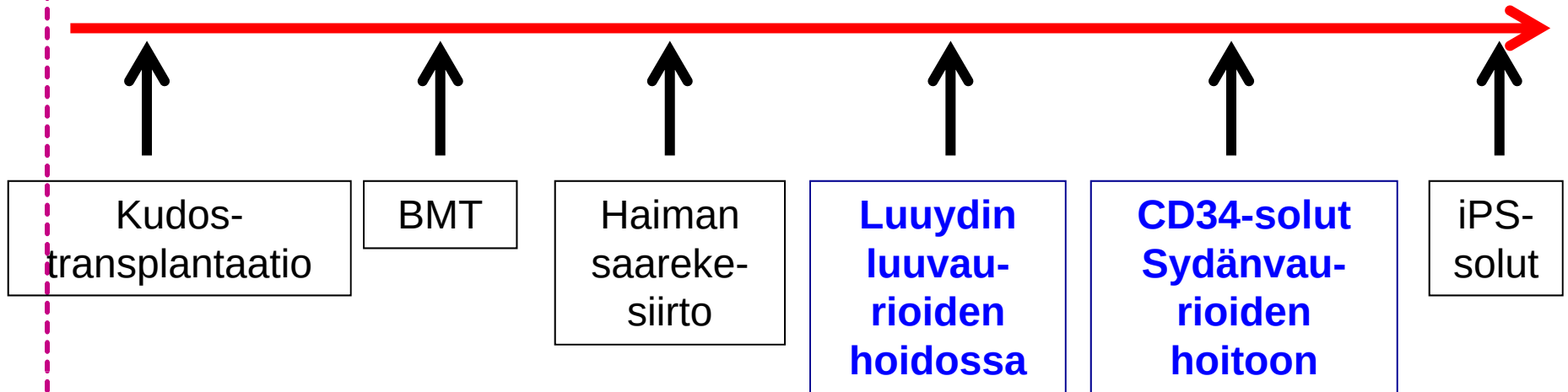
METHODS: To address this question, in present study, three commonly used digestive reagents and two different temperatures were performed in MCF-7 cells to assay CD44(+)CD24(-) CSCs subpopulation. The potential of sorted CD44(+)CD24(-) cells from different digestion to form mammosphere in culture was also compared.

RESULTS: The results showed that trypsin, a commonly used reagent in CSCs studies, most aggressively reduced antigenicity for surface markers and make part of CD44(+)CD24(-) CSCs subpopulation cleaved into CD44(+)CD24(-) non-stem cancer cells (NSCCs). And it also increased the mammosphere formation efficiency of CD44(-)CD24(-) subpopulation. This cleavage effect is especially serious when cells are digested at 37°C. While accutase, a purified collagenase/neutral protease cocktail, provides the best balance of dissociation efficiency and antigen retention.

CONCLUSION: Taken together, these results indicate that enzymatic digestion process plays an important role in identification of CSCs with surface marker via flow cytometer, suggesting that researchers need to reconsider this process seriously.

