

Klinická hodnocení léčiv s geneticky modifikovanými organismy

Hana Adlerová

Nemocniční lékárna Fakultní
nemocnice Brno

Genová terapie (WHO)

- Podání genetického materiálu jedinci nebo modifikace genetické výbavy jedince s cílem dosáhnout léčebného účinku



Genetická modifikace – každá změna genetické informace

přirozená

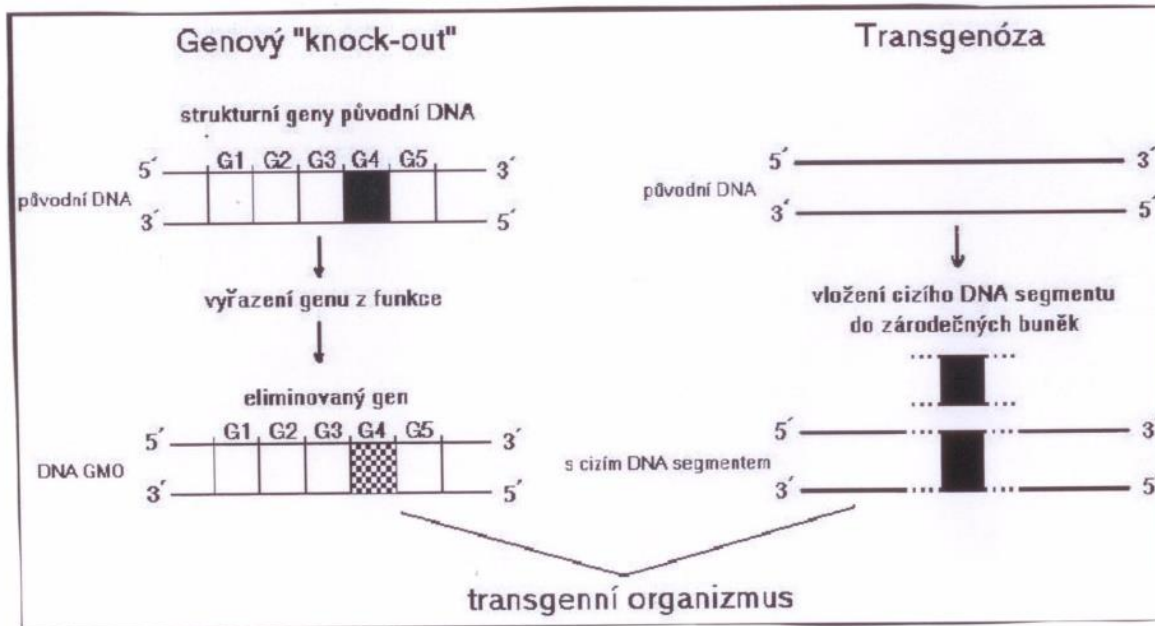
- vede ke vzniku odrůd, plemen, kultivarů
- záření, šlechtění, křížení
- umožňuje křížit jen jedince stejného nebo velmi příbuzného druhu

umělá

- vede ke vzniku GMO
- přímá a záměrná manipulace s nukleovou kyselinou
- umožňuje přenos genů mezi druhově velmi vzdálenými organismy

Geneticky modifikovaný organismus (GMO)

- Každý živý organismus kromě člověka, jehož původní genetický materiál (DNA, RNA) byl úmyslně změněn metodou genového inženýrství.
- **Transgeneze** je proces vložení cizího genu. GMO proto označujeme jako transgenní.
- **Knock-out** – deaktivace konkrétního genu



Z hlediska právních předpisů

Konečný produkt byl vyroben pomocí GMO

- Ve výsledku se jedná už jen o chemickou látku
- Většina biotechnologických produktů (inzulín, vakcína proti hepatitidě B, vakcína proti papilomaviru)
- K nakládání s GMO dochází jen ve stadiu vývoje a výroby
- Uzavřené nakládání s GMO
- Registrace výsledného produktu klasickou cestou

Léčivý přípravek obsahuje životaschopný GMO

- Fluenz, Glybera
- Genová terapie – ve stadiu výzkumu a klinického hodnocení (onkologická, infekční onemocnění, autoimunitní poruchy – roztroušená skleróza)
- Žádost o registraci musí obsahovat i hodnocení rizika pro životní prostředí

