

**Originální léčiva, generika,
biosimilars, léčiva pro moderní
terapii, orphans**

Základní pojmy

V zákoně o léčivech (ZoL) 378/2007 definovány pojmy :

- Látka
- Léčivý přípravek

Co se rozumí látkou?

Jakákoli látka bez ohledu na původ, který může být:

- lidský (*např. lidská krev, její složky*)
- živočišný (*např. mikroorganismy, toxiny, celí živočichové, části orgánů, živočišné sekrety, extrakty*)
- rostlinný
- chemický

Co se považuje za látky?

- **léčivé látky** (součástí LP; způsobují jeho účinek, který je zpravidla farmakologický, imunologický nebo spočívá v ovlivnění metabolismu)
- **pomocné látky** (součástí LP; v použitém množství bez vlastního léčebného účinku, podstatná pro výrobu, přípravu, uchovávání nebo aplikaci LP)

Co je léčivý přípravek ?

- **látka nebo kombinace látek** prezentovaná s tím, že má **léčebné** nebo **preventivní** vlastnosti nebo ovlivňuje **fyziologické funkce** nebo je podaná za účelem stanovení **lékařské dg.**

V ZoL chybí definice pojmu „léčivo“ a „lék“

...nicméně pojmy

„léčivo“ a „léčivá látka“

„lék“ a „léčivý přípravek“

...lze považovat za ekvivalentní

Názvy léčiv/LP

- **Systematické názvy, chemické názvy**
- **Kódové názvy**
- **Generické názvy**
- **Národní a mezinárodní nechráněné názvy (INN)**
- **Lékopisná názvosloví**
- **Obchodní, výrobní názvy**

Kódová označení

- Pracovní označení léčiva během výzkumu
- Často alfanumerická kombinace
- Používá se do doby, než je jí přidělen INN název

- Příklad: GSK-184072 (fi GSK), původně SRT-501 (fi Sirtris)
- Příklad: RU-486

Generický název

- Mezinárodně používané označení , který uvede pro danou látku jako první jeho objevitel nebo výrobce, upravené místním jazykovým zvyklostem
- Pracovní označení potenciálního léčiva
- **Pozor na odlišení tohoto pojmu od pojmu „generikum“!**

INN – národní a mezinárodní nechráněný název

- Jednoduchý, stručný a jedinečný název, který je celosvětově uznávaný a je veřejným majetkem
- Zaveden v roce 1950, používán od 1953
- Pouze pro přesně definované látky, které lze jednoznačně charakterizovat chemickým názvem nebo vzorcem
- Neudílí se pro směsi, rostlinným léčivům ani homeopatikům
- Názvy INN mají zabudován systém - prefixů, - infixů nebo - sufixů
- Příklad: simva**statin**, metopro**lol**, trastuzu**mab**, sunitin**ib**

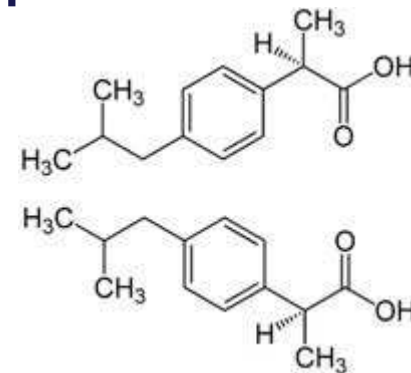
Obchodní / firemní názvy LP

- **Chráněné názvy používané výrobcem**

Kódové označení	Generický název	INN název	Obchodní název
VUFB 10615	dosulepin	dosulepin	PROTHIADEN
GSK-184072	resveratrol	resveratrol	Fáze III. KH
T-20, DP 178	pentafusid	enfuvirtid	FUZEON
LY640315	Není znám	prasugrel	EFFIENT

Ibuprofen..

- Historie tohoto léku je spjata s doktorem [Stewartem Adamsem](#),^[3] který v padesátých letech dvacátého století byl vedoucím vědeckého výzkum u společnosti Boots Pure Drug Company. Patentován 1961 (BRUFEN)
- Analgetikum-antipyretikum, antiflogistikum
- Generický název : ibuprofen
- INN : ibuprofen
- Systematický název (RS)-2-(4-(2-methylpropyl)fenyl)propanová kyselina
- Obchodní název: více než 20....



Ibuprofen..



Generikum vs originální léčivo

- **Originální LP** - původně vyvinuté
- **Generické LP** - ekvivalenty k originálním léčivům, které mohou přijít na trh:
 - po expiraci patentové ochrany originálních LP
 - po splnění principu zásadní podobnosti s originálním LP
 - cena generických LP je zpravidla nižší než u originálních LP

Generikum vs originální léčivo

- léčivý přípravek, který má **shodné kvalitativní a kvantitativní složení**, pokud jde o léčivé látky, a **shodnou lékovou formu** s referenčním léčivým přípravkem a u kterého byla prokázána **bioekvivalence** s referenčním léčivým přípravkem příslušnými studiemi biologické dostupnosti;
- různé soli, estery, ethery, izomery, směsi izomerů, komplexy nebo deriváty léčivé látky se považují za tutéž léčivou látku, pokud se významně neodlišují vlastnostmi týkajícími se bezpečnosti, popřípadě účinnosti;

Typy bioekvivalenčních studií

A/ Farmakokinetické studie

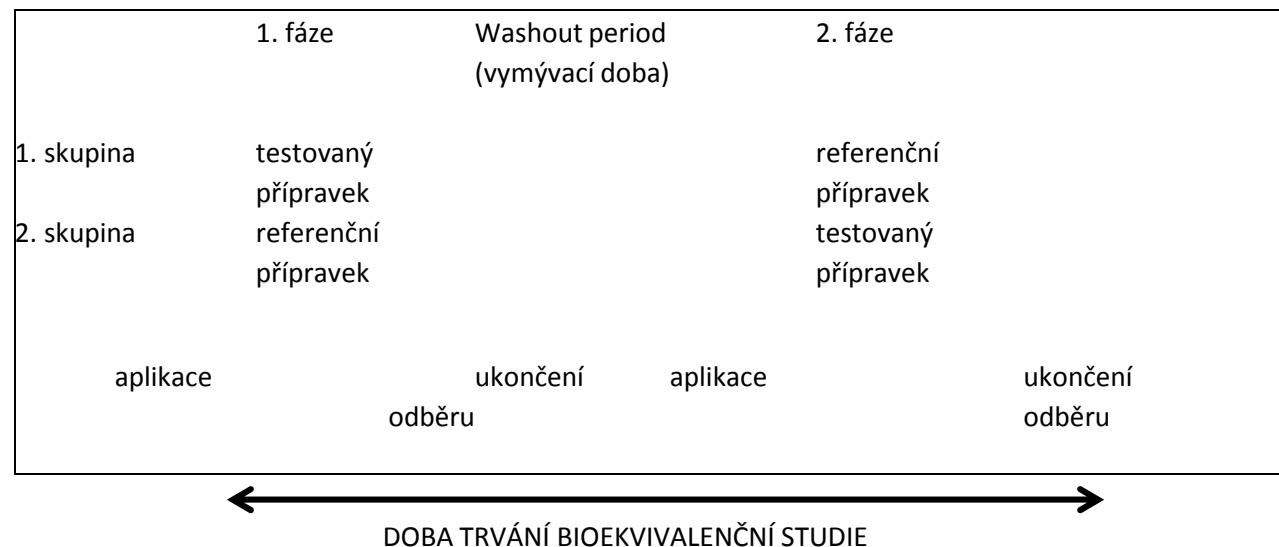
- Pokud léčivo vytváří měřitelné koncentrace v určitých biologických tekutinách (např. v plazmě), provádí se farmakokinetická studie.
- Přístup je založen na skutečnosti, že měření koncentrace léčiva v místě účinku obecně není možné a že existuje vztah mezi bezpečností, účinností a koncentrací léčiva nebo aktivního metabolitu v systémové cirkulaci.

Typy bioekvivalenčních studií

A/ Farmakokinetické studie

- Zkřížené uspořádání, zdraví dobrovolníci
- **základním parametrem = farmakokinetické parametry (AUC, c_{\max} a t_{\max} , $t_{1/2}$), jejichž hodnoty musí u generik nabývat 80–125 % originálu, aby oba přípravky bylo možné prohlásit za bioekvivalentní**

Příklad zkříženého uspořádání studie



Typy bioekvivalenčních studií

A/ Farmakokinetické studie

- Dle WHO doporučení pro $n = 18 - 24$ subjektů
- Léky jsou bioekvivalentní, pokud jejich farmakokinetické parametry jsou zásadně podobné ...
- ...90 % interval spolehlivosti pro dané FK parametry leží v rozmezí 80 – 125 % korespondujících FK parametrů srovnávacího přípravku (originálního LP).
- „Bioekvivalence“ nemusí nutně znamenat „terapeutickou ekvivalenci“
- Antiepileptika ? Antibiotika ?

Prokázání biologické ekvivalence

B/ Farmakodynamické studie

- Pokud není vhodné provést FK studii (přípravky, u nichž se nepředpokládá systémová absorpce)
- vhodné pro topické, příp. inhalační lékové formy

C/ Srovnávací klinické testy (klinická hodnocení)

- V případě cytostatik nelze využít zdravých dobrovolníků, proto je nutné provést klinické hodnocení s účastí pacientů (subjektů hodnocení)

Prokázání biologické ekvivalence

- V České republice se **in vivo** bioekvivalenční studie vyžaduje vždy, pokud je žádost o registraci generika předložena s odkazem na referenční (originální) přípravek.
- In vitro **bioekvivalenční studie (disoluční testy)** se mohou využít pouze například při registraci více sil stejného léčiva nebo při určitých změnách po schválení originálních i generických přípravků.
- *Rozhodné je stanovisko regulačního orgánu (EMA, SÚKL)*

Biosimilars

...“generický přístup“ je v tomto případě nevhodný a vědecky neodůvodnitelný...

Definice „biosimilars“

“kopie” **biotechnologických** léčiv

- po vypršení patentové ochrany na originální biotechnologická léčiva
- V zámoří se pro stejnou skupinu používá termín Follow-on-Biologics, zkráceně FOBs.
- Dalším podobným termínem, se kterým se setkat např. v onkologické terminologii, je **biologická léčba** (ovlivnění angiogeneze, diferenciací apod.)

Biologická léčiva jsou obecně vzato léčiva založená na produktech mikro- nebo makroorganismů (toxiny, léčebná séra, krevní produkty...)

„biotechnologická léčiva“

- výroba je založena na použití rekombinantní DNA, produkovány prostřednictvím prokaryotních nebo eukaryotních buněk v umělých kulturách.
- velmi složitou strukturu a molekulovou hmotnost o dva a více řádů vyšší, než běžná syntetická léčiva.
- Účinek a bezpečnost závislé nejen na primární, ale i sekundární, terciární a potažmo kvartérní struktuře.
- Tato extrémní složitost vede k tomu, že tyto látky, resp. jejich bezpečnostní profil a účinnost jsou velmi snadno ovlivnitelné i drobnou odchylkou ve výrobním postupu –
DE FACTO ORIGINAL

„biosimilars“

- **proteínovou povahu**
- **imunogenicitu**
- **citlivost vůči chemickým, fyzikálním i biologickým činitelům**
- **nemožnost volně zaměňovat *ekvivalentní léčivé přípravky* s jejich obsahem.**

„biosimilars“ ...pohled do historie

- 1972 - získána rekombinantní deoxyribonukleová kyselina (rDNA)
- 1975 - první monoklonální protilátka (MAb).
- Následovalo založení prvních biotechnologických farmaceutických společností. V USA to byl Genentech, v Evropě Biotech.
- 1982 - úplně první biotechnologický produkt byl rekombinantní inzulin (Genentech, obchodovaný firmou Eli Lilly)
- 1986 se dostaly na trh přípravky s podstatně složitější strukturou: monoklonální protilátka OKT3 (OrthoClone®) nebo rekombinantní interferon

Evropská regulace...

