

Problémák és lehetőségek a helyreállító gyógyítás területén

Sarkadi Balázs

**MTA-TTK Enzimológiai Intézet,
Semmelweis Egyetem**

2017. december 13.

Fejlett terápiás orvosi készítmények (ATMP): az EMA-CAT szerepe

European Medicines Agency
EMA - London

AZ EURÓPAI PARLAMENT ÉS A TANÁCS 1394/2007/EK RENDELETE

(2007. november 13.)

a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK
rendelet módosításáról

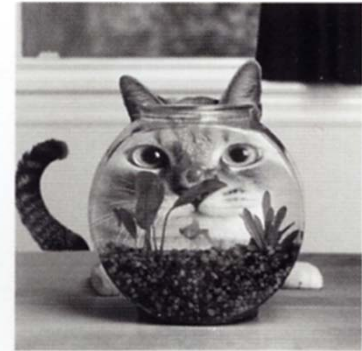
(EGT-vonatkozású szöveg)

**Az érvényes EU szabályozás szerint:
minden sejt készítmény és génterápiás
készítmény GYÓGYSZER**

Hatálybalépés

Ez a rendelet az *Európai Unió Hivatalos Lapjában* való kihirdetését
követő huszadik napon lép hatályba.

Ezt a rendeletet 2008. december 30-tól kell alkalmazni.



The Committee for
Advanced Therapies
(CAT)

**Központosított
engedélyezési eljárás
az EU-ban**



London – Canary Wharf



FDA

CHMP: Committee for Human Medicinal Products

EU Commission

BREXIT!



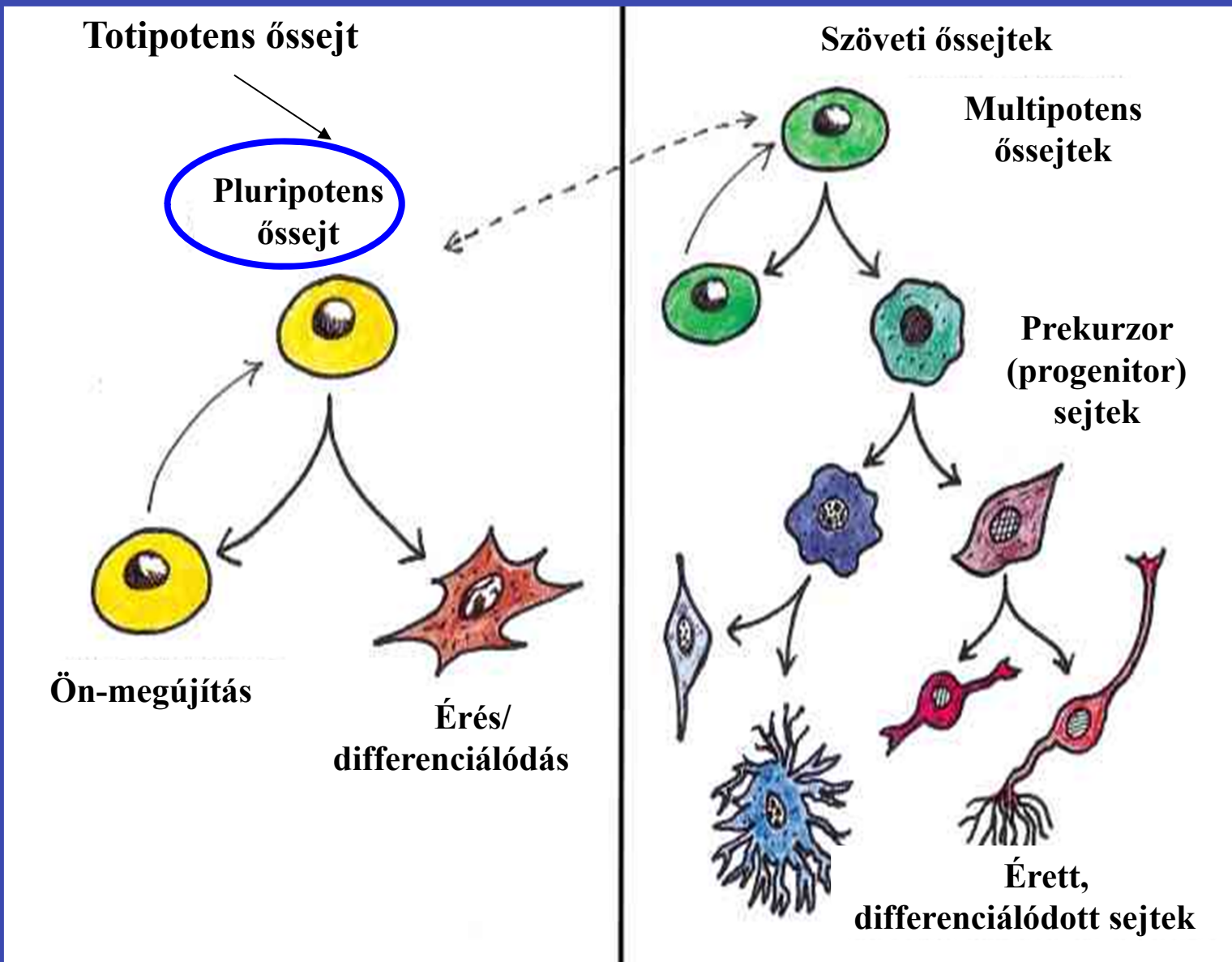
Az EMA-CAT hatásköre:

- **sejterápiás készítmények,**
- **génterápiás készítmények,**
- **szövet-alapú készítmények,**
- **kombinált készítmények**

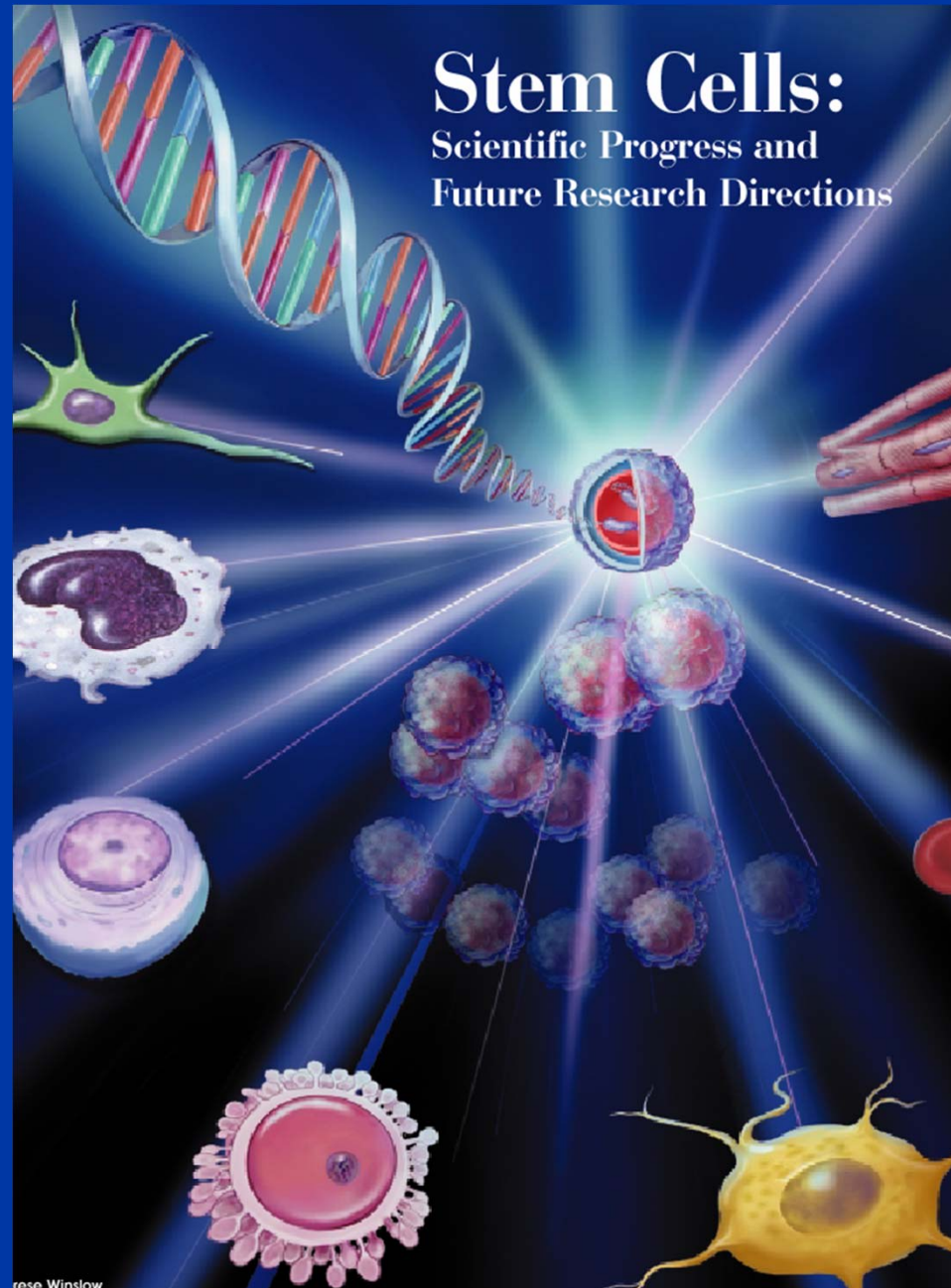
Kivételek a vérkészítmények és a transzplantációs eljárások klinikai alkalmazása

Hangsúlyos terület az őssejtek terápiás alkalmazása

A totipotens őssejtektől a szöveti sejtekig



Honnan nyerhetünk őssejteket?