Homologinen/ei-homologinen käyttö

- Korvaus vs. uusi käyttöaihe



Homologinen/ei-homologinen käyttö

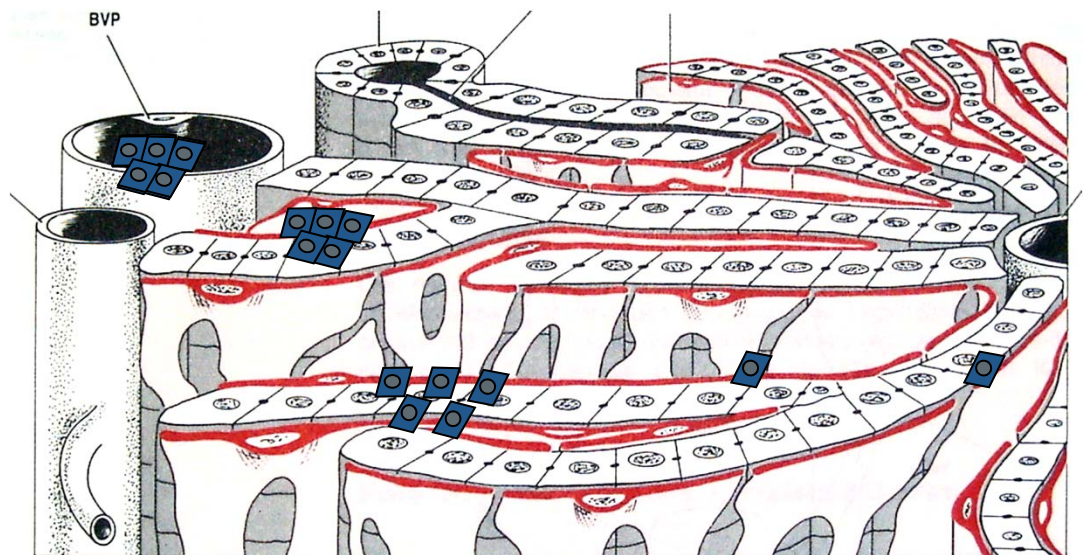
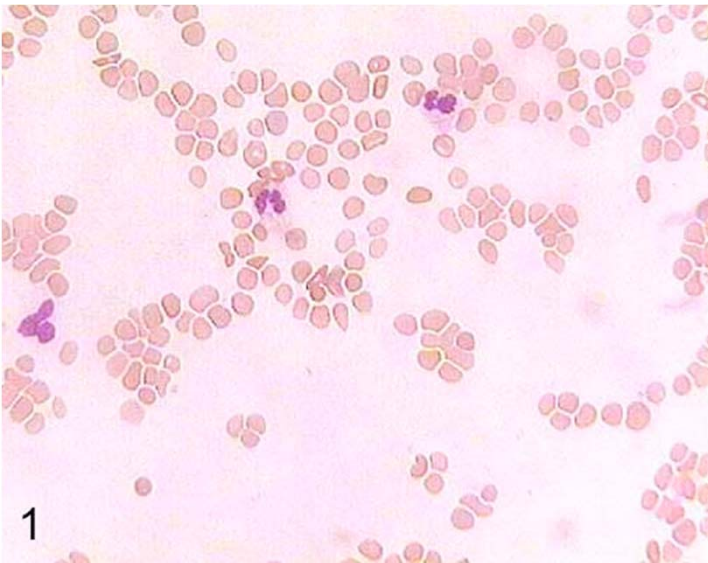
- **Solut/kudokset, joita ei ole tarkoitus käyttää vastaanottajassa samaan olennaiseen toimintoon tai toimintoihin kuin luovuttajassa (same essential function(s))**
- CATin luokittelut perustuvat kahteen eri kriteeriin: sijaintiin ja toimintamekanismiin
- Alkuperäisten toimintojen korvaus voi edellyttää samaa anatomista tai histologista ympäristöä, erityisesti epiteelisoluille
- Mesenkymaalisten kantasolujen luokittelussa sijainnilla ei katsota olevan merkitystä toiminnoille, koska ne kykenevät erilaistumaan eri solutyypeiksi (rustosolut, luusolut, rasvasolut...)

