

# **Pitkälle kehittyneet terapiatuotteet**

**Paula Salmikangas**  
**Lääkelaitos**

# **Pitkälle kehittyneet terapiatuotteet**

**(Advanced Therapy Medicinal Products)**

- **geeniterapiatuotteet**
- **soluterapiatuotteet**
- **kudosmuokkaustuotteet**

# Geeniterapia

- **Geeniterapiassa potilaaseen siirretään toimiva geeni, joka tuottaa haluttua proteiinia. Potilaan oma vastaava geeni voi olla viallinen tai geeniterapialla halutaan tuottaa elimistöön proteiinia, joka auttaa sairauden hoidossa.**
- **Yleisimmät käyttöaiheet syöpä ja perinnölliset sairaudet (sirpisoluanemia, hemofiliat, lihasdystrofiat)**

# Soluterapia

- sisältävät autologisia (potilaan omia), allogeenisiiä (toisen ihmisen) tai ksenogeenisiä (eläinperäisiä) eläviä soluja
- voivat sisältää myös lääkinnällisiä laitteita, tukirakenteita, biomolekyylejä, kemiallisia yhdisteitä jne.
- vaikutusmekanismi farmakologinen, metabolinen tai immunologinen
- tarkoitettu sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn
- esim. syöpärokotteet

# Syövän immunoterapiahoidot

## Syöpäsolurokotteet

- **Syöpäsolut eristetään, määrää lisätään solukasvatuksella ja syöpäspesifisten antigeenien määrää solujen pinnalla lisätään induktiolla**  
**Potilaaseen vietyinä solujen tulisi herättää immuunivaste ko. syöpäsoluja vastaan**

## Dendriittisolurokotteet

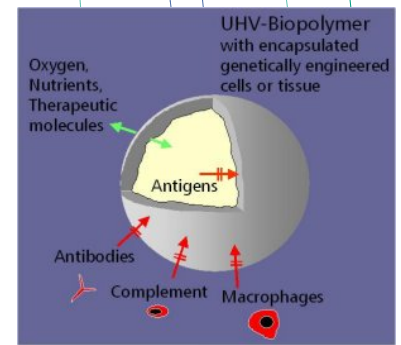
- **Dendriittisolujen esiasteita eristetään potilaasta, kasvatetaan, stimuloidaan syöpäsoluantigeeneilla ja annetaan takaisin potilaaseen.**  
**Dendriittisolut tunnistavat syöpäsolut ja ne eliminoidaan immuunipuolustuksen kautta**

## T-soluhoidot

- **potilaalta T-soluja, joista eristetään syöpäantigeenispesifiset solut, solujen määrää lisätään solukasvatuksella, solut takaisin potilaaseen**  
**→herättävät immuunipuolustusjärjestelmän tuhoamaan syöpäsolut**

# Lääkkeitä tuottavat helmet / kuidut

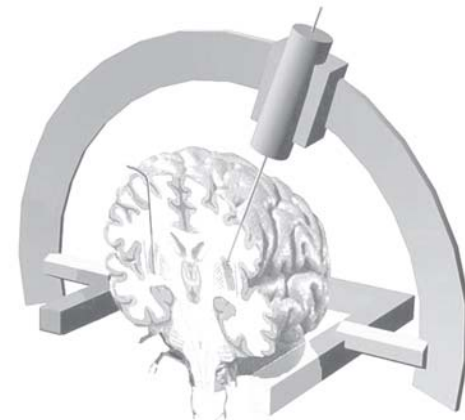
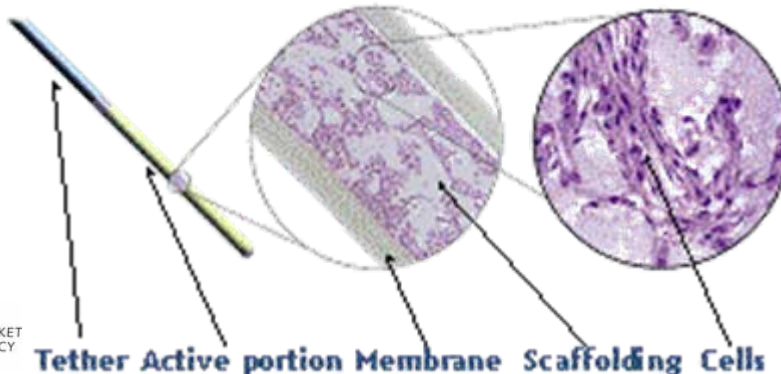
CellBead / CellMed, Germany