- **EMA/CHMP/437/2004 - Guideline on Similar Biological Medicinal Products - overarching guideline – Being revised**
- **EMA/CHMP/BWP/49348/2005 - Quality Issues**
- **EMA/CHMP/3097/2002 - Guidance on Comparability - Non-clinical and clinical issues**
- **EMA/CHMP/89249/2004 - Clinical Investigation on the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins**
- **EMA/CHMP/BMWP/42832/2005 - Non-clinical and Clinical Issues - Being revised**
- **EMA/CHMP/BMWP/101695/2006 - Non/clinical and Clinical Issues After a Change in the Manufacturing Process**
- **EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 - Immunogenicity assessment**



About us

Human medicines

[Pre-authorisation](#)

[Post-opinion](#)

[Post-authorisation](#)

[Product information](#)

[Scientific advice and protocol assistance](#)

Scientific guidelines

[Search guidelines](#)

[Quality](#)

[Q&A on quality](#)

[Biologicals](#)

[Non-clinical](#)

[Clinical efficacy and safety](#)

Multidisciplinary

[Paediatrics](#)

[Cell therapy and tissue engineering](#)

[Vaccines](#)

Biosimilar

[Gene Therapy](#)

[Herbal medicinal products](#)

[Pharmacogenomics](#)

[Miscellaneous](#)

[ICH](#)

[Innovation Task Force](#)

[Home](#) [Regulatory](#) [Human medicines](#) [Scientific guidelines](#) [Multidisciplinary](#) [Biosimilar](#)

Multidisciplinary: Biosimilar

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

This page lists the scientific guidance documents on **biosimilar medicines**.

If you have comments on a document which is open for consultation, please use:

[Form for submission of comments on scientific guidelines](#)

Table of contents

- [Overarching biosimilar guidelines](#)
- [Product-specific biosimilar guidelines](#)
- [Other guidelines relevant for biosimilars](#)


Overarching biosimilar guidelines




















[Back to top](#)

Topic	Documents	Reference number	Publication date	Effective date	Remarks
Revision of the guideline on similar biological medicinal product	Concept paper	CHMP/BMWP/572643/2011	Released for consultation November 2011		Deadline for comments 29 February 2012
Revision of the guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	Concept paper	EMA/CHMP/BMWP/572828/2011	Released for consultation October 2011		Deadline for comments 31 December 2011
Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues	Adopted guideline	EMA/CHMP/BMWP/42832/2005	February 2006	June 2006	
Revision of the guideline on similar biological medicinal products containing	Concept paper	EMA/CHMP/BWP/617111/2010	Released for consultation February		Deadline for comments

Compassionate use
Pharmacovigilance
Advanced therapies
Inspections
Product defects and recalls
Parallel distribution
Pandemic influenza
Non-pharmaceutical products
New countries/EFTA
Fees
Veterinary medicines

Product-specific biosimilar guidelines

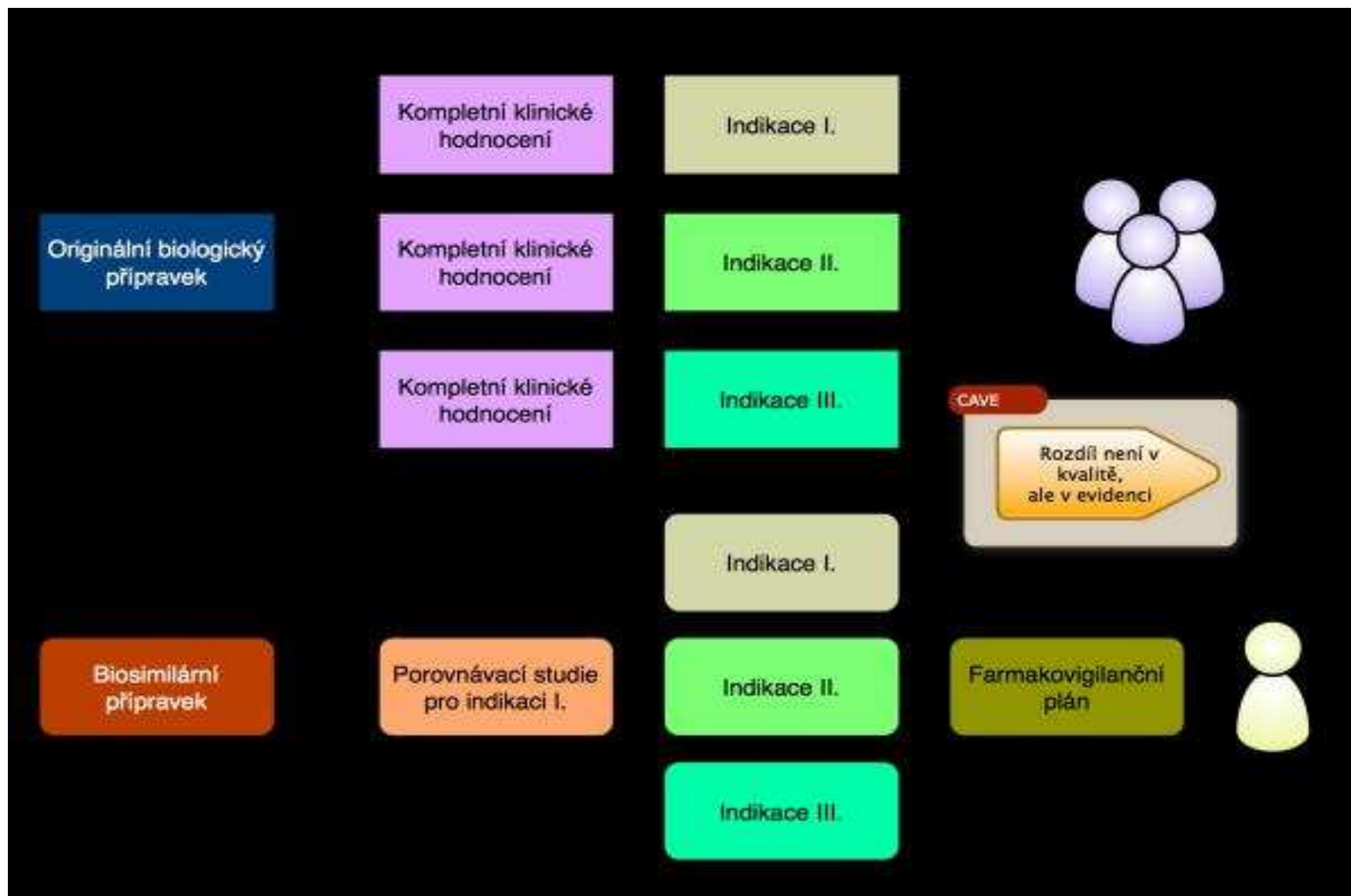
[Back to top](#) 

Topic	Documents	Reference number	Publication date	Effective date	Remarks
Similar biological medicinal products containing interferon beta	 Draft guideline	CHMP/BMWP /652000/2010	Released for consultation December 2011		Deadline for comments 31 May 2012
Similar biological medicinal products containing recombinant follicle stimulation hormone	 Draft guideline  Concept paper	CHMP/BMWP /671292/2010	Released for consultation November 2011		Deadline for comments 31 May 2012
Similar biological medicinal product containing recombinant interferon beta	 Concept paper	EMA/CHMP /BMWP/86572/2010	Released for consultation Mar 2010		Deadline for comments 11 June 2010
Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies	 Draft guideline  Concept paper	EMA/CHMP /BMWP/403543/2010	Released for consultation November 2010		Deadline for comments 31 May 2011
Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins	 Overview of comments  Adopted guideline  Draft guideline  Concept paper	EMA/CHMP /BMWP/301636/08	April 2010	30 September 2010	
Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins	 Submission of comments  Adopted guideline	EMA/CHMP /945626/2005	March 2006	July 2006	 Superseded by EMEA/CHMP /BMWP/301636/08
Revision of the guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins	 Concept paper	EMA/CHMP /BMWP/522386/2011	Released for consultation July 2011		Deadline for comments 30 September 2011
Similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins	 Overview of comments  Adopted guideline  Draft guideline  Concept paper	EMA/CHMP /BMWP/118264/2007	April 2009	October 2009	
Non-clinical and clinical	 Adopted guideline	EMA/CHMP	June 2009	April 2009	

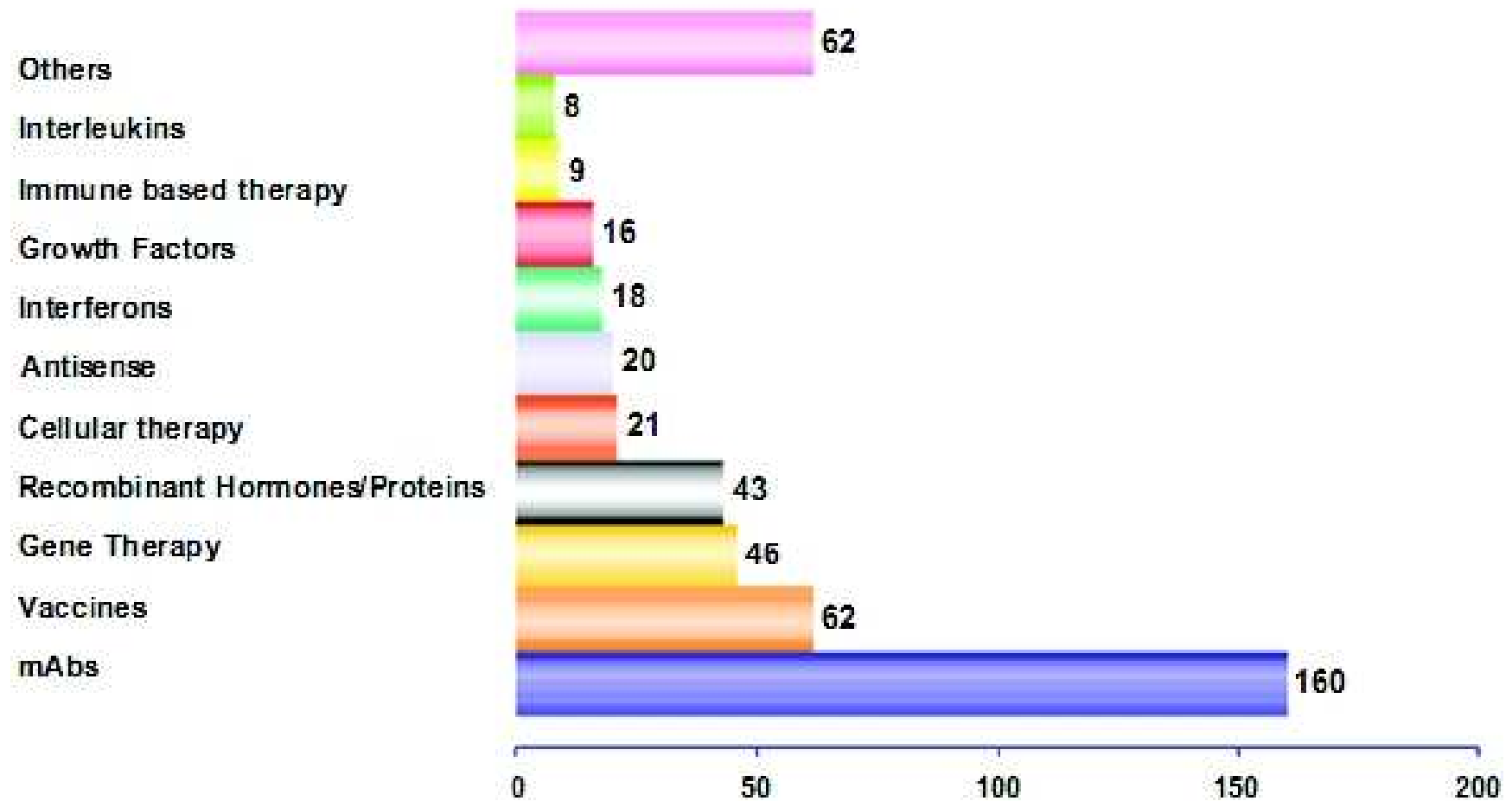
Definice a regulace v ZoL

Biologický léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému přípravku”.