Homologinen/ei-homologinen käyttö

Reflection paper on classification of ATMPs

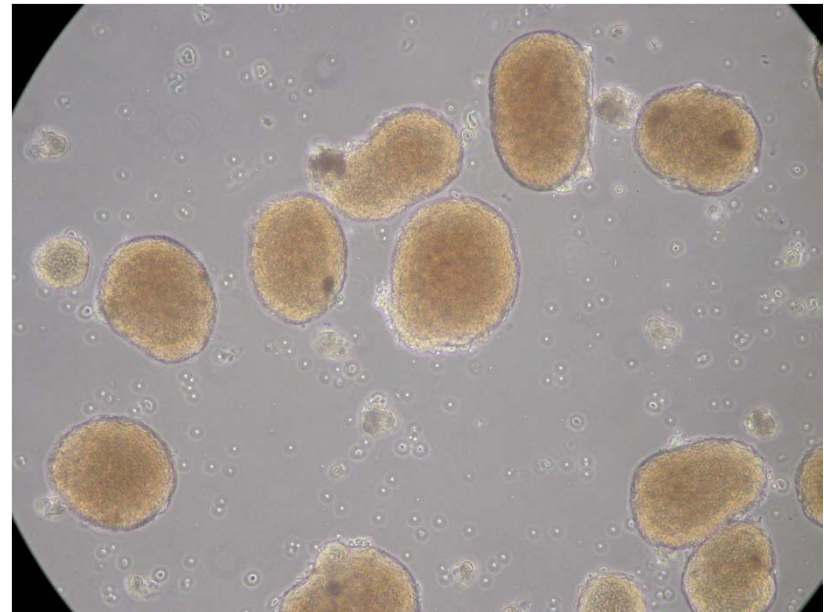
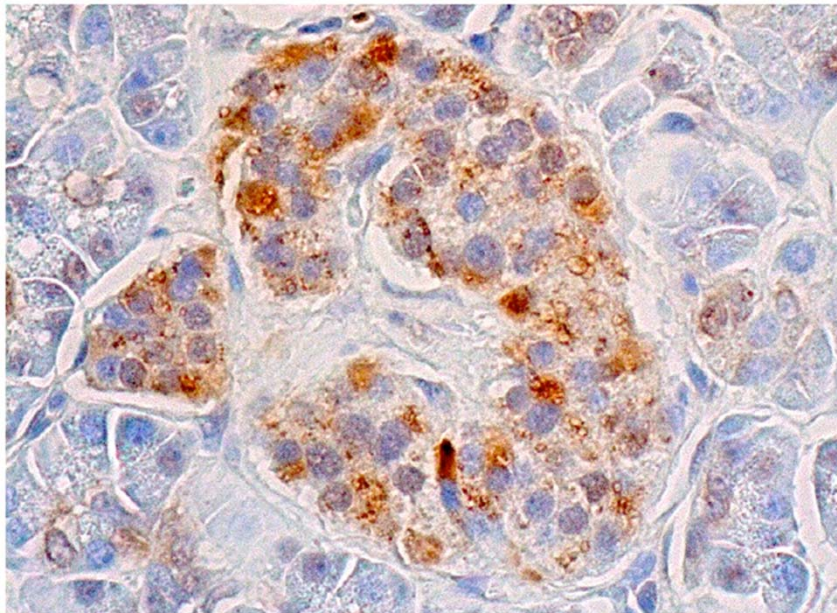
EMA/CAT/600280/2010

- Solujen dissosiaatio tarkoittaa histologian ja toimintojen muokkausta, paitsi jos solut palautetaan samaan kohteeseen ja kykenevät integroitumaan samaan alkuperäiseen kudokseen tai toimimaan erillisinä, funktionaalisina yksiköinä (esim. Haiman saarekkeet)



Homologinen/ei-homologinen käyttö

- **Haiman saarekkeiden eristys säilyttää niiden histologisen rakenteen ja toiminnot**



Hematopoieettiset kantasolut luuytimen transplantaatiota varten; ei manipuloituja, homologinen käyttö



Apheresis



Cell therapy unit



Non substantial manipulations



Administration



Thawing and washing



CD34+ - solut sydänvaurioiden hoitoon → ATMP-valmiste (TEP, 2012)

Stromal Vascular Fraction



- ✓ Autologinen, ei manipuloitu lipoaspiraatti, joka sisältää rasvasoluja, stroomafraktion ja mesenkymaalisia kantasoluja (1-2 %)
- ✓ Käyttötarkoituksena luonnollinen rasvasiirre
- ✓ **Luokiteltiin ei-ATMP-valmisteeksi v. 2012**

Jos valmistuksessa käytetään entsymaattista kudoksen hajoitusta siten, että solut erotetaan toisistaan suspensioksi ja käsittely vaikuttaa solujen rakenteeseen/funktioon, uusi luokittelukäytäntö ohjaa nämä ATMP-valmisteiksi; jos käytetään vain sentrifugointia, säilyvät ei-ATMP-valmisteina

Yhteenveto

- ✓ CATin luokittelut eivät ole sitovia, mutta otetaan huomioon myyntilupavaiheessa.
- ✓ Luokittelu tehdään aina yksittäiselle määritellylle tuotteelle ja hakijan aloitteesta
- ✓ Luokitteluohjeistolla pyritään selventämään rajatapauksia; lopulliset sanamuodot vielä keskustelussa
- ✓ CATin luokittelua kannattaa hakea mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, koska se voi vaikuttaa tuotekehitykseen ja esim. Kliinisiin tutkimuksiin

**Reflection paper on classification of ATMPs
EMA/CAT/600280/2010 20 june 2014**



Kiitokset

Nicolas Ferry, CAT

Belaïd Sekkali, CAT

Paula.Salmikangas@fimea.fi