- Lääkemolekyyliä tuottavat solut kapseloitu inaktiivisen, puoliläpäisevän kalvon sisään. Helmet sijoitetaan hoitokohtaan potilaassa
- Ensimmäinen tuote Glukagonin-kaltaisen peptidin (GLP-1) tuotto neurologisiin indikaatioihin

EC-biodelivery / NsGene A/S, Denmark

- Geneettisesti modifioidut, haluttua lääkemolekyyliä tuottavat solut kapseloitu huokoiseen kuituun, joka sijoitetaan stereotaktisessa kirurgisessa toimenpiteessä aivoihin. Kapseloidut solut tuottavat lääkettä pitkävaikutteisesti (> 12 kk)



# Kudosmuokkaustuotteet

- valmistetaan soluista sekä niihin liitettävistä tukirakenteista ja/tai biomolekyyleistä
- kudosmuokkaustuotteilla uudistetaan, korjataan tai korvataan ihmiselimistön vaurioituneita tai puuttuvia kudoksia / elimiä
- Yhdistää biomateriaalitekniologian, solu- ja kudosbiologian sekä biokemian alojen tietämyksen
- **Käyttökohteet**
  - Iho (palovammat, krooniset haavaumat, plastiikkakirurgia)
  - Rusto (autologiset kondrosyytti-implantit)
  - Luu (vaikeat luunmurtumat, osteoporoosi, luukasvaimet)
  - Sydän- ja verisuonisairaudet (läpät, verisuonet, sydänlihassolut)
  - Elimet (haima/diabetes, maksa etc.)
  - Keskushermosto (kantasolutuotteet)
  - Muut, esim. pehmytkudokset, nivelsiteet etc.

## **Markkinoilla olevia kudosuokkaustuotteita:**

- keinoihotuotteita palovammoihin, kroonisiin haavaumiin ja plastiikkakirurgian käyttöön (lähinnä keratinosyyteistä valmistettuja levyjä; Epicel, markkinoilla vuodesta 1987; noin 600 hoidettua potilasta, Trancyte, Apligraf, Dermagraft etc.)**
- autologiset rustosolusiirrännäiset vaikeisiin polvivammoihin (kondrosyytit biopsiasta, viljelyn jälkeen takaisin polveen luukalvo-kielekkeen alle tai keinotekoisien esim. kollageenikalvon alle)**
- luuvalmisteet ja -siirrännäiset**



# Tuotekehityksessä olevat valmisteet

- ihovalmisteet, joita muokattu kasvutekijöillä; kokonaiset ihoimplantit, joissa dermis, verisuonet ja epidermis
- kolmiulotteinen rustovalmiste, jolla korvataan nikamien välilevyjä (Chondrotransplant Disc jo kliinisissä kokeissa)
- luuimplantteja osteoblasteista, joihin liitetty erilaisia biomateriaaleja
- kudostenmuokkaustuotteista kehitteillä sydänläppiä, verisuonisiirännäisiä ja sydänlihassolusiirännäisiä
- keskushermostoon liittyvät kudostenmuokkaustuotteet, esim. Parkinsonin tautiin, Alzheimerin tautiin, aivoinfarktiin ja selkäydinvaurioihin liittyvät tuotteet (pääosin kantasoluja); suurin osa prekliinisessä vaiheessa
- haimasolusiirännäiset (allogeeniset ja ksenogeeniset)
- keinomaksa, jossa maksasolut + kehon ulkoinen bioreaktori (kliinisissä kokeissa useiden eri valmistajien laitteita, ihmisen ja sian hepatosyyteistä)

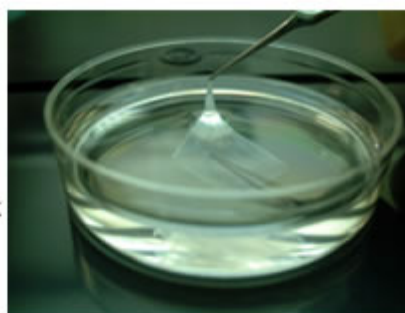
# Silmän sarveiskalvon uudistaminen

- sarveiskalvon kantasoluja tai epiteelisoluja kasvatetaan joko sellaisenaan tai tukikalvon (esim. sikiökalvo) avulla uudeksi solukalvoksi
- valmisteella voidaan paikata sarveiskalvon vaurioita, esim. mekaanisia haavoja, hapon tai emäksen aiheuttamia vammoja jne.