Důvody pro vytvoření jednotných postupů pro práci s léčivy na bázi GMO

- Preparáty na bázi GMO patří mezi léčiva a proto s nimi bude nakládáno v lékárnách
- Odpovědnost nemocničních lékárníků za jednotlivé fáze nakládání s GMO
- Absence jednotných pracovních postupů pro nemocniční lékárny v EU

Evropská asociace nemocničních lékárníků



- European association of hospital pharmacists (EAHP)
- Federace 26 národních společností
- Více než 23 000 evropských nemocničních lékárníků

Historie vzniku pracovní skupiny

- **EAHP** - snaha o vytvoření jednotných postupů pro práci s léčivými látkami na bázi GMP v nemocničních lékárnách platných v EU v souladu s všeobecnými farmaceutickými principy a národní legislativou jednotlivých členských zemí EU

Historie vzniku pracovní skupiny

- **Květen 2006** - jednání Ark Therapeutics s prezidentem Evropské asociace nemocničních lékárníků (European Association of Hospital Pharmacist – EAHP). Nominace profesora Arnolda Vulta vedoucím pracovní skupiny
- **Září 2006** – nominace zástupců některých evropských společností nemocničních lékárníků do pracovní skupiny

Členové pracovní skupiny

- Nemocniční lékárníci z 8 zemí EU, kteří mají zkušenosti s genovou terapií z klinických studií
- Všichni členové pracovní skupiny připravili přehled existujících standardních operačních postupů (standard operating procedures-SOP) používaných ve vlastní zemi

Členové pracovní skupiny

- Austria: Andrea Wolfsberger
- Czech Republic: Hana Adlerová (Balášová)
- Finland: Kirsi Kontra
- Germany: Torsten Hoppe Tichy
- The Netherlands: Arnold G Vulto, András Vermes
- Spain: Juan L Vinent Genestar, Ana-Cristina Cercos
- Sweden: Per Nydert
- United Kingdom: Nicola Stoner

Cíl

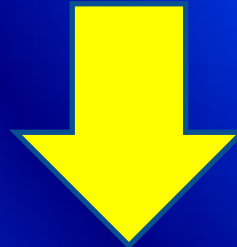
- Poskytnout praktická doporučení pro všechny fáze manipulace s léčivý na bázi geneticky modifikovaných organismů (GMO) včetně klinické aplikace
- Skladování, transport, příprava, podání pacientovi, nakládání s odpadem, zacházení se vzorky pacientů, dekontaminace a postup při případné havárii

SOP zahrnují pouze použití GMO

- Ve formě schválených léčiv, u nichž je nutno přihlížet k informacím uvedeným v souhrnu údajů o přípravku (summary of product characteristic-SPC)
- Ve formě virového vektoru na úrovni biologické bezpečnosti 1 a 2

Činnost pracovní skupiny

- Listopad 2006 – první setkání členů pracovní skupiny vedené profesorem Vulto
- Duben 2007 - druhé setkání pracovní skupiny



Vytvoření první verze SOP

Externí validace SOP

- Prof Gavin Brooks, School of Pharmacy, University of Reading, UK
- Dr Marion Watson, Biological Safety Officer, Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust, UK
- V'lain Fenton-May, Hospital Pharmacist and QA Officer, Pharmacy Department, University Hospital of Wales, Cardiff, UK

Prezentace výsledků pracovní skupiny

- Publikace SOP v European Journal of Hospital Pharmacy – Practice Edition (EJHP – Practice Edition) 2007/5
- Aktuální verze volně ke stažení na webových stránkách společnosti (www.eahp.eu)

EJHP-P • € 25
Volume 13 • 2007/Issue 5

EJHP-P • Volume 13 • 2007/Issue 5

Gene Medicines

Official Journal of the European Association of Hospital Pharmacists

Publisher
Lasja Tang, Belgium

Editor-in-Chief
Professor Arnold G Vulto, The Netherlands

Deputy Editor-in-Chief
Dr Jean Vigneron, France

Honorary Science Adviser
Vlaim Fenton-May, UK

Editorial Board
Dr Ute Spöhrer, Germany
Dr Nicoletta Ambrogi, Italy
Dr Juraj Sykora, Slovakia
Dr Ana Herranz, Spain
Vlaim Fenton-May, UK
Catherine Mooney, UK