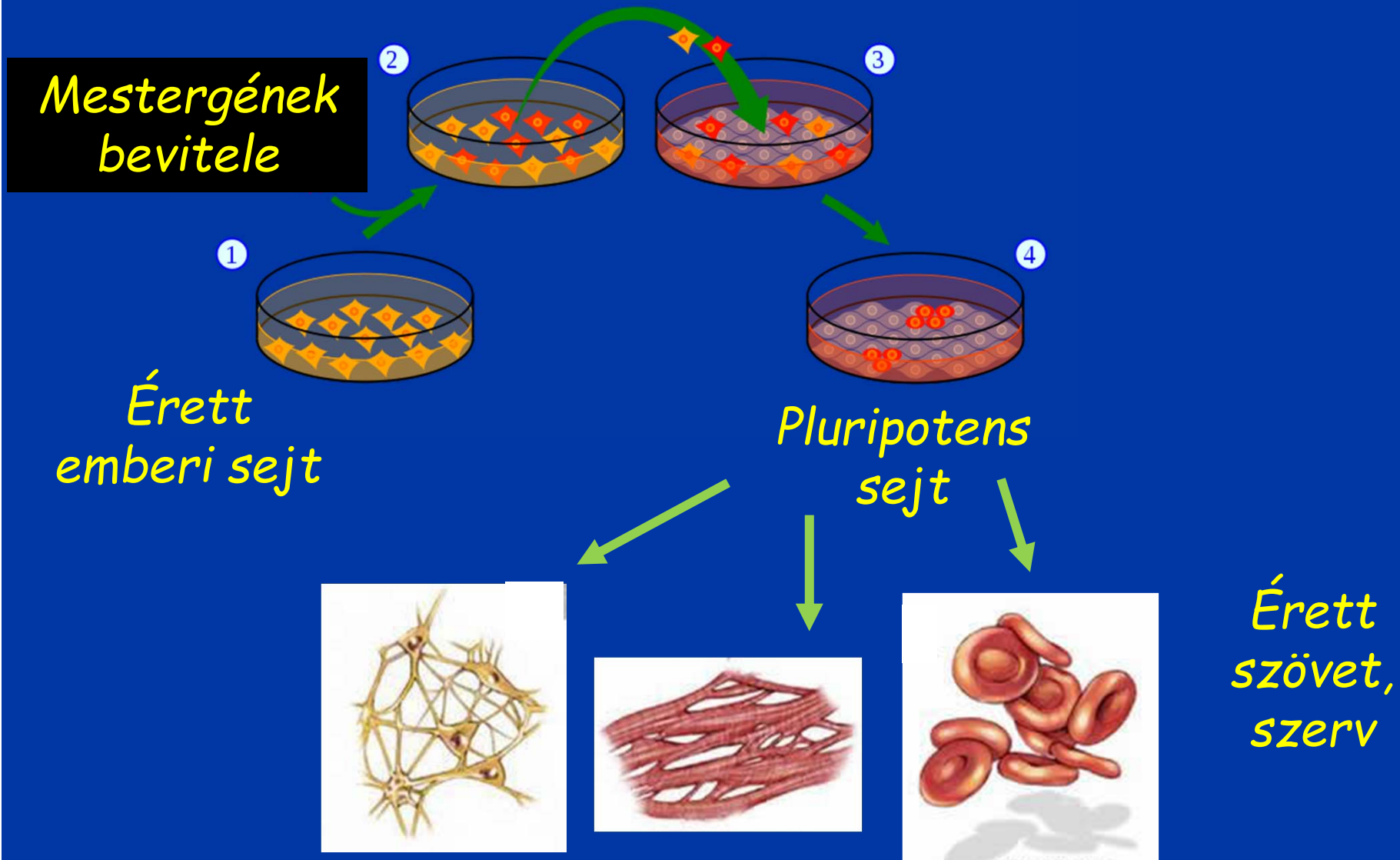
A köldökzsínórvér, a zsírszövet, vagy a bőr nagy számban tartalmaz szöveti őssejteket

**Szöveti őssejt
terápiák!**

Korai embriókból embrionális őssejtek, pluripotens ES sejtvonalak nyerhetők

Bármilyen (?) szöveti sejtünkből indukált pluripotens őssejtek (iPS) hozhatók létre

