

## HÜCRESEL TEDAVİ ÜRÜNLERİNİN SINIFLAMASI VE İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GMP)

Zeynep Burçin GÖNEN<sup>1</sup>

### HÜCRESEL TEDAVİ ÜRÜNLERİ

HücreSEL tedavi, kaybedilen fonksiyonları onarmak veya eski haline getirmek için canlı hücrelerin nakline dayanan rejeneratif tıp alanıdır. Hücrelerin tedavi amaçlı kullanımı ile hastalıkları tedavi etme yeteneği, günümüzde kabul gören bir terapötik seçenek haline gelmiştir.<sup>1</sup> Hücre tedavileri ilk olarak otolog kondrositler ve fibroblastların hücreSEL tedavi ürünleri olarak hastaların tedavisinde kullanılması ile gündeme gelmiştir.<sup>2,3</sup> Günümüzde hücreSEL tedavinin odak noktası kök hücrelerdir.<sup>4</sup> Kök hücre tedavilerinde ise embriyonik kök hücrelerin ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin etik sınırlamaları sebebi ile klinik uygulamaya taşınmasındaki zorluklar mevcuttur. Özellikle insan mezenkimal kök hücreler (MKH'ler), çok sayıda farklı tıbbi durumun önlenmesi veya tedavisi için umut verici bir adaydır. MKH'lerin immünolojik düzenleme yetenekleri, doku onarımını artırmaları tedavi etkinliği açısından oldukça önemlidir.<sup>5</sup> MKH'lerin klinik kullanımdaki en büyük avantajı sadece otolog uygulamalara değil allojenik uygulamalara da bağlılık reddi olmadan, güvenli bir şekilde nakledilmesine izin veren immün ayrıcalıklı yapıya sahip olmasıdır.

Her gün ortalama 100 adet 'kök hücre' anahtar kelimesi içeren yayın literatüre dâhil olur iken bunların yalnızca %1'inden daha azı klinik araştırmaları içermektedir. Üzerinde yoğun çalışılan bir konu olmasına rağmen hasta tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmayışının önündeki engel hücreSEL tedavi ürünlerinin maliyetli özel üretim şartları gerektirmesidir.<sup>6</sup>

HücreSEL tedavi ürünleri ülkelere göre sınıflama farklılıkları olması ile beraber genel olarak ileri tedavi tıbbi ürünler (İTTÜ) olarak isimlendirilirler. İTTÜ'ler somatik hücre tedavisi ürünleri, doku mühendisliği ürünleri, gen terapi ürünleri olarak sınıflandırılır.<sup>6</sup> Bu ürünlerin bir tıbbi cihaz ile birlikte kullanılması durumunda ise; kombine İTTÜ olarak isimlendirilirler (**Şekil 1**). İTTÜ'ler canlı otolog, allojenik veya ksenogenik olarak üretilebilir. Doku mühendisliği ürünleri hücreSEL olmayan bileşenleri (kimyasal/biyolojik bileşikler, iskele vb.) de içerebilir.

Ülkemizde İTTÜ'lerin endüstriyel üretimi Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan İleri Tedavi Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği' kapsamında değerlendirilir. Üretimin kalitesini standardize etme amaçlı 27 Mayıs 2023 tarihinde güncel bir yönetmelik ya-

<sup>1</sup> Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Klinik Bilimler Bölümü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD., zburcin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2725-9330

**Tablo 1. FDA Tarafından Onaylanmış Hücresel Tedavi ve Gen Terapisi Ürünleri**

<u>ABECMA (idecabtagene vicleucel)</u> Celgene Corporation, bir Bristol-Myers Squibb Şirketi
<u>ADSTILADRIN</u> Ferring İlaç A/Ş
<u>ALLOCORD (HPC, Kordon Kanı)</u> SSM Kardinal Glennon Çocuk Tıp Merkezi
<u>BREYANZI</u> Juno Therapeutics, Inc., bir Bristol-Myers Squibb Şirketidir
<u>CARVYKTI (ciltcabtagene otoleucel)</u> Janssen Biotech, Inc.
<u>CLEVECORD (HPC Kordon Kanı)</u> Cleveland Kordon Kanı Merkezi
<u>Ducord, HPC Kordon Kanı</u> Duke Üniversitesi Tıp Fakültesi
<u>ELEVIDYS</u> delandistrojen moxeparovec
<u>GINTUIT (Sığır Kollajeninde Allojenik Kültürlü Keratinositler ve Fibroblastlar)</u> Organogenez Incorporated
<u>HEMACORD (HPC, kordon kanı)</u> New York Kan Merkezi
<u>HEMGENIX</u> CSL Behring LLC
<u>HPC, Kordon Kanı</u> Clinimmune Laboratuvarları, Colorado Üniversitesi Kordon Kanı Bankası
<u>HPC, Kordon Kanı - MD Anderson Kordon Kanı Bankası</u> MD Anderson Kordon Kanı Bankası
<u>HPC, Kordon Kanı - LifeSouth</u> LifeSouth Community Blood Centers, Inc.
<u>HPC, Kordon Kanı - Bloodworks</u> Bloodworks
<u>IMLYGIC (talimogene laherparepvec)</u> BioVex, Inc., Amgen Inc.'in bir yan kuruluşudur.
<u>KYMRIAH (tisagenlecleucel)</u> Novartis İlaç Şirketi
<u>LANTIDRA (donislecel)</u> CellTrans Inc.
<u>LAVIV (Azficel-T)</u> Fibrocell Teknolojileri
<u>LUXTURNA</u> Spark Therapeutics, Inc.
<u>MACI (Domuz Kollajen Membranı Üzerinde Otolog Kültürlü Kondrositler)</u> Vericel Corp.