EAHP Board
Jacqueline Surugue, France
President
Elisabete Dalinar, Mag Pharm, Austria
Vice President
Dr Roberto Frontini, Germany
Director of Finances
Dr Tajda Mihanija-Gala, Slovenia
Director of Professional and Practice Aspects
Professor Vagn N Handlos, Denmark
Director of Education, Science and Research



www.ejhp.eu

EJHP Practice

European Journal of Hospital Pharmacy Practice

Official Journal of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)

Guidance on the
pharmacy handling of
gene medicines

Gene Medicines

Principles of gene therapy
Current and potential applications
Safe handling
Environmental legislation for gene therapy trials

Country Focus

Sweden

Feature

Biopharmaceuticals:

- manufacturing challenges for biosimilars
- challenges for the adoption of future biosimilars

Update

New antifungal drugs: early therapy
Haemato-oncology: treatment of paediatric acute leukaemia
Renal disease and drug treatment:

- immunosuppression in glomerular disease

Wound management: challenges of diabetic foot disease

Guidance on the Pharmacy Handling of Gene Medicines

1. Reception and storage
2. Preparation of gene medicine; decontamination of instruments
3. Dispensing of gene medicine
4. Administration procedures
5. Waste disposal
6. Decontamination of gene medicine product spills
7. Accidental exposure of staff