- **Bezpečnost a účinnost je hodnocena proti komparátoru, kterým je originální přípravek.**
- **Posouzení bezpečnosti a účinnosti lze dělat jen pro jednu indikaci a pro ostatní výsledky extrapolovat, pokud účinnost v daných indikacích je založena na stejném mechanismu.**
- **Je nutné předložit data o imunogenicitě přípravku.**
- **Je nutné zpracovat a předložit ke schválení farmakovigilanční plán s důrazem na:**
 - **Projevy imunogenicity,**
 - **vzácně se vyskytující nežádoucí účinky.**



Biosimilars ve vývoji...



Generics

Biosimilars

Originator Products

Development Environment

Probability of Success

Time

Cost

High (~90%)

Moderate (50-75%)

Low (~30%)

Short (3-4 yrs)

7-8 years

Long (8-12 yrs)

Low (<\$5 M)

\$100-\$200M

High (>\$800 M)

Marketing Environment

Pricing

Marketing Investment

Decision Makers

Competitors

Commodity

Value

Premium (full price)

Low

Promotion / Detail

High

GPOs, MCOs

Payers and Prescribers

Prescribers, patients

Many, little differentiation

Several, partially differentiated

Few, well differentiated

Other Dynamics

Point of Differentiation

Barriers to Entry

Product Op. Profit Margins

Price, breadth of portfolio

Price, product profile

Product profile, marketing

Low (cost efficiency)

Moderate (capital and devt.)

High (discovery & devt.)

Around 20%

Mixed (20-30%)

Around 35%

Source: FTC Report June 2009 and HSP internal analysis

Biosimilars registrované v ČR

V tuto chvíli 12 přípravků

- **látky:**
 - **Epoetin alfa – EPREX originální LP (generika ABSEAMED, BINOCRIT, EPOETIN ALFA HEXAL)**
 - **Epoetin zeta (RETACRIT, SILAPO)**
 - **Filgrastim – NEUPOGEN (BIOGRASTIM, FILGRASTIM HEXAL, RATIOGRASTIM, ZARZIO)**
 - **Somatotropin (GENOTROPIN, HUMATROPE, ZOMACTON)**

Ovšem ve výhledu...

- Patentová ochrana více než 30-ti originálních LP vyprší mezi 2012 and 2015
- Toto reprezentuje přibližně 64 mld USD do roku 2015

Trade name	INN of active substance	Clinical use (examples)
Mabthera/Rituxan®	Rituximab	B-cell non-Hodgkin's lymphoma Rheumatoid arthritis
Avastin®	Bevacizumab	Colorectal cancer, lung cancer
Erbix®	Cetuximab	Colorectal cancer, head and neck cancer
Vectibix®	Panitumumab	Colorectal cancer
Campath®	Alemtuzumab	B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL)
Herceptin®	Trastuzumab	Breast cancer
Humira®	Adalimumab	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease
Remicade®	Infliximab	Rheumatoid arthritis, Crohn's disease, psoriasis
Simulect®	Basiliximab	Transplant rejection
Zenapax®	Daclizumab	Transplant rejection
Xolair®	Omalizumab	Asthma
Tysabri®	Natalizumab	Multiple sclerosis
Lucentis®	Ranibizumab	Macular degeneration
Synagis®	Palivizumab	Respiratory syncytial virus infection

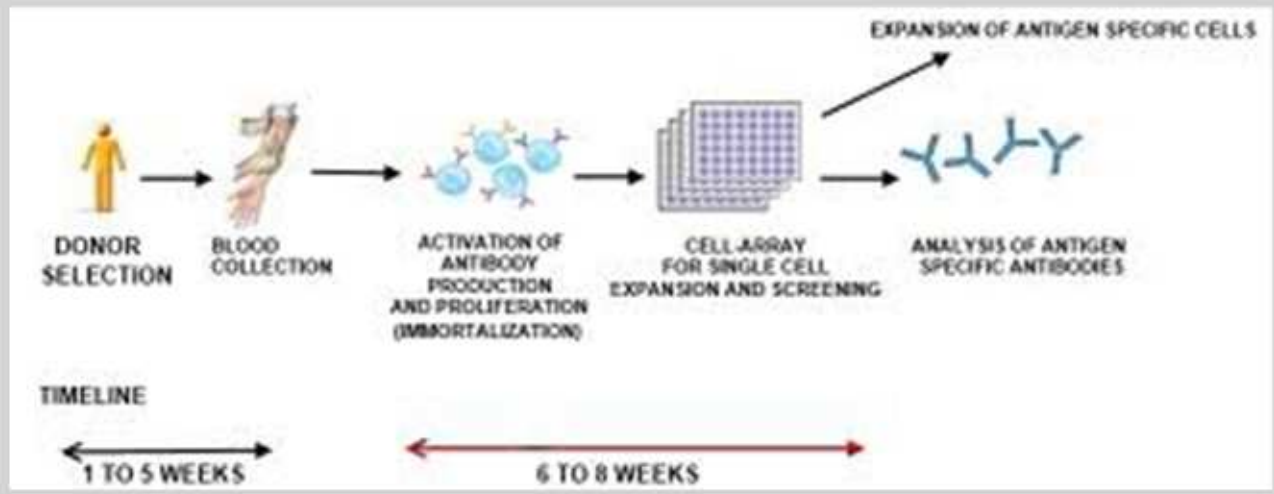
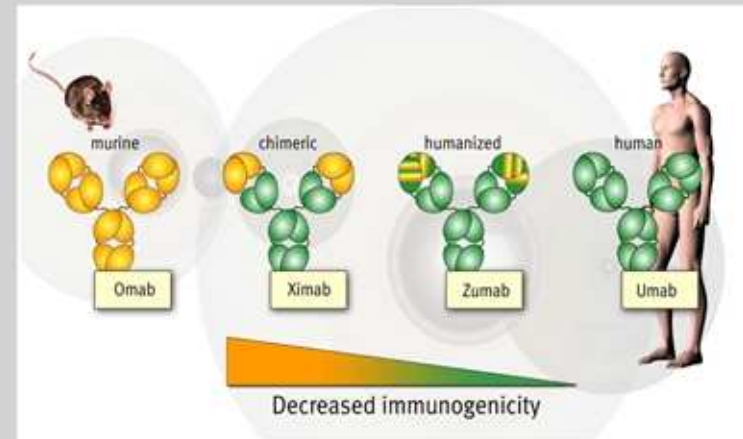
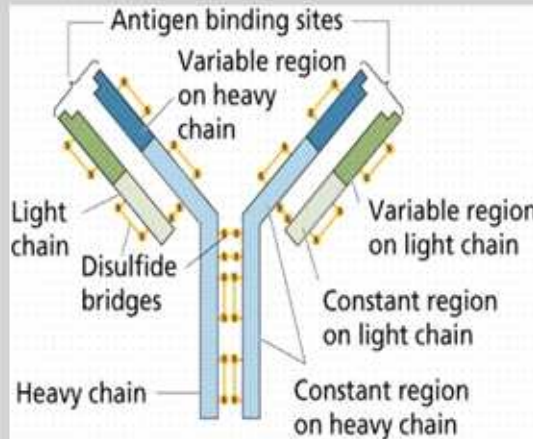
Monoklonální protilátky

belimumab

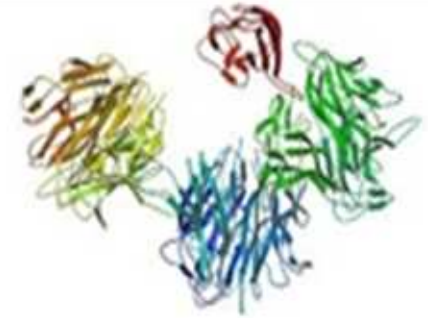
ipilimumab

brentuximab vedotin

denosumab

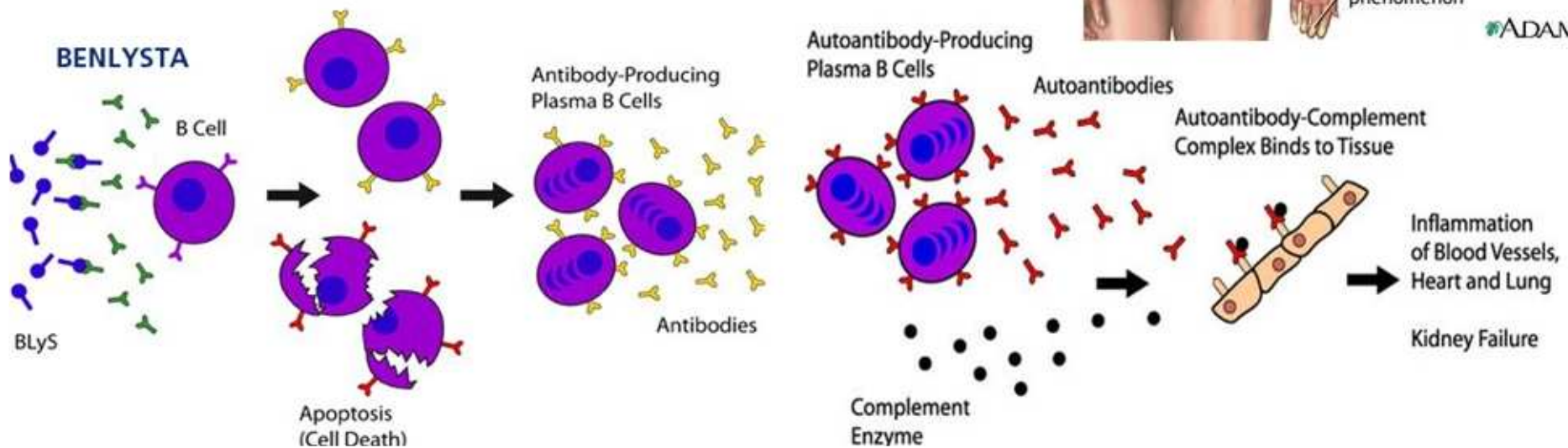
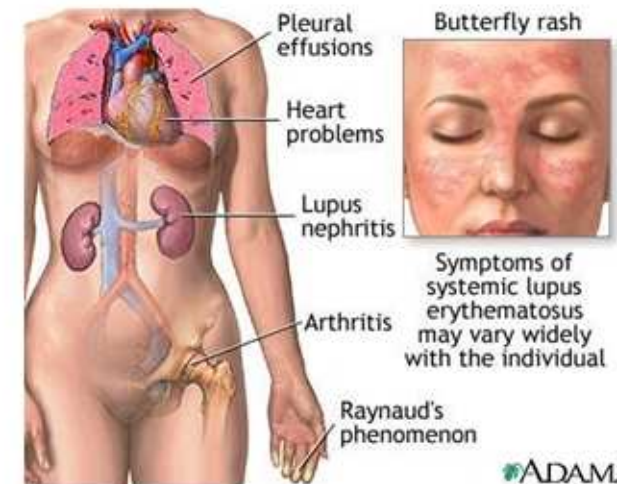


Belimumab



První inhibitor zacílený na protein stimulující B-lymfocyty (BLyS), který redukuje počet abnormalních B lymfocytů způsobujících

Systémový Lupus Erythematosus (SLE)