Az indukált pluripotencia

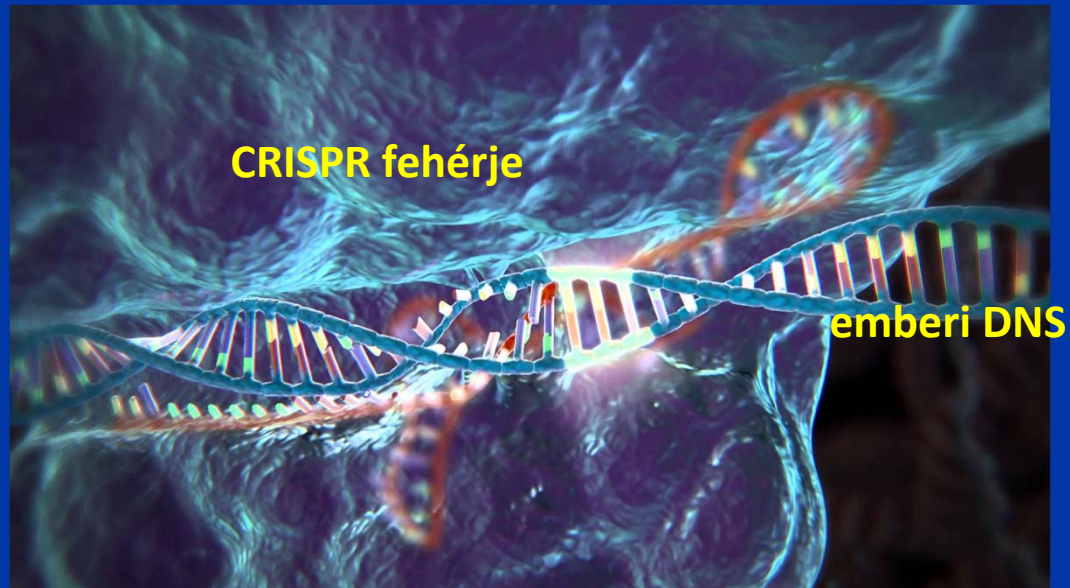


Új módszerek a génebézésben

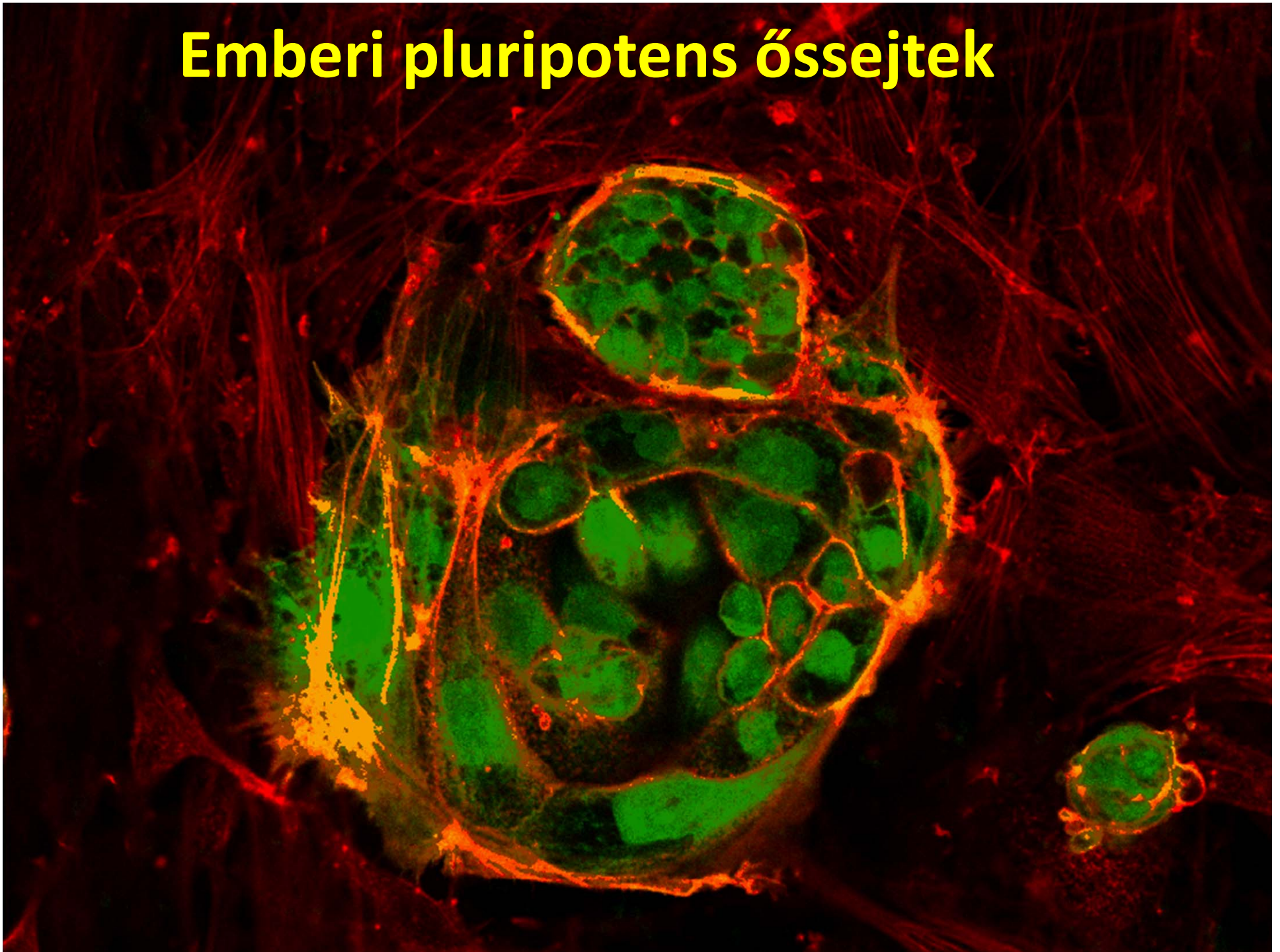


**Hatékony, célzott,
gyors, egyszerű!!**

A CRISPR rendszer – a baktériumok védekező fegyveréből gén-editálás



Emberi pluripotens őssejtek



Szívizomsejtek emberi őssejtekből



Idegsejtek emberi őssejtekből



Az őssejtek terápiás alkalmazásában rejlő fő lehetőségek és veszélyek:

**Transzplantációhoz, sejt-, vagy szövet-beültetéshez
kapcsolódó gyógyító eljárások**

**ES/iPS sejt – Valamennyi szövetféleség pótlására
alkalmas lehet!**

**De: nem-differenciált formában beültetve teratómát
okoz!**

**Csak a már részlegesen differenciálódott, teratómát nem
okozó őssejtek alkalmazására van lehetőség.**

A fejlett terápiák engedélyezésének, bevezetésének és alkalmazásának fő akadályai:

Kis cél-populáció, lassú engedélyezés,

Cell Stem Cell
Forum

**Elégtelen pénz és információ a termék
fizetési feltételeihez,**

**Bonyolult és drága alkalmazási technikák, az
orvosok ellenállása a fejlett terápiákkal
szemben!**

**A fejlett terápiás készítmények jelentős fejlesztési és
előállítási költséggel, igen szoros szabályozási
keretekkel, ugyanakkor alacsony megtérülési
lehetőséggel rendelkeznek!**

2017 – az EMA által eddig engedélyezett fejlett terápiás készítmények

Az elmúlt 8 év alatt összesen hét (!) ATMP-t engedélyezett a Bizottság az Európai Unióban.

Table 1. Market Features of EU-Authorized Advanced Therapy Medicinal Products

ATMP	ChondroCelect	Glybera	MACI	Provenge	Holoclar	Imlygic	Strimvelis
Product Class	tissue-engineered therapy (based on autologous cells)	AAV-mediated in vivo gene therapy	tissue-engineered therapy (based on autologous cells)	autologous somatic cell therapy	tissue-engineered therapy (based on autologous cells)	oncolytic HSV-mediated in vivo gene therapy	ex vivo autologous hematopoietic stem cell gene therapy
Price tag	€20.000	€1.1 million	not available	\$93,000 (only in the US)	not available	\$65,000 (only in the US)	€594,000