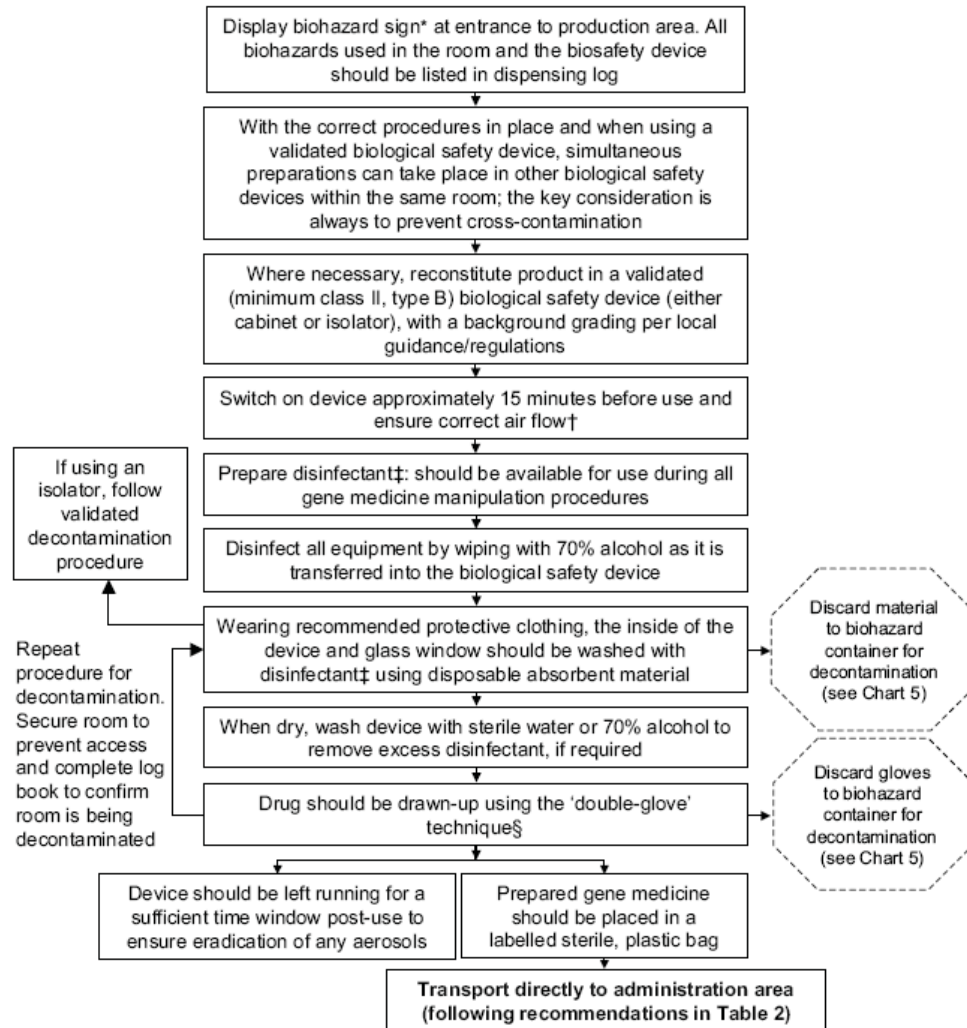
Tabulky

1. Handling gene medicine related patient specimens
2. Transportation of gene medicine
3. Roles and responsibilities in handling gene medicines

Příprava

- Validovaný biologický bezpečnostní box třídy minimálně II B
- Jinak stejná pravidla jako při přípravě sterilních léčiv
- Odpovědnost pověřeného farmaceuta za dekontaminaci boxu – chemická látka plus UV záření po dobu 1 hodiny

Chart 2: Preparation of gene medicines and decontamination of biological safety devices used for gene medicine procedures



*A biohazard sign may not always be necessary; for example, during preparation of a biosafety level 1 agent

†The running of the safety device should be according to local procedures for aseptic preparation

‡Disinfectant with proven virucidal activity, e.g. an oxidising/sterilising agent such as 1,000 ppm chlorine, 1–2% Virkon or 6% hydrogen peroxide

§Any product spills should be decontaminated following Chart 6

Key:

Action step

Question/
choice of
action

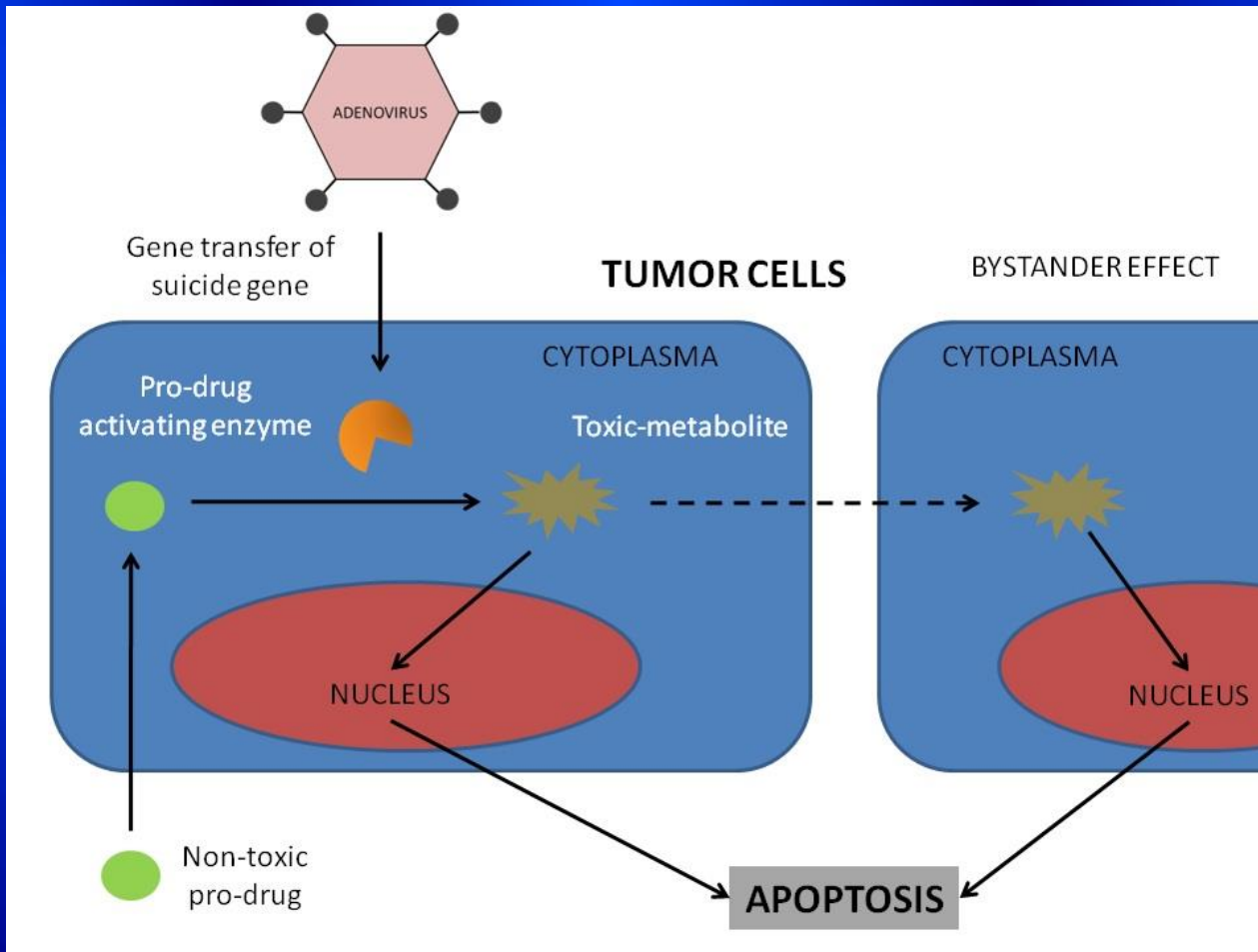
Administrative
step

Disposal/waste
removal step

Příklad KH s GMO

- **Cerepro[®] (Study 904)** – fáze III, randomizovaná, kontrolovaná multicentrická studie, potvrzení bezpečnosti a účinnosti přípravku Cerepro[®] u pacientů s vysoce diferenciovaným operabilním gliomem oproti běžné léčbě (chirurgický zákrok/radioterapie, chirurgický zákrok/radioterapie/temozolomid)