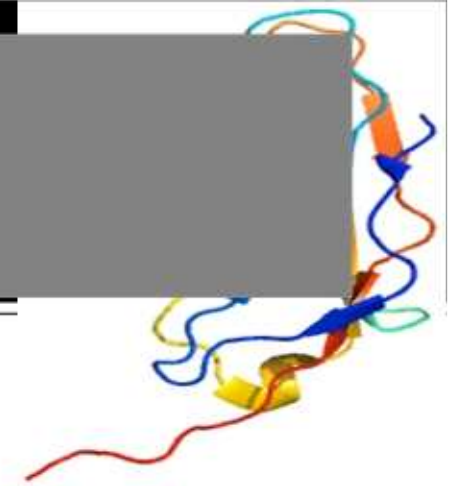
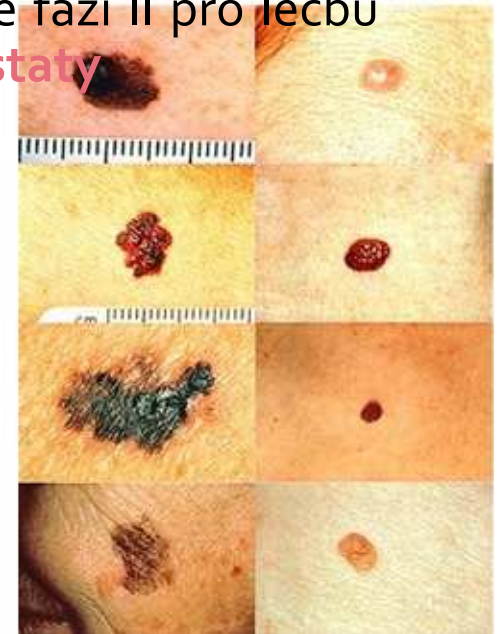
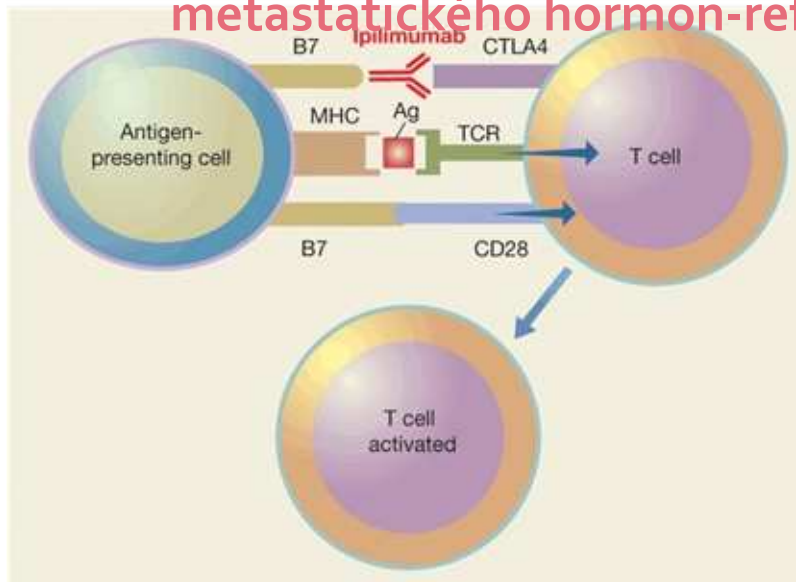


Ipilimumab

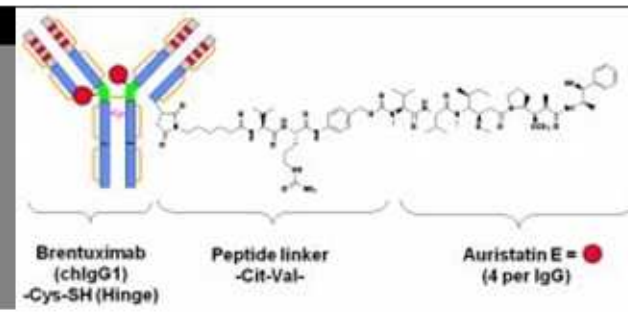
Inhibitor **CTLA-4** receptoru T lymfocytů

Blokováním tohoto receptoru zůstává
T lymfocyt aktivní vůči
rakovinným buňkám jako je **melanom**

Klinické hodnocení fáze III pro léčbu **nemalobuněčného karcinomu plic** (NSCLC), **malobuněčného karcinomu plic** (SCLC) a ve fázi II pro léčbu **metastatického hormon-refrakterního karcinomu prostaty**

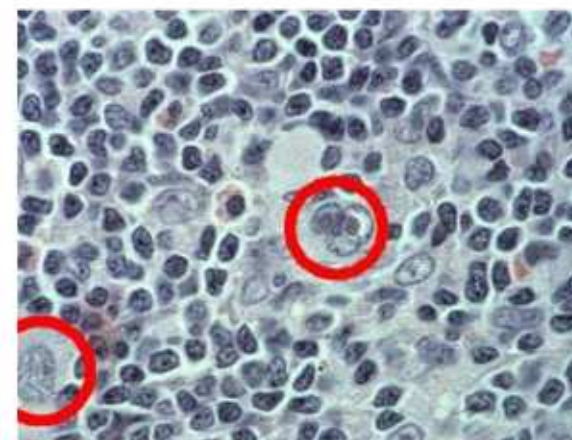
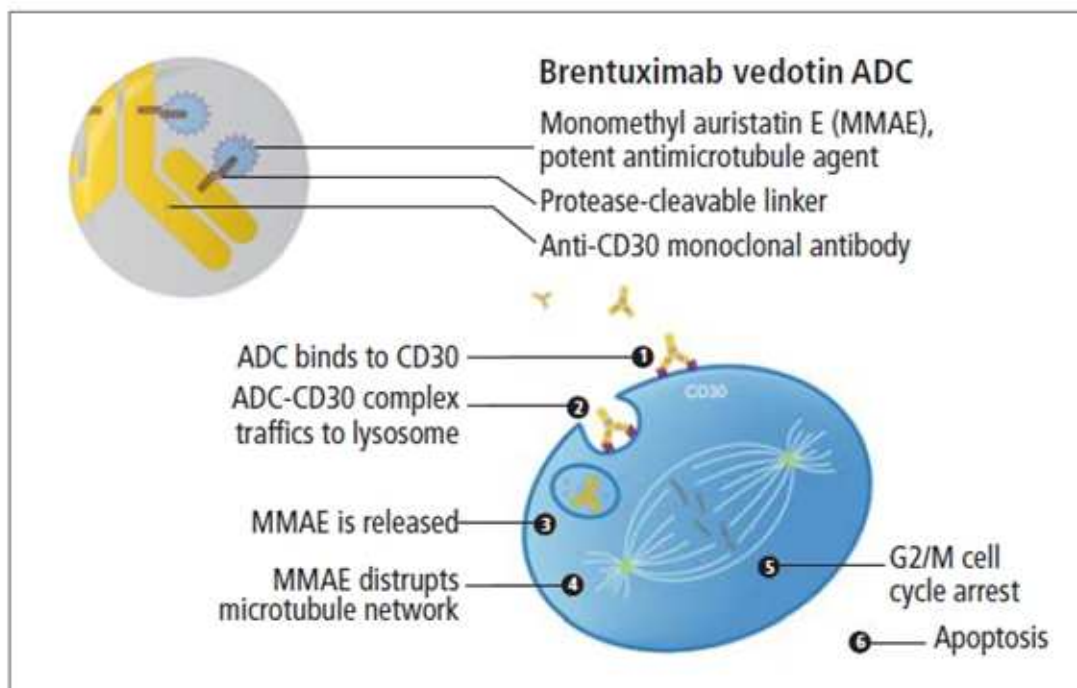


Brentuximab vedotin



Konjugát protilátek (ADC) zacílených na CD-30

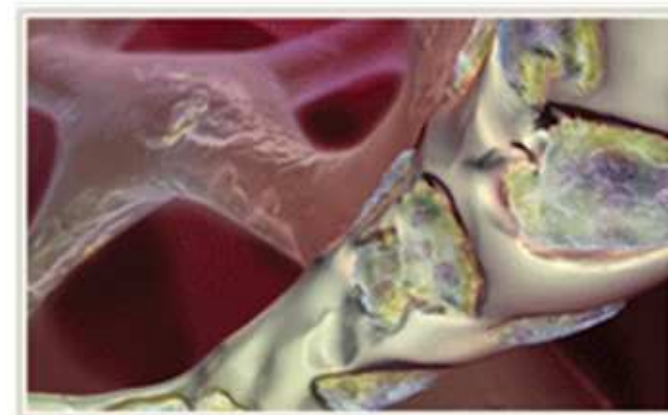
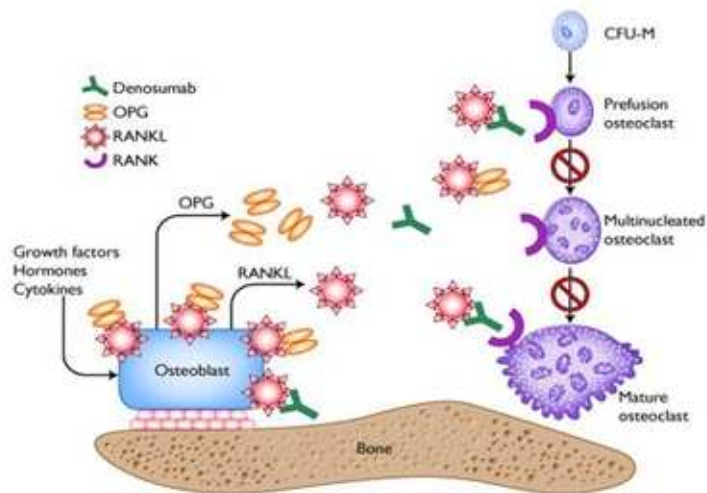
Léčba **Hodginova lymfomu** po selhání autologní transplantace kmenových buněk (ASCT) nebo po selhání dvou předchozích multi-agentních chemoterapie u pacientů, kteří nejsou kandidáti k ASCT



Denosumab

Receptor Aktivujícího Nukleárního faktoru KappaB (RANK ligand, RANKL), což je klíčový mediátor funkce, formace a přežívání osteoklastů

Prevence kostních příhod u pacientů s kostními metastázami ze solidních tumorů

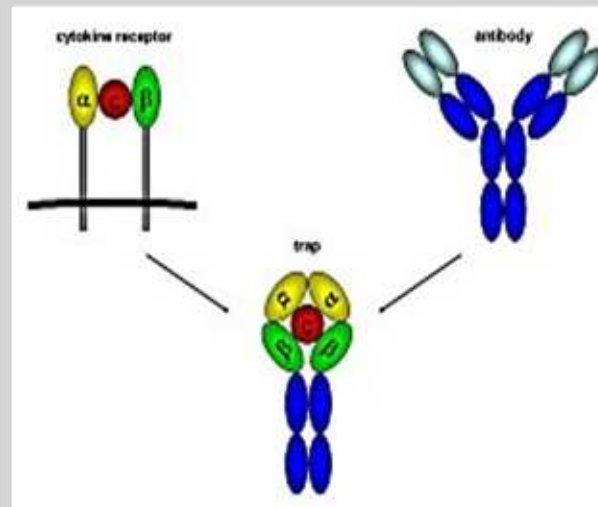
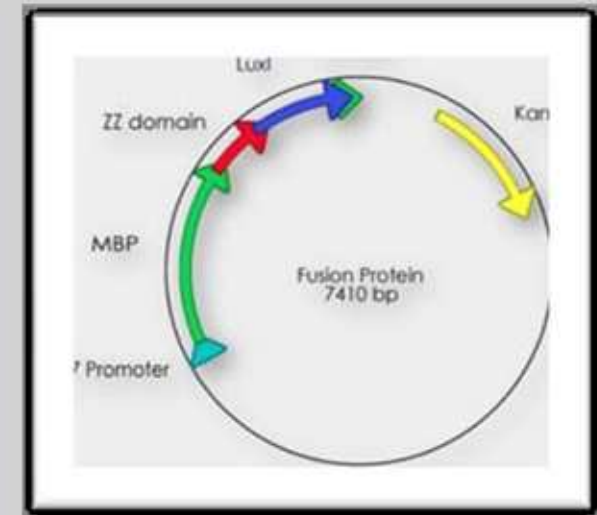