National reimbursement in the EU	only achieved in three EU countries (Spain, Belgium, and the Netherlands)	not achieved	not achieved	not achieved	not achieved	not achieved	not achieved
Authorization outside EU	N/A	N/A	N/A	authorized by US FDA on April 29, 2010	N/A	authorized by US FDA on October 27, 2015	N/A
Current status in EU	available (will be withdrawn on November 30, 2016)	available	suspended by EMA on November 19, 2014	withdrawn by EMA on May 6, 2015	available	available	available
Time from filling until obtaining EU marketing authorization	June 1, 2007 to October 5, 2009 (circa 29 months)	December 23, 2009 to October 25, 2012 (circa 34 months)	September 1, 2011 to June 27, 2013 (circa 23 months)	December 30, 2011 to September 6, 2013 (circa 21 months)	March 6, 2013 to February 17, 2015 (circa 24.5 months)	August 28, 2014 to December 16, 2015 (circa 16.5 months)	May 1, 2015 to May 26, 2016 (circa 13 months)
Special considerations	N/A	subject to additional monitoring ^a ; has orphan designation ^b ; authorized under exceptional circumstances ^c	subject to additional monitoring ^a	subject to additional monitoring ^a	subject to additional monitoring ^a ; has orphan designation ^b ; authorized under conditional approval ^d	subject to additional monitoring ^a	subject to additional monitoring ^a ; has orphan designation ^b

Megfizethetelen gyógyszerek!

“Össejt alapú terápiák”

ChondroCelect®	Glybera®	MACI®	Provenge®	Holoclar®	Imlygic®	Strimvelis®
Repair of cartilage defects of the femoral condyle of the knee in adults.	Treatment of familial lipoprotein lipase deficiency with severe or multiple pancreatitis attacks in adults.	Repair of cartilage defects of the knee in adults.	Treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer in male adults.	Treatment of limb stem cell deficiency due to ocular burns in adults.	Treatment of unresectable melanoma (Stage IIIB, IIIC and IVM1a) in adults.	Treatment of severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency (ADA-SCID).