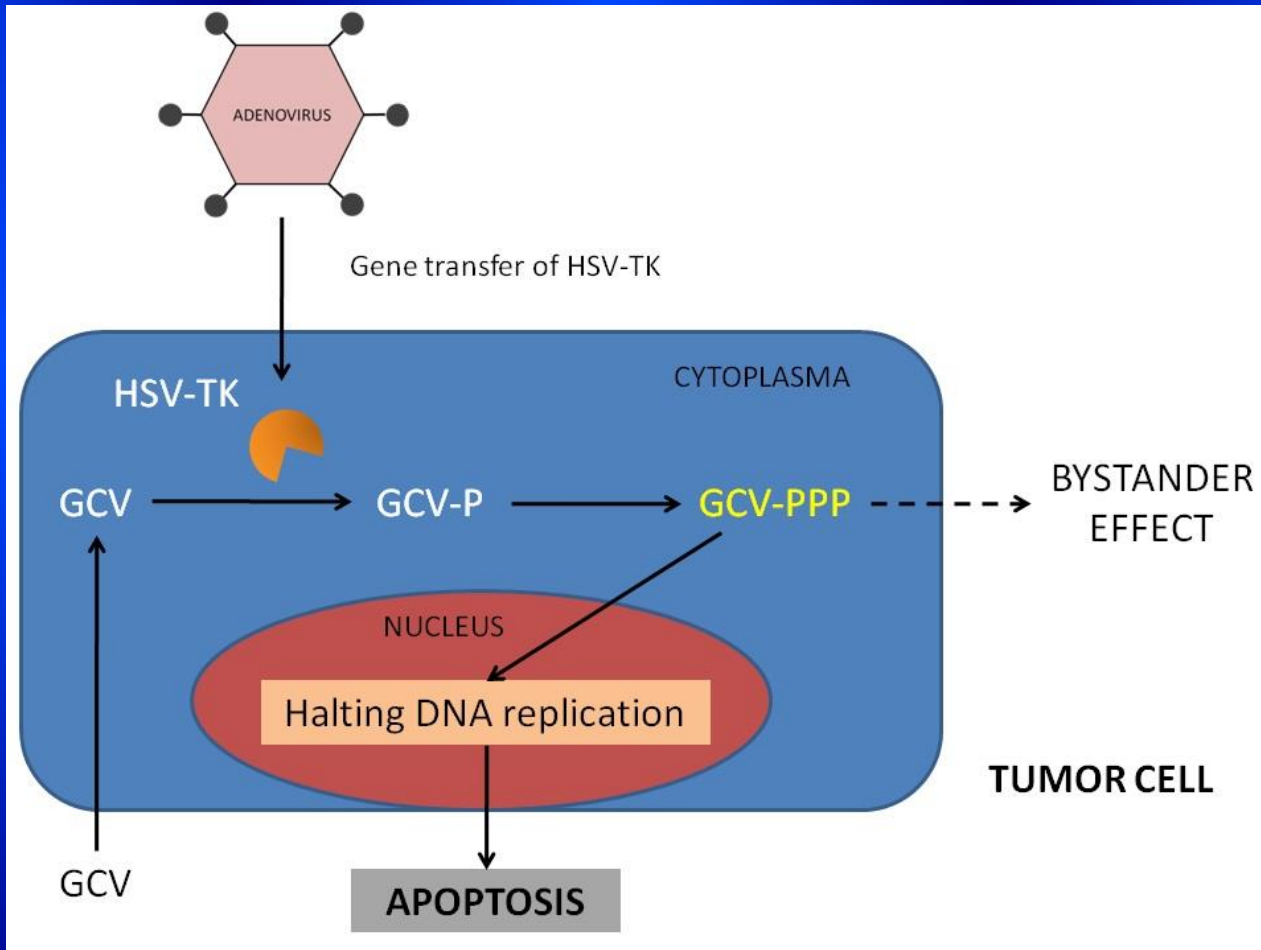
Sebevražedné geny



Cerepro[®]

- **Sitimagene ceradenovec**
- Ve formě koncentrátu pro přípravu injekčního roztoku, aplikace při operaci přímo do mozku
- Lék obsahující gen pro enzym thymidinkinázu viru Herpes simplex (typ 1) přenášený uvnitř virového vektoru – adenoviru zbaveného schopnosti se množit
- Od roku 2002 veden jako přípravek pro vzácná onemocnění (orphan drugs)

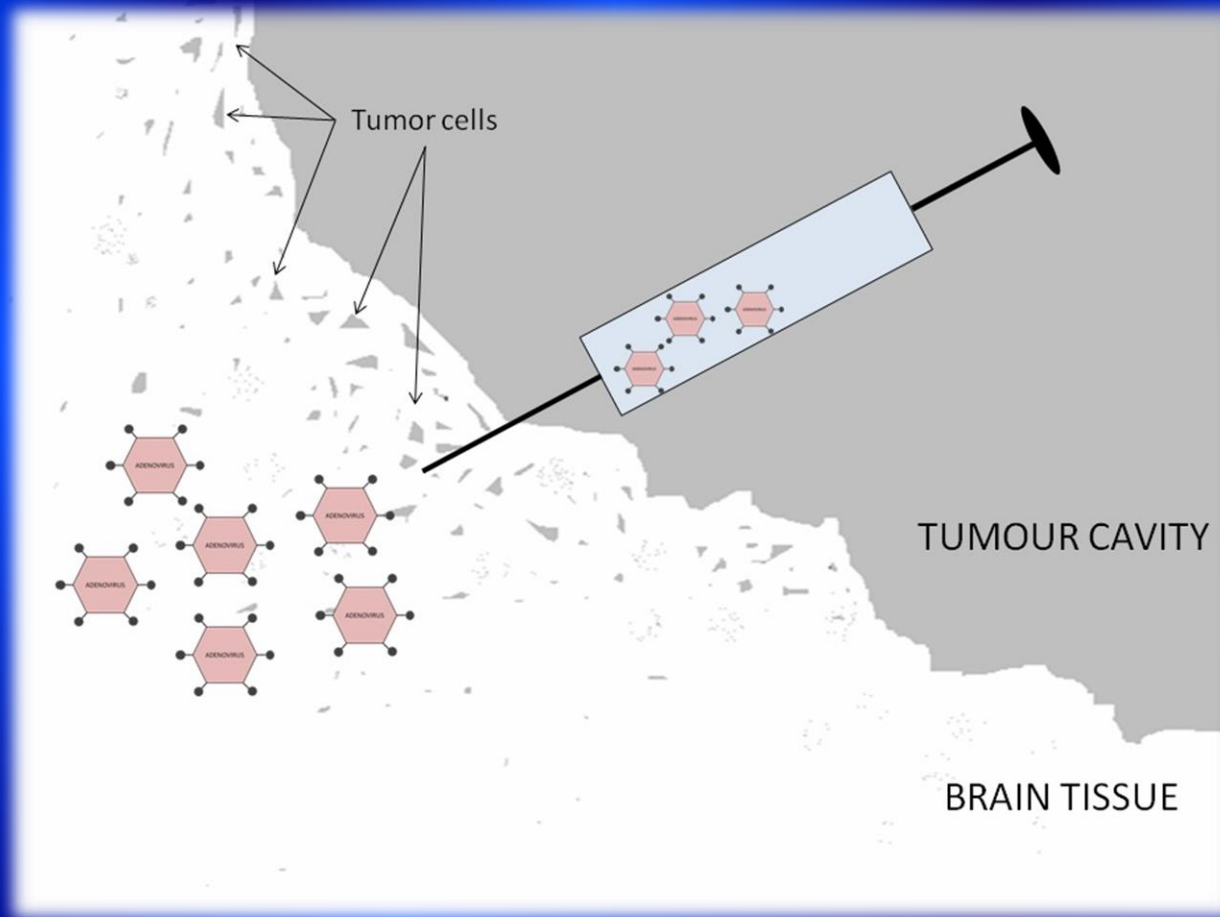
Cerepro[®]