Fúzní proteiny

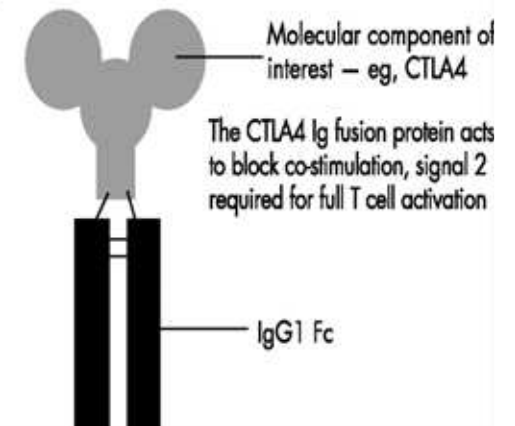
Aflibercept

Belatacept

obsahující molekuly
cytokinových receptorů
nebo adhezních molekul
a část Fc fragmentu
imunoglobulinů, která
zvyšuje stabilitu
molekuly



Fusion protein construction
— eg, CTLA4-Ig



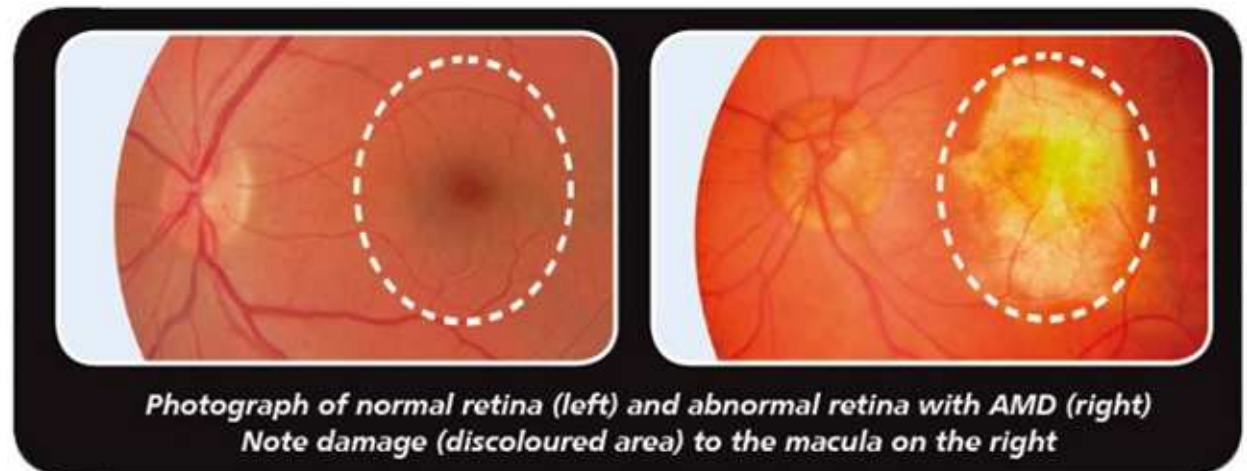
Aflibercept

Rekombinantní fúze proteinů

Dimerický glykoprotein

obsazuje receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGFR-1

neovaskulární (vlhká) s věkem související makulární degenerace (AMD)

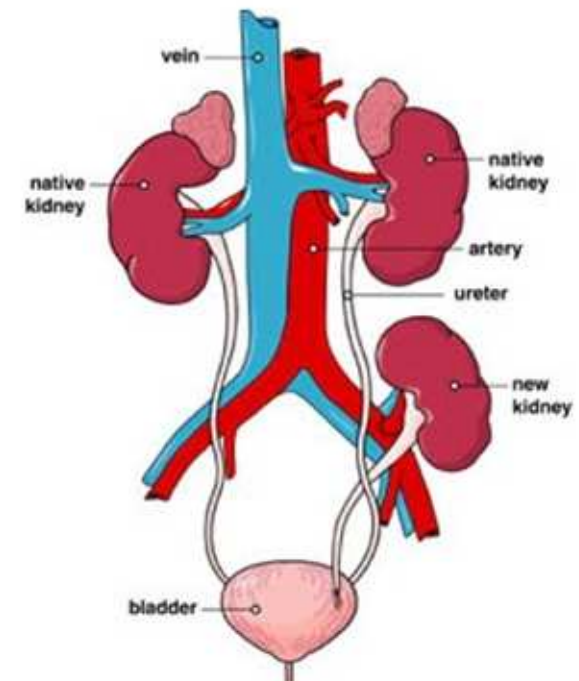
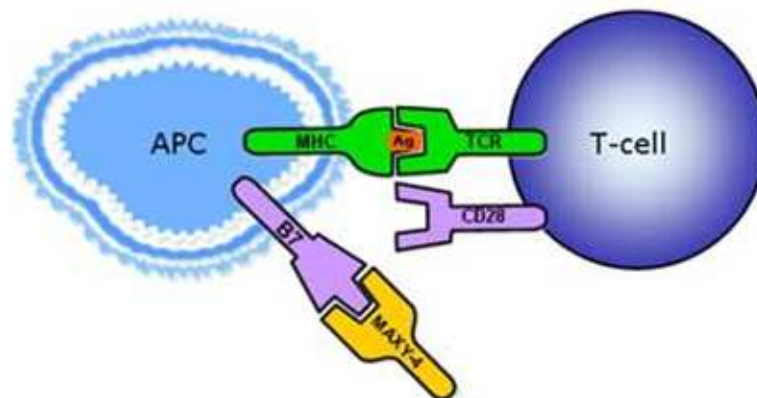


Belatacept

Fúze proteinů složená z Fc fragment lidského IgG1 imunoglobulinu spojeného s mimobuněčným receptorem CTLA-4

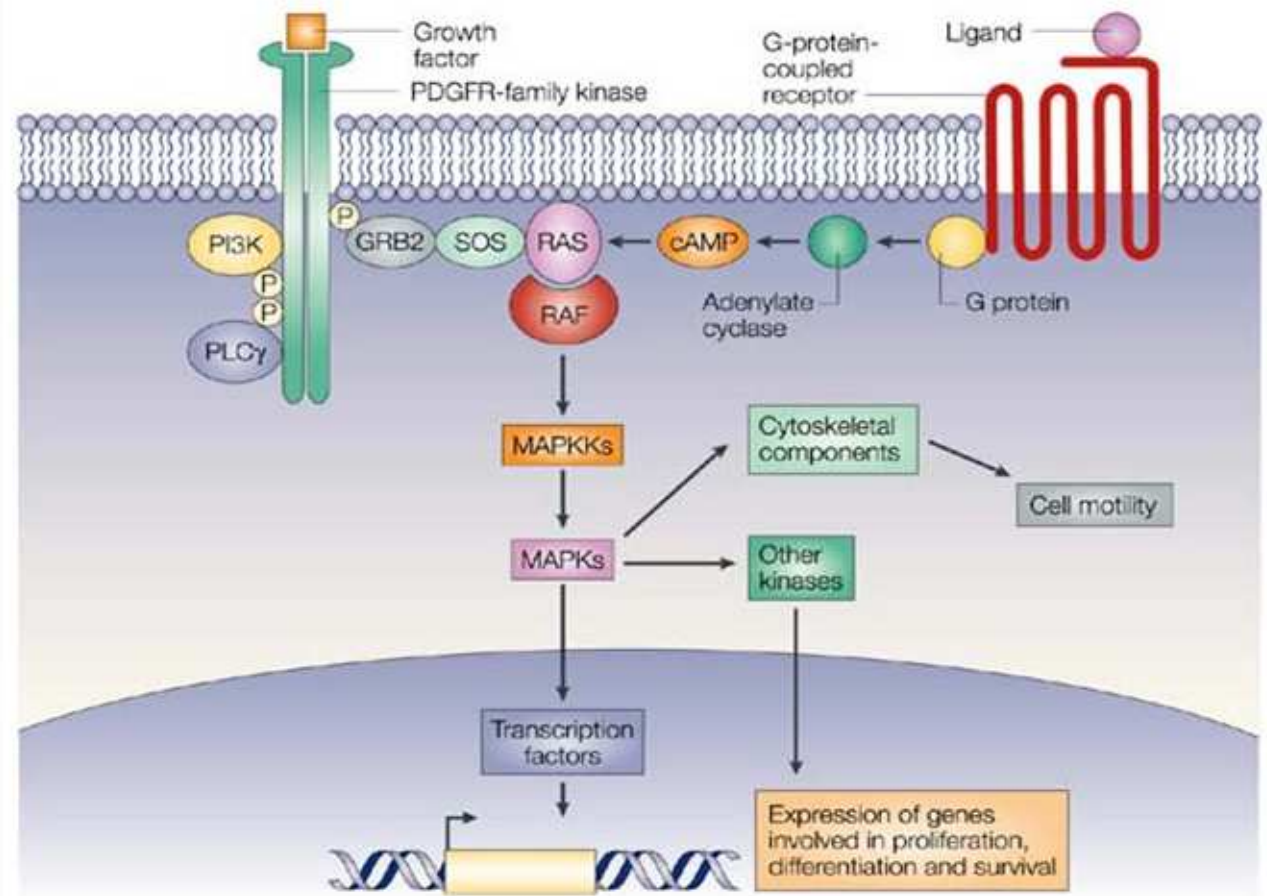
Selektivní blokátor kostimulace T-lymfocytů indikovaný k profylaxi orgánové rejekce u dospělých po transplataci ledvin

Schválen v kombinaci s imunosupresivy basiliximab, mykofenolát mofetil, kortikosteroidy

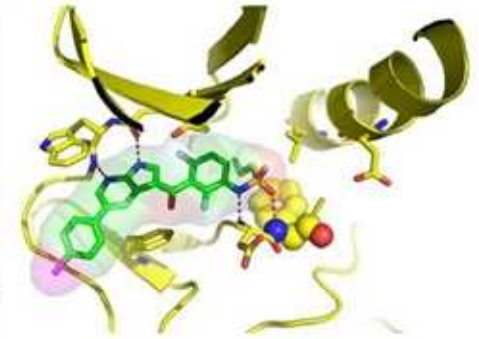


Inhibitory kinázy

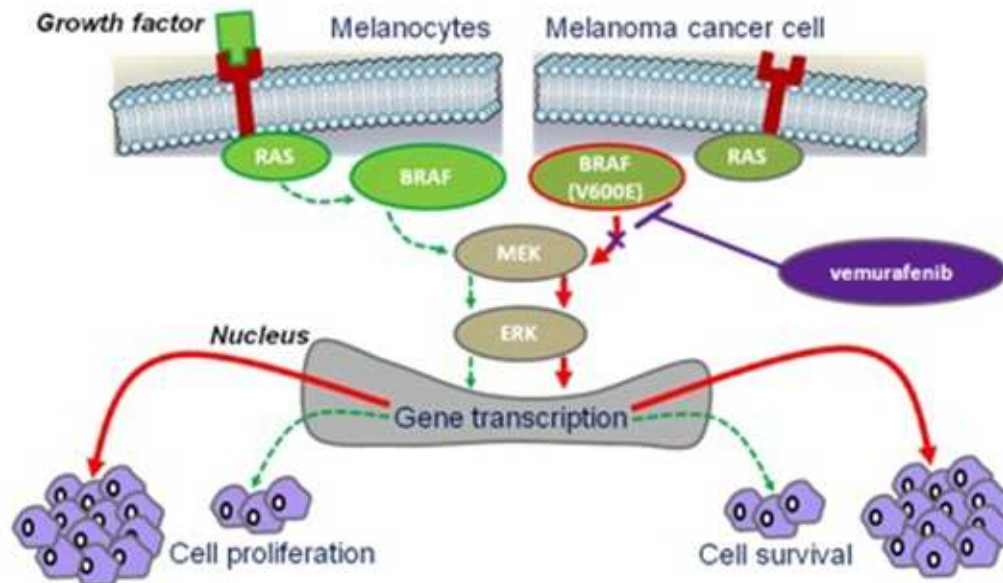
Vemurafenib



Vemurafenib



Kompetitivní malá molekula serin-treonine (B-RAF) kinázy
Selektivní inhibitor ATP vazebné domény mutantní B-RAF kinázy
U poloviny melanomů mutace BRAF genů, známých jako V600E