PERSPECTIVE

Medical Innovation Versus Stem Cell Tourism

Olle Lindvall^{1*} and Insoo Hyun^{2*}

Stem cell tourism is criticized on grounds of consumer fraud, blatant lack of scientific justification, and patient safety. However, the issues are complex because they invoke questions concerning the limits of acceptable medical innovation and medical travel. Here we discuss these issues and articulate conditions under which "unproven" therapies may be offered to patients outside of regular clinical trials.

26 JUNE 2009 VOL 324 SCIENCE www.sciencemag.org

16 April 2010
EMA/763463/2009

Public statement

Concerns over unregulated medicinal products containing stem cells

The Agency highlights that access to stem-cell medicinal products should only be under certain controlled conditions

STEM CELLS

TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH

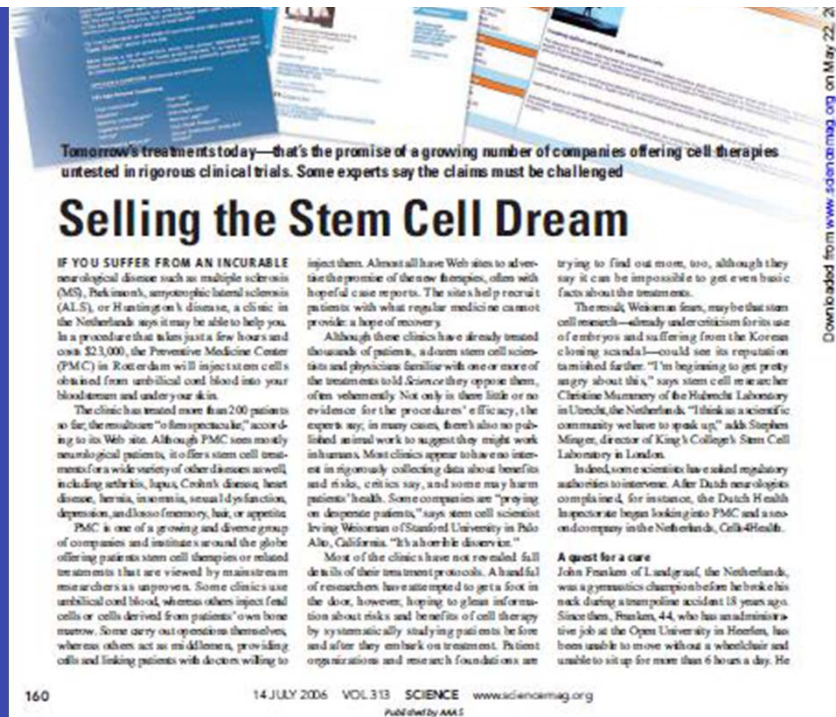
Medicine on the Fringe: Stem Cell-Based Interventions in Advance of Evidence

ALAN C. REGENBERG,^a LAUREN A. HUTCHINSON,^b BENJAMIN SCHANKER,^c DEBRA J. H. MATHEWS^a

^aJohns Hopkins Berman Institute of Bioethics, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ^bThe London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London, London, United Kingdom; ^cBoston University, Boston, Massachusetts, USA

Key Words: Stem cells • Therapy • Bioethics • Clinical trial STEM CELLS 2009;27:2312–2319 www.StemCells.com

“Az EMA-CAT állást foglalt az “őssejt-turizmusnak” nevezett jelenséggel szemben, amelynek során nem igazolt terápiákkal a betegek pénzén végeznek “ember-kísérleteket”