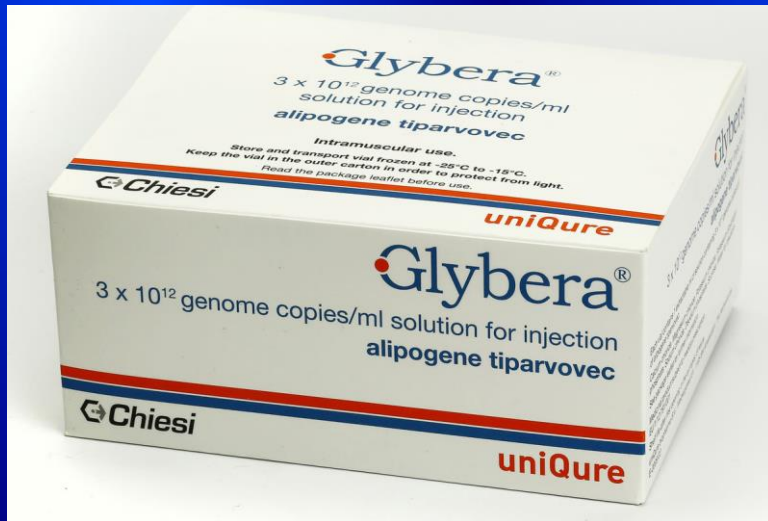
Cerepro[®]

- Určen k použití v průběhu operace
- Po odstranění co největší části nádoru chirurg aplikoval až 70 mikroinjekcí přípravku do místa, ze kterého byl nádor odstraněn
- Pět dní po operaci a aplikaci přípravku Cerepro[®] následovala dvoutýdenní léčba ganciklovirem sodným

Aplikace



Současná terapie



Glybera

- Indikována u dospělých pacientů s diagnózou familiárního deficitu lipoproteinové lipázy (LPLD) a s výskytem závažné pankreatitidy nebo mnohočetných epizod pankreatitidy navzdory omezení příjmu tuků v potravě
- Diagnóza LPLD musí být potvrzena genetickým vyšetřením. Tato indikace je omezena na pacienty s měřitelnými hladinami proteinu LPL