Léčivé přípravky moderní terapie

Advanced-therapy medicinal products (ATMPs)

Léčivé přípravky
biologického/biotechnologického původu,
které zahrnují

- LP pro **genovou terapii**, definovány v části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES
- LP pro **somatobuněčnou terapii**, definovány v části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES
- LP **tkáňového inženýrství** definovány v písmenu b) nařízení ES č. 1394/2007

Výbor pro moderní terapie

- **CAT** (Committee for Advanced Therapies), Výbor pro moderní terapie EMA
- Odpovídá za přípravu návrhu stanoviska týkajícího se kvality, bezpečnosti a účinnosti každého léčivého přípravku pro moderní terapie ke konečnému schválení, které provádí CHMP (Výbor pro humánní léčivé přípravky)
- Ustanoven v souladu s nařízením ES č. 1394/2007

Národní legislativa

- Zákon č. 378/2007 Sb. („zákon o léčivech“), § 2, odst. 2, písmena p) a q), kde jsou definovány léčivé přípravky pro genovou terapii a léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii
- Vyhláška č. 228/2008 Sb. o registraci LP, (příloha č. 1 část IV. se přímo týká ATMP)

Národní legislativa

Legislativa, která dále upravuje darování, opatřování, vyšetřování a propuštění tkání a buněk pro účel použití při výrobě LP:

- Zákon č. 296/2008 Sb. („zákon o lidských tkáních a buňkách“)
- Vyhláška 422/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka

Evropská legislativa

- Směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků
- Nařízení ES č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii (v platnosti od 30. 12. 2008)
- Směrnice komise 2009/120/ES, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii

Genová terapie

- Zahrnuje jakoukoliv proceduru, určenou k léčení nemoci genetickou modifikací buněk pacienta.
- Do buněk se transferují: geny, jejich části nebo oligonukleotidy.

Genová terapie

- *Cílem je* dopravit geny nebo jejich části do vhodných cílových buněk, aby bylo dosaženo optimální exprese vnesených genů s cílem:
 - 1. zajistit produkci látky, která chybí
 - 2. aktivovat buňky imunitního systému ve snaze vlastní imunitní odpověď organismu

Genové terapie

- Pokud by se zdařila excize „špatné“ alely a její nahrazení „správnou“, otevřely by se dveře pro „genetickou chirurgii“
- genová terapie: efektivní léčba by změnila samotnou genetickou podstatu nemoci, nikoli jenom symptomy
- Obavy z „genetického dopingu“ již i na OH v Turíně
- Otázky „plastické genetiky“

Genetický transfer

➤ *In vivo*

- ✓ Transfer se děje přímo do tkáně pacienta. Pomocí liposomů nebo virových vektorů.

➤ *Ex vivo*

- ✓ Transfer klonovaných genů do buněk v kultuře (transplantace autologních geneticky modifikovaných buněk)

In vivo and Ex vivo gene therapy

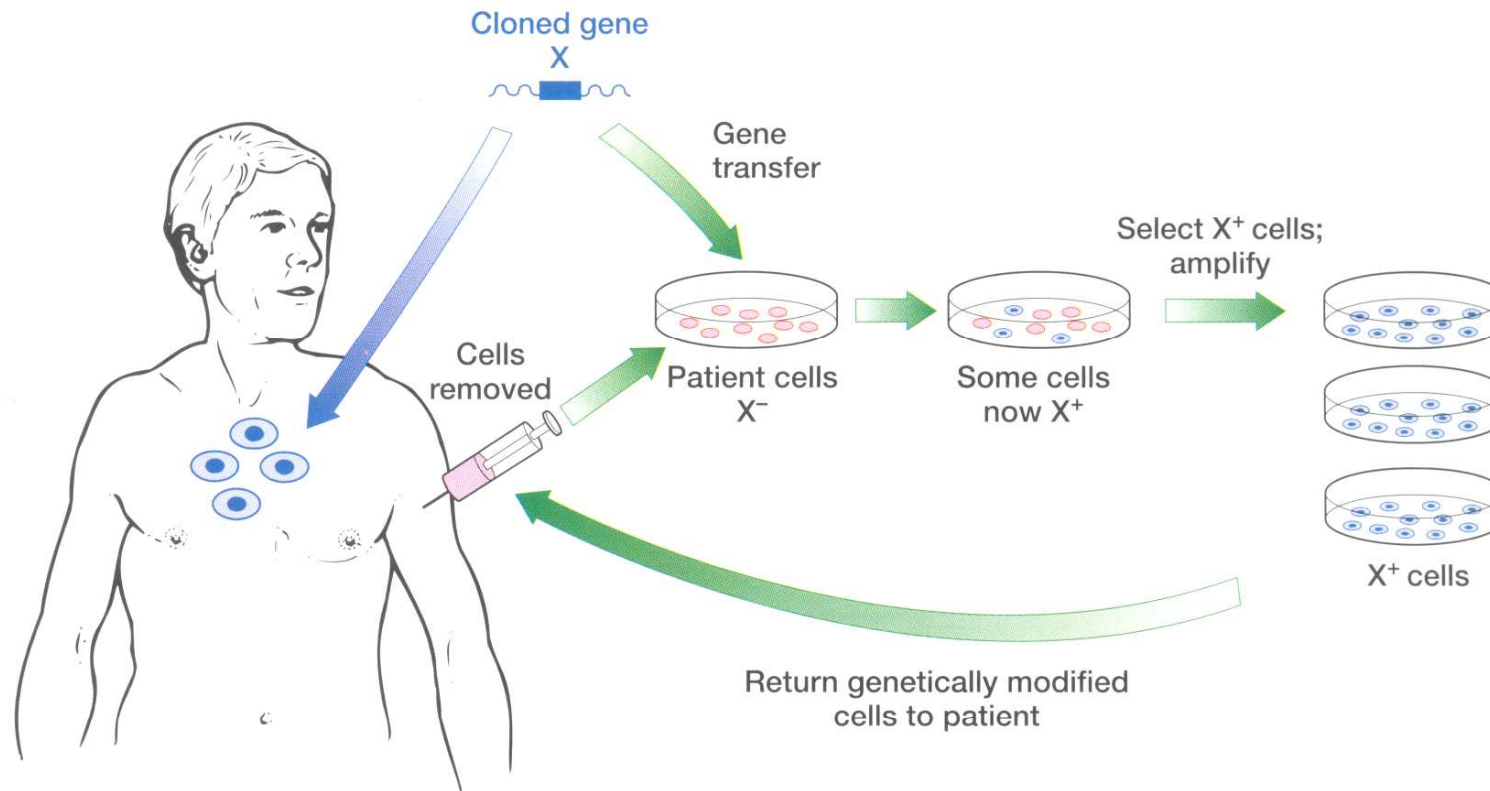


Figure 21.6: *In vivo* and *ex vivo* gene therapy.

Where possible, cells are removed from the patient, modified in the laboratory and returned to the patient (*ex vivo* gene therapy; green arrows). This allows just the appropriate cells to be treated, and the cells can be checked before they are replaced to make sure that the desired change has been achieved. For many tissues this is not possible and the cells must be modified within the patient's body (*in vivo* gene therapy; blue arrow).

Genová terapie

- **Somatic-cell gene therapy (= změna genetické informace pouze u somatických buněk)**
- **Germ-line gene therapy (i v zárodečných liniích)**

Genová terapie

- somatických buněk
 - týká se jen jednoho člověka
- zárodečných buněk
 - týká se více lidí

Germ line therapy bude vždy principiálně neetická, neboť vždy bude chybět informovaný souhlas

Z následných generací se stanou (jimi) nechtěné výsledky našich pokusů

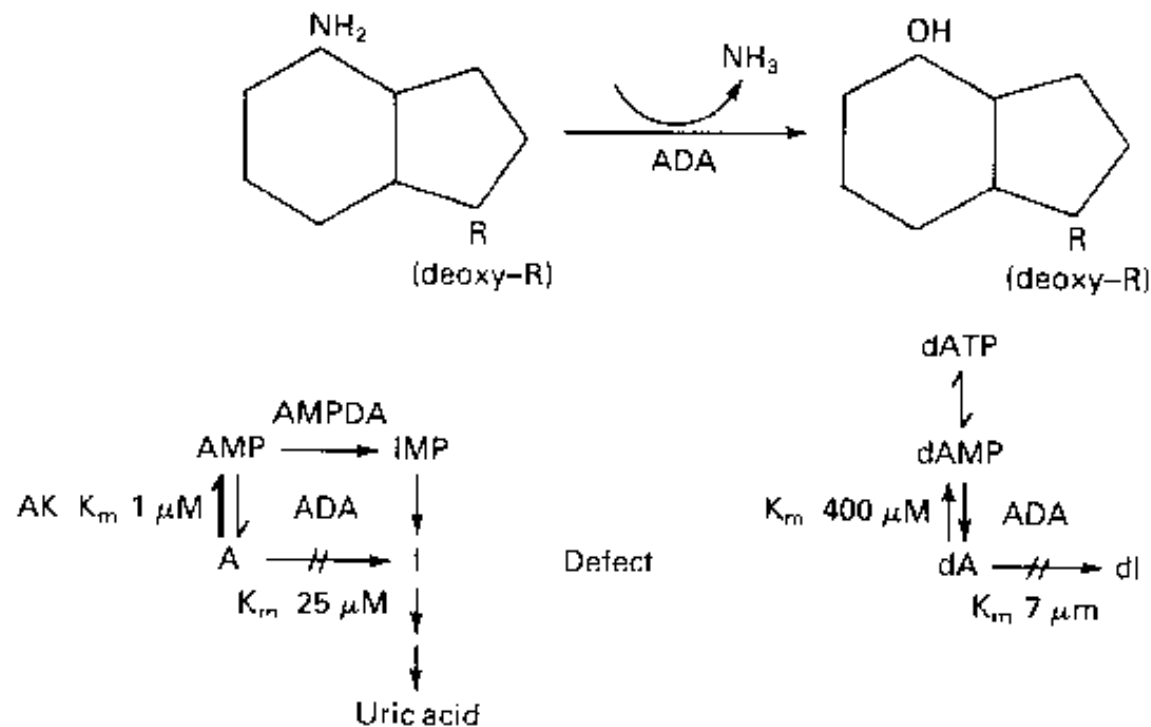
Nikdy nebudeme schopni vidět veškeré následky našeho experimentu v dalších generacích

Neterapeutické genetické modifikace etické problémy

- **Může být tentýž přístup aplikován ke genetické modifikaci lidských parametrů, které nesouvisí přímo s nemocí?**
- **Genetickou složku mají určitě lidské znaky, jako je:**
 - tělesná výška
 - barva kůže
 - inteligence