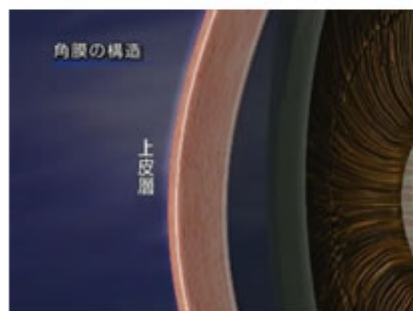
Amniotic membrane

Refining

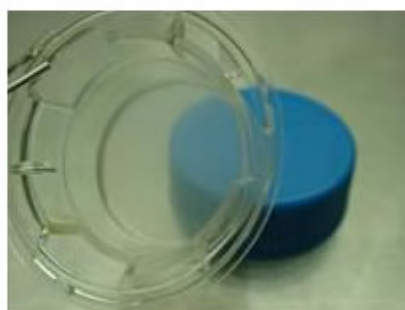


Collagen sheet derived from human amnion

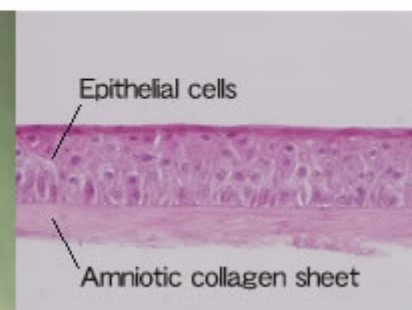
+Corneal epithelial cell derived from donated cornea  
or  
+Patient's oral mucosal epithelial cell



Transplant on eye surface



Cultured corneal epithelial cell sheet



Cultured oral mucosal epithelial cell sheet

# Asetus 1394/2007

- ❖ **astui voimaan EU:ssa joulukuussa 2007. Vuoden siirtymäaika, asetus käyttöön 12/2008** (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/>)
  - **Kaikki kolme tuoteluokkaa lääkkeitä**
  - **Vaaditaan keskitetty myyntilupa EU:ssa**
  - **Pienille ja keskisuurille yrityksille helpotuksia mm. ML-maksuista**
  - **Mahdollisuus sertifioida laatu- ja prekliiniset tiedot**
  - **Uusi kehittyneitä terapioiden käsittelevä komitea (CAT) EMEA:an**
- ❖ **Lääkediirektiiviä 2001/83/EEC muutettu ATP-tuotteiden osalta (Annex I)**
- ❖ **ATP-valmisteille spesifiset GMP- ja GCP-ohjeistot (valmisteilla)**
- ❖ **solupohjaisia lääkevalmisteita koskeva ohjeisto CHMP/410869/06 astui voimaan syyskuussa 2008**  
(<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/multidiscipline.htm>)

# ATP-valmisteiden luokittelu

- ❖ valmisteen täytettävä lääkkeen määritelmän mukaiset kriteerit
  - käytetään sairauden hoitoon / ehkäisyyn tai diagnoosin tekemiseksi
  - tarkoituksena uudistaa / korjata / korvata fysiologinen toiminto
- ❖ valmisteen täytettävä biologisen lääkkeen kriteerit (vaikuttavan aineen oltava biologista alkuperää; autologinen, allogeeninen, ksenogeeninen)
- ❖ valmisteen täytettävä ATP-asetuksen asettamat vaatimukset
  - soluterapia- ja kudosuokkaustuotteiden perustuttava teollisesti valmistettuihin, muokattuihin soluihin tai kudoksiin:
    - solujen oltava enemmän kuin minimaalisesti manipuloituja (asetuksen liite 1: lista minimaalisista manipulaatioista, joiden perusteella soluvalmistetta ei luokitella lääkkeeksi)
    - heterologinen käyttö (esim. hematopoieettisten kantasolujen käyttö sydäninfarktin hoidossa)

# Ei-teollinen ATP-tuotteiden valmistus

- ❖ ATP-asetuksen artikla 28 määrittelee ne ATP-tuotteet, joita ei valvota ko. asetuksen kautta
- ei-teollisesti tuotetut valmisteet, jotka ”valmistetaan muuten kuin rutiininomaisesti erityisten laatuvaatimusten mukaisesti ja käytetään samassa jäsenvaltiossa sairaalassa lääkärin yksinomaisen ammatillisen vastuun alaisuudessa, jotta noudatettaisiin yksittäiselle potilaalle annettua yksilölliseen käyttöön valmistetun tuotteen yksittäistä lääkemääräystä”
- jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen antaa luvan näiden tuotteiden valmistukseen
- jäljitettävyydelle ja lääketurvatoiminnalle asetetut kansalliset vaatimukset ja laatuvaatimukset vastaavat yhteisön tasolla säädettyjä vaatimuksia
- ❖ vaatii lääkelain muutoksen, valmisteltavana STM:ssä