Downloaded from www.sciencemag.org on May 22, 2010

Cell Stem Cell

ISSCR: Report

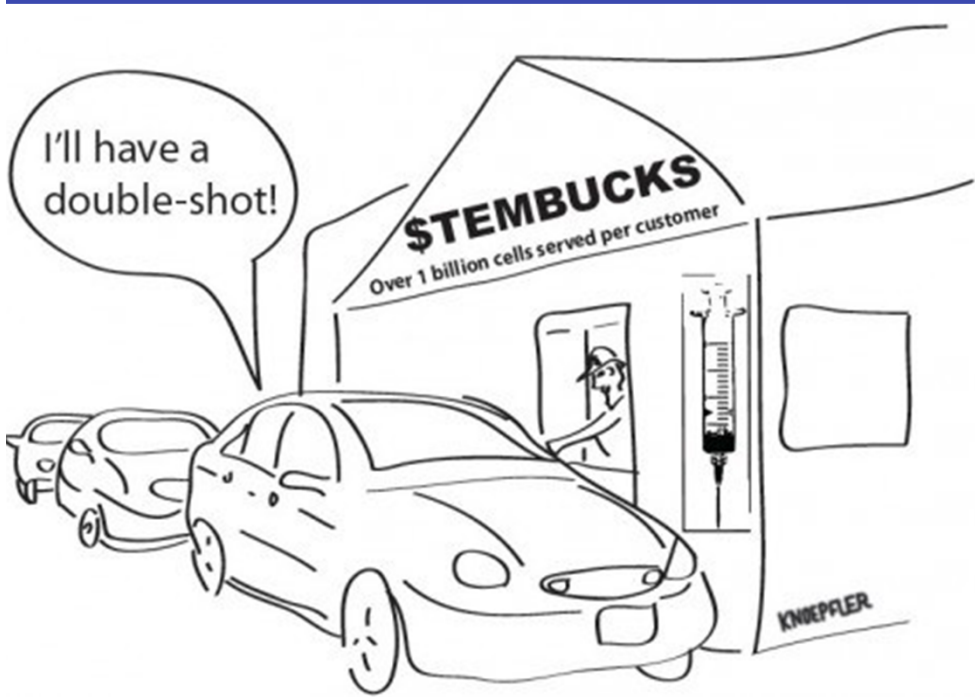
ISSCR  Cell PRESS

Patients Beware: Commercialized Stem Cell Treatments on the Web

A report by the International Society for Stem Cell Research (ISSCR)'s Task Force on Unproven Stem Cell Treatments outlines development of resources for patients, their families, and physicians seeking information on stem cell treatments.

Cell Stem Cell 7, 43–49, July 2, 2010

Őssejtek – és csodák?



**Az őssejt klinikák:
nem engedélyezett, for-profit
humán kísérletek**

**Texas-ban több, mint 20, az USA-ban
100-nál több őssejt klinika,
több millió dolláros jövedelmekkel,
FDA engedély nélkül**

Gyorsan növekvő "franchise" klinikák: "Minden betegségre van gyógyszerünk!"

**Az FDA számára küldött üzenet - a Trump "doktrina":
kevesebb szabályozás, több új gyógyszer**

Őssejtek a magyar bíróságon

A vád szerint egy ukrán tudós módszerei alapján magyar és ukrán orvosok engedély nélkül nyújtottak őssejtkezelést gyógyíthatatlan betegeknek, több millió forintért. Huszonegy sértett - a páciensektől többnyire öt millió forintot kértek.

2015. április 24 - ítéletek első fokon: a bíróság a csalást nem látta megállapíthatónak, de a vádlottak többségét **bűnösnek mondta ki emberen végezhető kutatás szabályainak megszegése, emberi test tiltott felhasználása és kuruzslás bűncselekményében.**

2017. december, megismételt eljárás: a bíróság nemcsak emberi test tiltott felhasználásának és emberen végezhető kutatás szabályai megszegésének büntetében, hanem **többrendbeli csalás** miatt is bűnösnek mondta ki a vádlottjakat.

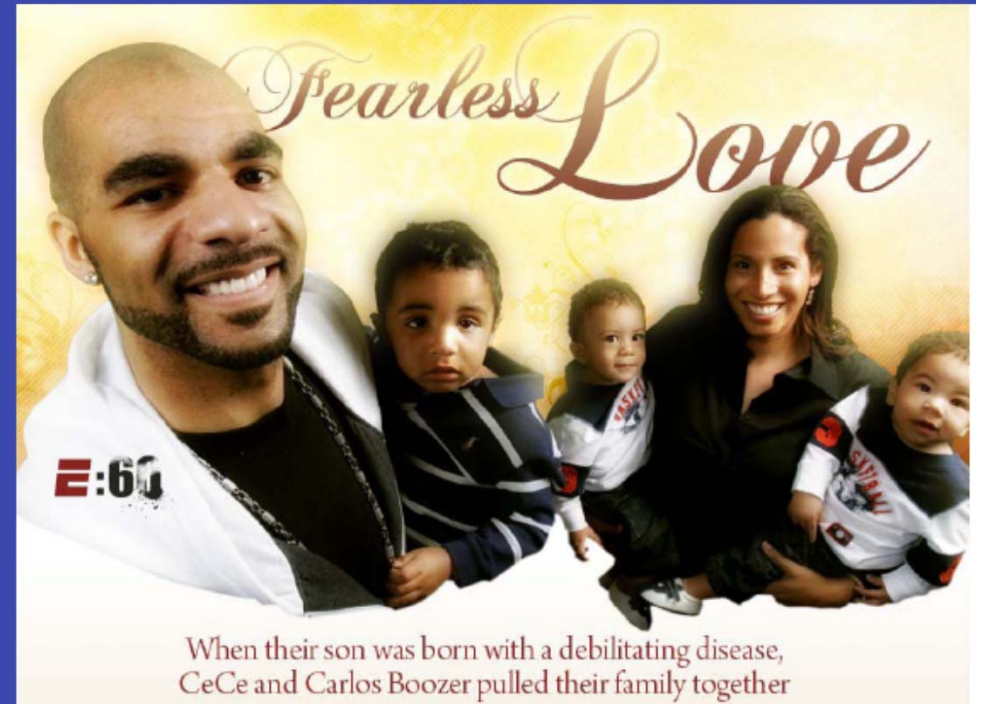
Az ügy mind az öt vádlottja felfüggesztett börtönbüntetést kapott. Pákh Imre elsőrendű vádlottat 10 hónap – 2 év próbaidőre felfüggesztett – börtönre és 9 millió forint pénzbüntetésre ítélték. *Baltaitisz* másodrendű vádlott 1 év, 3 évre felfüggesztett börtönt kapott és 10 évre kiutasították Magyarország területéről. *Dr. Seffer István* harmadendű vádlottat 1 év, szintén 3 évre felfüggesztett börtönrel és 1 millió forint pénzbüntetéssel sújtották.