Genová terapie

- První úspěšná genová terapie byla provedena 24. září 1990 v NIH v Marylandu



ADA (adenosindeamináza) deficiencie

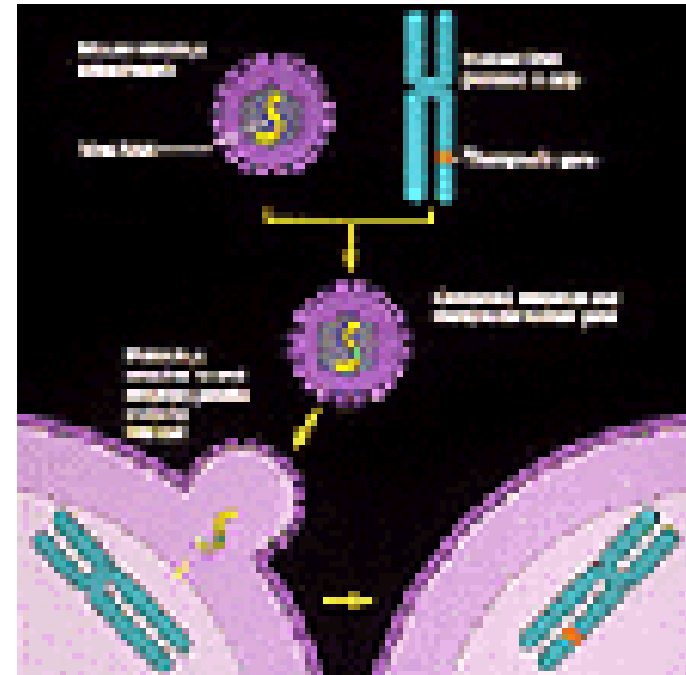
čtyřleté děvčátko trpělo ADA deficiencí

**vrozená primární kombinovaná imunodeficiencie
způsobená deficiencí ADA v důsledku bodové
mutace genu pro tento enzym (20q13-ter).**

**Akumulace adenosinu a deoxyadenosinu v tkáních
působí přímo i nepřímo toxicky na T i B lymfocyty**

ADA

- při léčbě do ní byly vloženy její vlastní buňky imunitního systému (zejména T-lymfocyty), které byly upraveny tak, že do nich byla ex vivo vložena normální kopie ADA genu
- několik týdnů po té, co genová terapie začala, došlo k zlepšení práce imunitního systému a po několika měsících začala pacientka žít „relativně normální život“



- **případ z roku 1990 získal mnoho publicity**
- **později bylo opakováno s dalšími pacienty (na jednoho pacienta 10 – 12 treatments)**
- **první jednoznačný a jasný úspěch genové terapie se projevil na příbuzné nemoci, na X-linked SCID**

První evidentní úspěchy genové terapie: X-SCID

X-SCID (X-linked severe combined immunodeficiency) - vázaný na X-chr., AR

Pacienti chlapci, nemají T-ly a NK, počet B-ly normální, nejsou ale schopny produkovat Ab

- Mutace v genu pro IL-2 (u 2/3 nemocných)

První evidentní úspěchy genové terapie: X-SCID

- opět šlo o léčbu ex vivo
- byl užit retrovirus ve kterém byl obsažen gen IL2R, který kóduje γ c cytokinový receptor
- kmenové buňky kostní dřeně, exprimující CD34 (=což dělají pouze hematopoietické buňky kostní dřeně) byly inkubovány 3 dny v přítomnosti retrovirového vektoru
 - během tohoto času se buňky rozdělily 5-8x
- tyto buňky byly později vráceny k pacientům
- u 9 z 11 pacientů došlo k pronikavému zlepšení a tito pacienti mohli vést normální život

První evidentní úspěchy genové terapie: X-SCID

- ovšem u dvou z těchto vyléčených chlapců došlo později k vzniku leukémie, skoro jistě díky aktivaci LMO2 onkogenu
- tento onkogen se aktivoval tím, že do jeho blízkosti se inzeroval retrovirus
- díky tomuto faktu byly studie s retrovirální transdukci lymfocytů v některých zemích pozastaveny
- <http://blisty.cz/art/11770.html>

Jesse Gelsinger

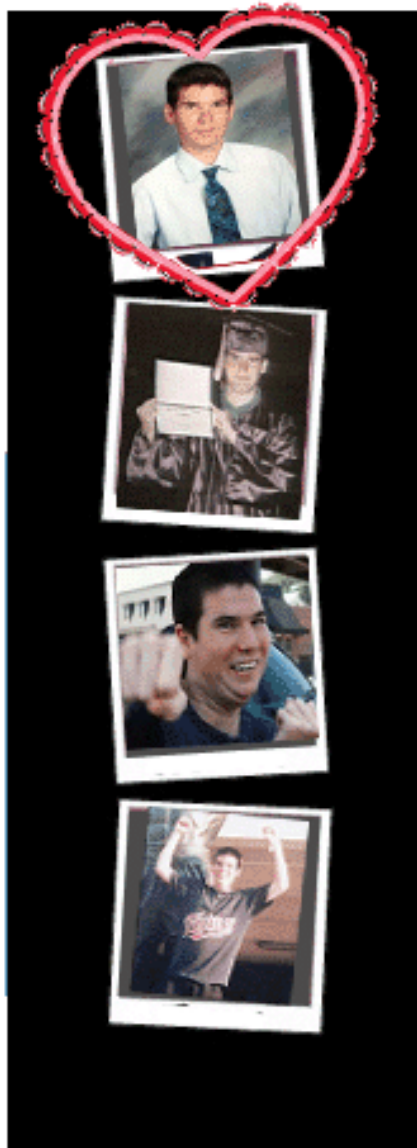
- born 18/06 1981
- první příznaky nemoci 2 roky a osm měsíců
 - eratické chování, po dietě bohaté na proteiny, následuje prudké zhoršení stavu, upadá do komatu
- diagnostikován OTC (ornithine transcarbamylase deficiency syndrome), vzácná metabolická choroba – 50 % dětí s touto chorobou umírá do 1 měsíce po porodu
 - JG má nemoc ovšem pouze v mírné formě, léčitelné medikamenty a dietou
 - pokud je potrava bohatší na proteiny, v krvi se objevuje množství amoniaku

OTC syndrome

- pacient nevytváří OTC protein, jehož úkolem je v rámci cyklu močoviny odstraňovat přebytek dusíku
- dusík z proteinů se akumuluje ve formě močoviny v krvi a mozku
- výsledkem může být trvalé poškození mozku
- léčbou je nízkoproteinová dieta a např. fenylbutyrát (konjugace s AMK a vyloučení dusíku v jiné formě než je močovina)
- polovina postižených pacientů umírá do 5 roku věku

Jesse Gelsinger

- čeká na den svých 18. narozenin, aby mohl poskytnout informovaný souhlas s léčbou
- 13. září 1999 dostává genovou terapii, večer je mu špatně, další den odpoledne upadá do kómatu
- 17. září 1999 umírá
 - Within hours after doctors shot the normal OTC gene attached to a therapeutic virus into his liver, Jesse developed a high fever. His immune system began raging out of control, his blood began clotting, ammonia levels climbed, his liver hemorrhaged and a flood of white blood cells shut down his lungs.
- smrt nastává evidentně a jasně následkem terapie
- případ vyvolal zděšení mezi vědeckou komunitou a zaplnil přední stránky novin
- celá kauza rozvířila řadu otázek ohledně kvality informovaného souhlasu
 - řada důležitých informací totiž podléhala různým obchodním tajemstvím. Paul Gelsinger (otec) nyní obviňuje nemocnici ze zamlčení důležitých informací a z úmyslného riskování života jeho syna



in memory of
Jesse Gelsinger

the legacy of a hero

jesse gelsinger was a hero
he didn't know he was, but when all the gold was counted
there was nothing in the world that was more precious
than this one kid's contribution to the way that
medical research is conducted



Celý životopis JG sepsaný jeho otcem Paulem Gelsingerem je na
<http://www.jesse-gelsinger.com/>

Možní kandidáti na genovou terapii

- nemoci, které jsou způsobené defektem v jediném genu: ADA deficiency, cystická fibrosa, hemophilia, familiální hypercholesterolemie, alpha-1 antitrypsin deficiencie
- nemoci, které vznikají chybnou interakcí několika genů: diabetes, hypertenze

A. Léčivý přípravek pro genovou terapii

- obsahuje **rekombinantní nukleovou kyselinu** používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává;
- jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický **účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence.**

A1. Léčivý přípravek obsahující GMO

- GMO – genetically modified organism
- organismus (kromě člověka) schopný rozmnožování, jehož dědičný materiál byl změněn genetickou modifikací provedenou některým z technických postupů stanovených zákonem.
- ATMP genové terapie mohou obsahovat GMO (např. virové vektory)

GMO - legislativa

- V ČR v gesci Ministerstva životního prostředí
- Nakládat s GMO a genetickými produkty lze jen na základě oprávnění podle těchto právních předpisů
- Všechna rozhodnutí vydaná MŽP podle zákona č. 78/2004 Sb., o nakládání s geneticky modifikovanými organismy a genetickými produkty jsou zveřejněna v Registru povolených GMO a Registru uživatelů GMO

B. Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii

- obsahuje buňky nebo tkáně, které byly předmětem **zásadní manipulace nebo** buňky nebo tkáně, které **nejsou určeny** k použití **pro stejnou základní funkci** u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává;
- má vlastnosti pro **léčbu, prevenci nebo diagnostiku** v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Nezásadní manipulace

- uvedeny v příloze I nařízení (ES) č. 1394/2007
- řezání, rozměňování, tvarování, odstředování, namáčení v antibiotických nebo antimikrobiálních roztocích, sterilizace, ozařování, oddělení, zahušťování nebo čištění buněk, filtrování, lyofilizace, zmrazení, kryokonzervace, vitrifikace

Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii

Příklad:

- **Provenge** - připravena in vitro kultivací dendritických buněk a s prostatickou kyselou fosfatázou pro léčbu karcinomu prostaty rezistentnímu na hormonální léčbu. Registrována v USA.
- -podstatná manipulace (kultivace) + imunologický mechanismus účinku

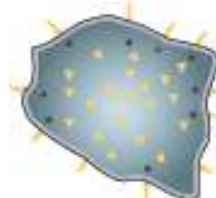
Provenge



1. White blood cells are drawn from the patient. Certain immune system cells are isolated.



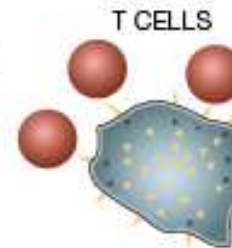
2. The immune system cells are exposed to a protein often found in prostate cancer cells.



3. These immune system cells display part of the protein on their surface, alerting the immune system.

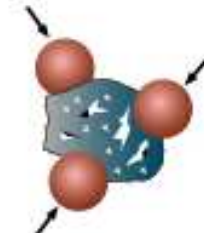


4. Days after the white cells are drawn, these immune system cells are put back in the patient.



T CELLS

5. The body's T cells are stimulated...



6. ...multiplying in the body and attacking cancer cells bearing the protein.