## Somatic cell therapy clinical trial applications in the EU (3Q 2005 – 3Q 2007)

	2005	2006	2007
Cancer immunotherapy	3	23	45
Cardio-vascular therapies	4	17	31
Skin/liver/eye/diabetes/intestine/bone TE	5	12	28
Neurological	1	4	5
Lymphohistiocytosis (HLH)	-	1	1
AIDS	-	1	1
Infertility	-	1	1
	<hr/>		
	13	40	112



# THE NEW ERA OF REGENERATIVE MEDICINE

Dozens of biotech companies and university labs are developing ways to replace or regenerate failed body parts. Here are a few of the projects:



## BONE

Bone-growth factors or stem cells are inserted into a porous material cut to a specific shape, creating new jaws or limbs. A product that creates shinbones is in clinical trials.

**COMPANIES:** Creative Biomolecules, Orquest, Sulzer Orthopedics Biologics, Genetics Institute, Osiris Therapeutics, Regeneron.



## SKIN

Organogenesis' Apligraf, a human-skin equivalent, is the first engineered body part to win FDA approval, initially for leg

ulcers. Other skins are in the works for foot ulcers and burns.

**COMPANIES:** Organogenesis, Ad-vanced Tissue Sciences, Integra LifeSciences, LifeCell, Ortec International.



## PANCREAS

Insulin-manufacturing cells are harvested from pigs, encapsulated in membranes, and injected into the abdomen. The method has been tested in animals and could be in human trials in two years.

**COMPANIES:** BioHybrid Technologies, Neocrin, Circe Biomedical



## HEART VALVES, ARTERIES, AND VEINS

A 10-year initiative to build a heart has just started. Genetically engineered proteins have been successfully used to regrow blood vessels.

**COMPANIES:** Organogenesis, Advanced Tissue Sciences, Genetech, LifeCell, Regeneration.

DATA: BUSINESS WEEK, DRUG & MARKET DEVELOPMENT REPORTS



## SALIVA GLANDS

Proteins called aquaporins that allow cells to secrete water are used to recreate saliva glands damaged by disease or radiation. Glands are also being engineered to secrete healing drugs. The technique has proven successful in mice.

**COMPANIES:** None yet.



## URINARY TRACT

Cartilage cells are taken from the patient, packed into a tiny matrix, and injected into the weakened ureter, where they bulk up the tissue walls to prevent urinary backup and incontinence. The method is in late-phase clinical trials.

**COMPANIES:** Regeneration, Integra LifeSciences.



## BLADDER

Doctors at Children's Hospital in Boston have grown bladder bladders from skin cells and implanted them in sheep.

They are about to try the same process on a patient

**COMPANIES:** Regeneration.



## CARTILAGE

A product is already on the market that regrows knee cartilage. A chest has been grown for a boy and a human

ear on a mouse.  
**COMPANIES:** Genzyme Tissue, Biomatrix, Integra LifeSciences, Advanced Tissue Sciences, ReGen Biologics, Osiris Therapeutics



## TEETH

Enamel matrix proteins are used to fill cavities. It works in dogs; human trials are a few years away.

**COMPANIES:** Biora, Atrix Laboratories, Creative BioMolecules.



## BREAST

In preclinical studies, several companies have been able to create a cosmetic nipple by inserting a ball of cartilage. Researchers are now trying to grow a whole cosmetic breast.

**COMPANIES:** Regeneration, Integra LifeSciences.



## LIVER

A spongy membrane is built up and then seeded with liver cells. Organs the size of a dime have been grown, but a full-size liver could take 10 years due to its complexity.

**COMPANIES:** Advanced Tissue Sciences, Human Organ Sciences, Organogenesis.



## SPINAL CORD NERVES

Scientists are investigating nerve-growth factors, injecting them at the site of damage to encourage regeneration or seeding them along biodegradable filaments and implanting them. Rats have been made to walk again.

**COMPANIES:** Acorda, Regeneration, CytoTherapeutics, Guilford Pharmaceuticals.