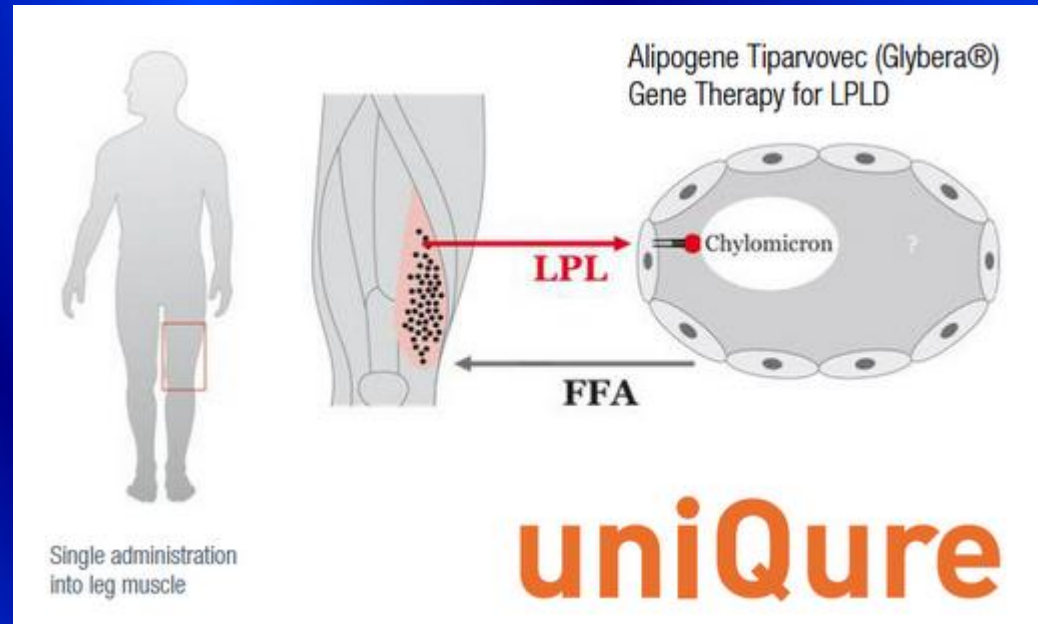
Glybera

- Alipogen tiparvovek
- Obsahuje variantu lidského genu pro lipoproteinovou lipázu ve vektoru
- Jedna lahvička obsahuje 1 extrahovatelný ml roztoku, obsahující 3×10^{12} kopií genomu
- Jedno balení určené pro konkrétního pacienta obsahuje počet injekčních lahviček dostačující pro jedno podání vzhledem k tělesné hmotnosti



Aplikce

- Přípravek Glybera se podává jako jednorázová série intramuskulárních injekcí do dolních končetin.
Doporučená dávka na jedno místo vpichu je $1,5 \times 10^{12}$ gc, čili 0,5 ml injekčního roztoku



- Přípravek Glybera byl testován ve třech klinických studiích v Holandsku a Kanadě na celkem 27 pacientech. Z dat získaných v těchto studiích vyplývá, že se koncentrace tuků v krvi po podání Glybery snižuje po 3-12 týdnech po aplikaci
- Už jediná dávka má dlouhotrvající účinky

Fluenz

- Nosní sprej, suspenze
- Živá atenuovaná vakcína proti chřipce
- Profylaxe chřipky u dětí a dospívajících ve věku od 24 měsíců do méně než 18 let
- Obsahuje oslabené rekombinantí viry

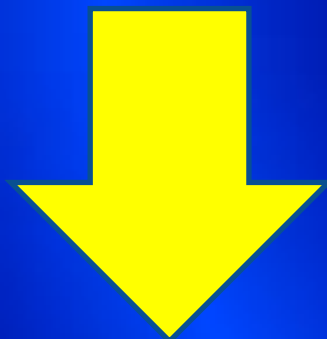


Situace v ČR

- 84/2008 Vyhláška o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivy v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky

Situace v ČR

- §5, písmeno f) – příprava sterilních léčivých přípravků pro genovou terapii se provádí v podtlakových bezpečnostních boxech s vertikálním laminárním prouděním třídy čistoty vzduchu A a s odtahem mimo prostor, které jsou umístěny v prostoru třídy čistoty vzduchu B a **jsou vyhrazeny pro tento účel.**



Jakákoliv rekonstituce a práce s GMO přípravkem podléhá přísné národní legislativě ČR a je potřeba ji provádět v prostorách, kterými

**MOMENTÁLNĚ ŽÁDNÁ ČESKÁ
LÉKÁRNA NEDISPONUJE**

hana.adlerova@fnbrno.cz