OMISIRGE (omidubisel-onlv)

Gamida Cell Ltd.

PROVENGE (sipuleucel-T)

Dendreon Corp.

RETHYMIC

Enzyvant Therapeutics GmbH

ROCTAVIAN (valoktokogen roxaparovec-rvox)

BioMarin İlaç A.Ş.

SKYSONA (elivaldogene autotemcel)

bluebird bio, Inc.

STRATAGRAFT

Stratatech Corporation

TECARTUS (brexucabtagene autoleucel)

Kite Pharma, Inc.

VYJUVEK

Krystal Biotech, Inc.

YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)

Kite Pharma, Incorporated

ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel)

bluebird bio, Inc.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparovec-xioi)

Novartis Gen Therapies, Inc.

**KAYNAKLAR**

1. Bacakova L., Zarubova J., Travnickova M. et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adiposederived stem cells - a review. *Biotechnol Adv.* 2018;36(4):1111-26.
2. Mc Neil S. Progress and opportunities for tissue engineering skin. *Nature* 2007;445:880-974.
3. Getgood A., Brooks R., Fortier L., Rusthon N. Articular cartilage tissue engineering: today's research tomorrow's practice? *J Bone Joint Surg Br* 2009;91B:565-76
4. Ahrund-Richter L., De Luca M., Marshak D.R. et al. Isolation and production of cells suitable for human therapy: challenges ahead. *Cell Stem Cell* 2009;4:20- 26.
5. Ullah I., Subbarao R.G., Rho G.J. Human mesenchymal stem cells – current trends and future prospective. *Biosci Rep.* 2015;35(2):e00191.
6. EMEA/CHMP 2006. Guideline on human cell-based medicinal products. EMEA/CHMP/410869/2006.
7. Dietz A.B., Padley D.J., Gastineau DA. Infrastructure development for human cell therapy translation. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 320-4.
8. Good Manufacturing Practice for Pharmaceuticals Manufactures. [www.gmp-quality.com](http://www.gmp-quality.com).
9. FACT-JACIE International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT-Joint Accreditation Committee of International Society of Cellular Therapy (ISCT) and European Group of Blood and Marrow transplantation (EBMT) (JACIE). [www.factwebsite.org](http://www.factwebsite.org)

10. Cellular and Gene Therapy Products. US Food and Drug Administration. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
11. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No726/2004.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
13. EU Guidelines: Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products, 2009 (corrected version).
14. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan: İnsan Doku ve Hücre Ürünlerinin Ruhsatlandırılması ve bu Ürünlerin Üretim, İthalat, İhracat, Depolama ve Dağıtım Faaliyetlerini Yürüten Merkezler hakkında Tebliğ. 4 Nisan 2014 Resmi gazete sayı: 28962.
15. Gönen Z.B, Şahin N.S. Klinik Kullanım İçin Mezenkimal Kök Hücrelerin Hazırlanması. *Akd Med J.* 2019; 5(2):169-75.
16. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8:315-17.
17. Directive 2004/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
18. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
19. Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reaction and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
20. Reicin C. *Westlaw Journal*. Published [online] <https://www.torlys.com/Publications/Publications/AR2012-32>. October 2012.
21. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018;22(6):824-33.
22. Sipp D 2015. Conditional approval: Japan lowers the bar for regenerative medicine products. *Cell Stem Cell*, 16: 353–6.
23. JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. Annual Report Published [online] [http://www.jcrpharm.co.jp/wp-content/uploads/2017/10/JCR-AR2017\\_English\\_FINAL1](http://www.jcrpharm.co.jp/wp-content/uploads/2017/10/JCR-AR2017_English_FINAL1). March 2017.
24. Phinney D.G., Galipeau J., Krampera M., Martin I., Shi Y., Sensebe L. MSCs: science and trials. *Nat Med*. 2013;19, 812.
25. Galipeau J. The mesenchymal stromal cells dilemma--does a negative phase III trial of random donor mesenchymal stromal cells in steroid-resistant graft-versus-host disease represent a death knell or a bump in the road? *Cytotherapy*. 2013;15:2–8.
26. Fibbe W.E., Dazzi F., Leblanc K. MSCs: science and trials. *Nat Med*. 2013; 19: 812–3.