Asszisztált reprodukció és őssejt-terápia?

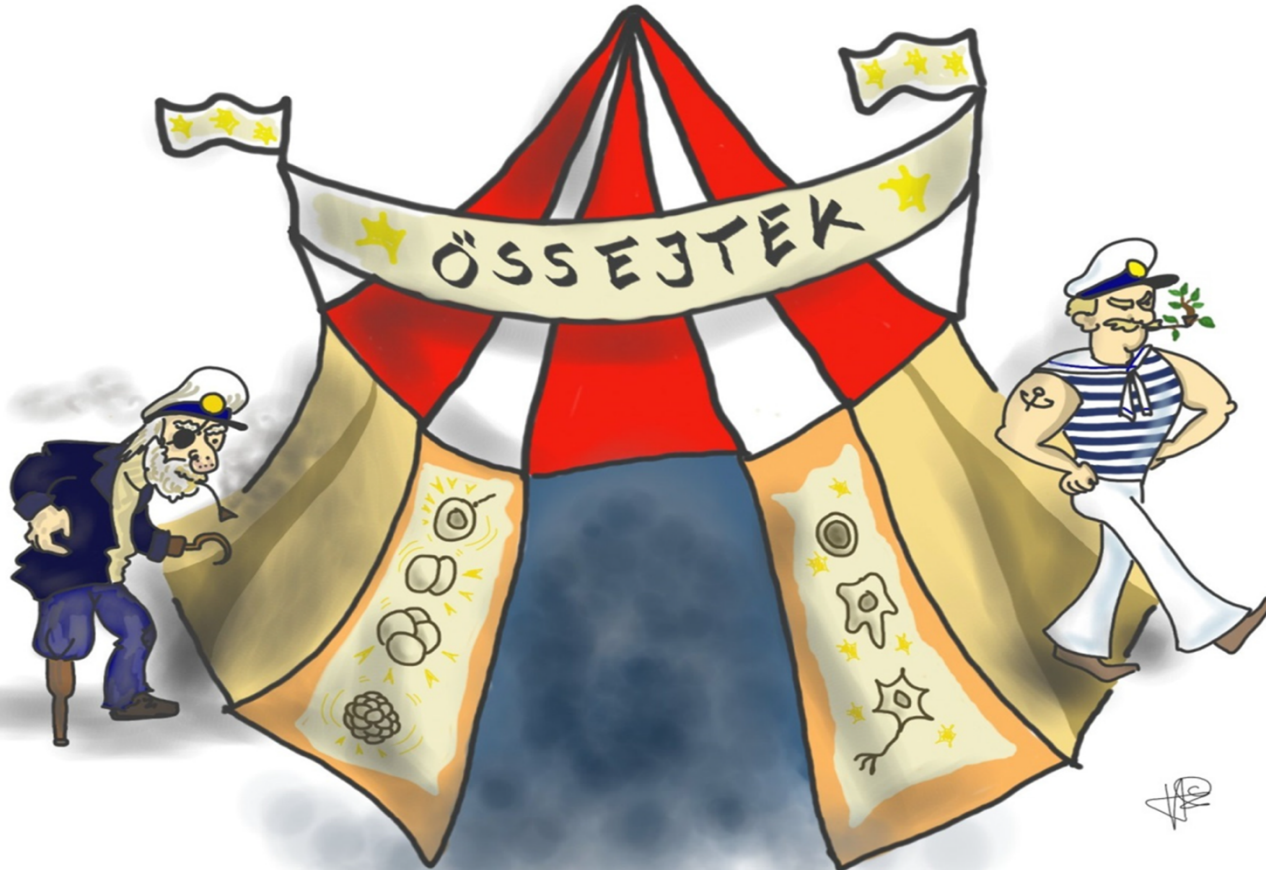
Súlyos sarlósejtes anémiában szenvedő gyermek -
PID-vel biztosított, HLA-identikus testvérek születése -
Köldökzsinórvér-őssejt transzplantáció -
Megmentő (savior) testvér!
(2008, Carlos Boozer, Chicago Bulls)



Vanessa M. Lam/VLM Studios
The Boozer brothers now share a bond that goes beyond typical siblings.



Őssejtekkel a sikerek küszöbén?



Egy kis türelmet a csodákhoz!!

Hargitai
Zsófi
rajza