Source: Dendreon Corporation

The New York Times

C. Léčivý přípravek tkáňového inženýrství

- slouží k obnově, opravě nebo nahrazení lidských tkání nebo je za tímto účelem u lidí používán nebo je jim podáván
- buňky nebo tkáně byly předmětem **podstatné manipulace nebo** buňky nebo tkáně **nejsou určeny** k použití **ke stejné základní funkci** nebo funkcím u příjemce shodným se základní funkcí nebo funkcemi u dárce

Léčivý přípravek tkáňového inženýrství

Příklad:

- **Chondroselect** - charakterizované životaschopné autologní buňky chrupavky expandované ex vivo, exprimující specifické proteinové markery pro léčbu lézí chrupavky. Registrován v EU.
- -podstatná manipulace (kultivace)+určeno k reparaci tkání

Chondroelect



zdroj: <http://www.tigenix.com>

„Orphan drugs“

Rare disease – vzácné onemocnění

- Vzácné onemocnění (rare disease): **prevalence < 5 : 10 000** obyvatel [Orphan Drug Regulation 141/2000] = 27-36 mil. v EU
- Je odhadováno na 5-8 000 diagnóz s touto definicí
- Odpovídá cca 5% populace (Německo 4 mil; ČR 500 000)
- Většinou chronické, progresivní, degenerativní, životohrožující onemocnění nebo onemocnění zhoršující kvalitu života
- 50% postihuje děti a 80% má genetický podklad

LP pro vzácná onemocnění (orphans)

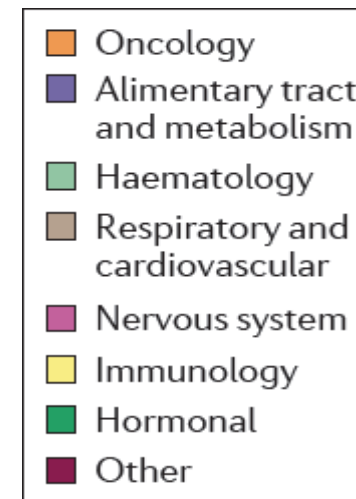
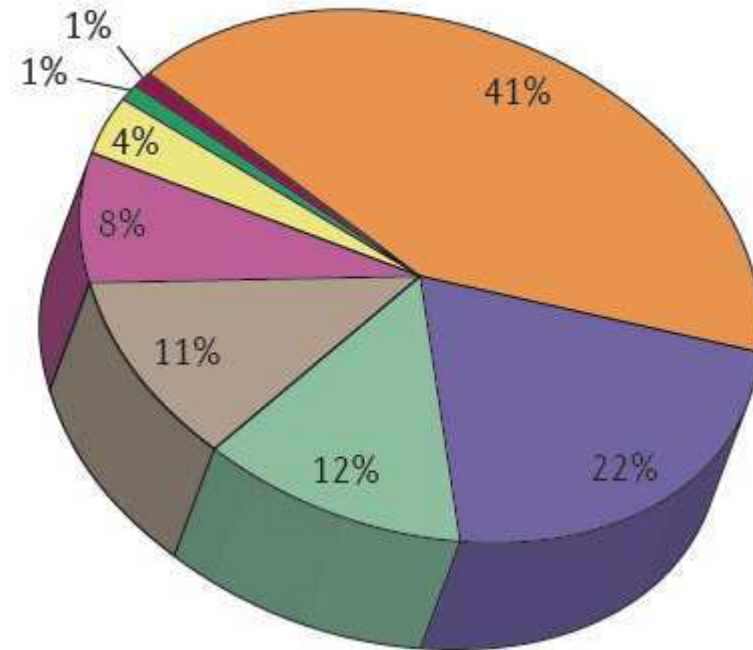
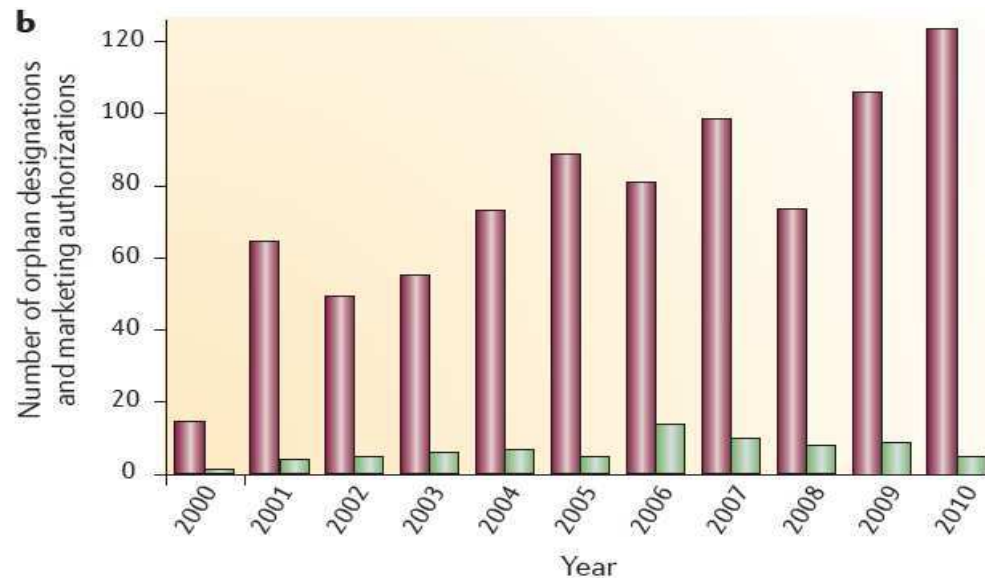
- 2000 – EC Regulation Number 847/2000
- Onemocnění $\leq 5/10\ 000$; diagnóza/prevence/léčba život ohrožujících nebo chronicky invalidizujících onemocnění
- Pobídky pro výzkum a výrobce

COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) při EMA

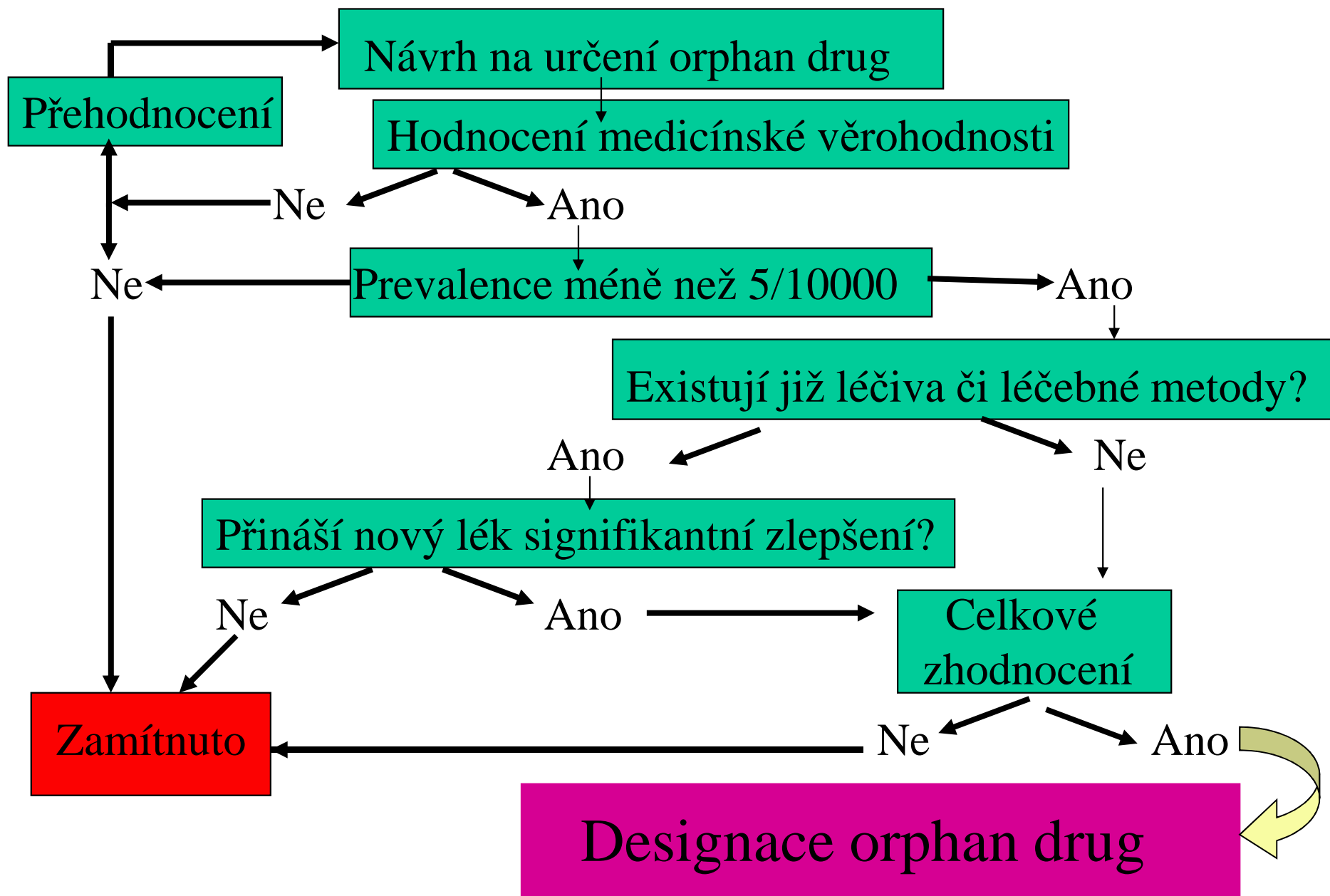
Pobídky pro výzkum, vývoj a uvedení na trh

- **Pomoc v administrativním procesu registrace**
 - Významné pro malé a střední firmy
- **Přístup k centralizované proceduře**
 - Registrace v celé EU
- **Odpuštění či sleva registračních poplatků**
- **Výhradní právo na trhu**
 - 10 let
- **Přístup k dalším podnětům EU**
 - rámcové programy podpory výzkumu v oblasti veřejného zdraví

COMP regulace - EU



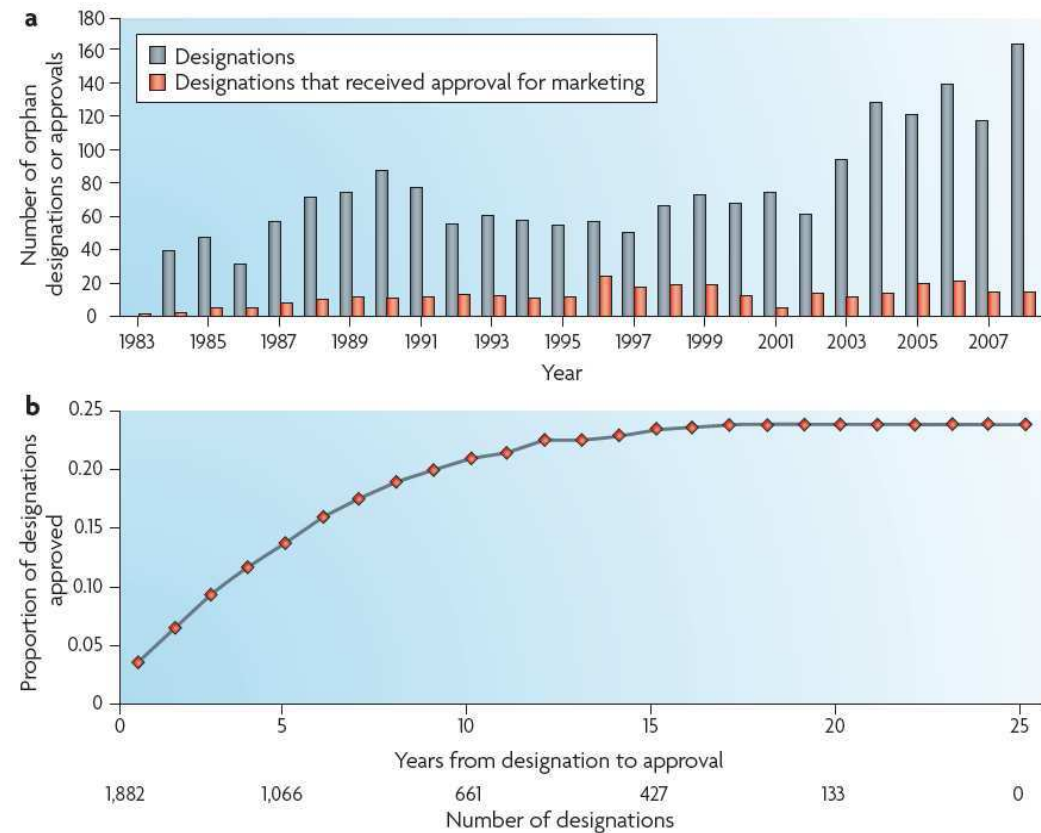
Proces designace „orphan drugs“ v EU



US Orphan drugs act – 1983 (FDA)

1983-2008:

- 1892 designací
- 326 registrací
- 200 diagnóz
- nejčastěji onkologie



Regulace Orphans v ČR – VILP v rámci úhrad

- § 39d: dočasná úhrada ze ZP...
 - 1. přípravek nemá alternativu,
 - 2. přípravek lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti,
 - 3. přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti
-
- **Symbol S (nákladná léčba v centrech)**

Register of designated Orphan Medicinal Products (alphabetical)

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>