



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

Současné trendy v klinických hodnoceních

Regina Demlová

ŠKOLA KLINICKÝCH HODNOCENÍ V PRAXI
2. – 4. duben 2014, Hotel Medlov

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Co je látka

Jakákoli látka bez ohledu na původ, který může být:

- **lidský** (lidská krev, krevní složky)
- **rostlinný**
- **živočišný** (mikroorganismy, toxiny..)
- **chemický**

Co je to léčivý přípravek

- **látka nebo kombinace látek** prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat,

nebo

- **látka nebo kombinace látek**, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy

Co je to léčivý přípravek

- humánní a veterinární LP (použití u lidí a zvířat)
- imunologické LP (vakcíny, toxiny, séra nebo alergenové přípravky)
- autogenní vakcíny (konkrétního pacienta) z patogenů nebo antigenů získaných výhradně od tohoto pacienta
- radiofarmaka, radionuklidové generátory, kity, prekurzory

Co je to léčivý přípravek

- krevní deriváty (průmyslově vyráběné LP z lidské krve, plazmy)
- rostlinné LP
- transfuzní přípravky (lidská krev a její složky zpracované pro TRF, kromě kmenových bb.)
- **léčivé přípravky pro moderní terapii (LP pro genovou, somatobuněčnou terapii, LP tkáňového inženýrství – upravené bb. nebo tkáně splňující definici LP)**

„Moderní léčebné přípravky“

Léčivé přípravky vyráběné biotechnologickými postupy

Biologická léčba („cílená léčba“)

Přípravky moderní terapie

- Genová terapie
- Přípravky somato-buněčné terapie
- Přípravky tkáňového inženýrství

Lidské tkáně a buňky a jejich terapeutické využití



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

Biologická léčba („cílená léčba“)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

„Biologická („cílená“) léčba – 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

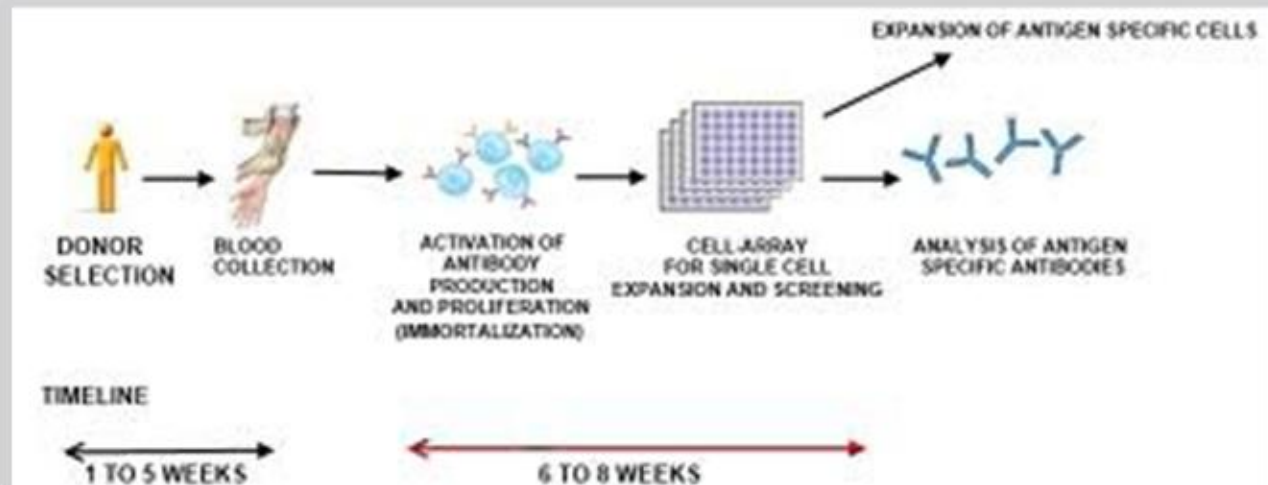
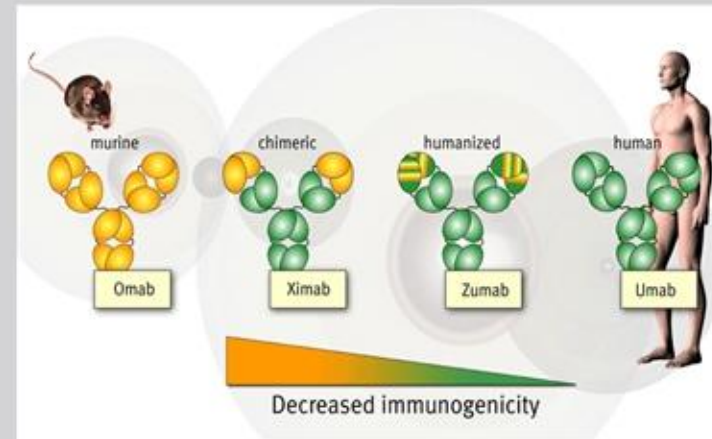
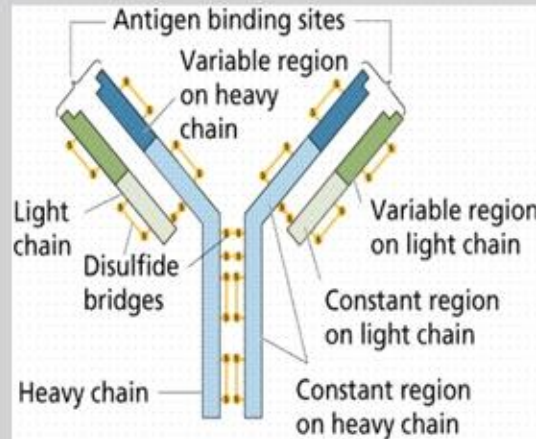
Monoklonální protilátky

belimumab

ipilimumab

brentuximab vedotin

denosumab

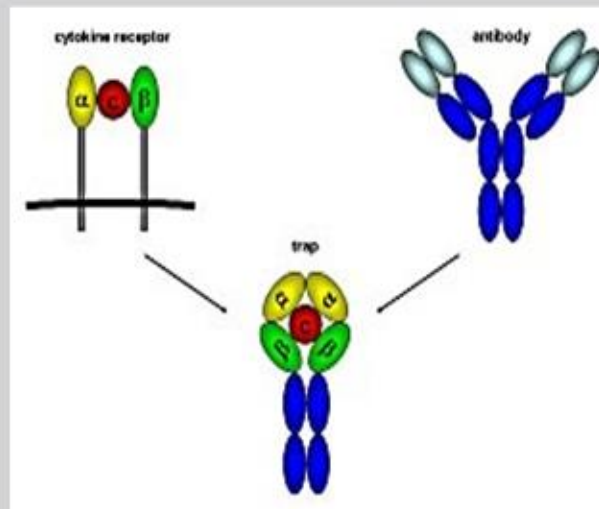
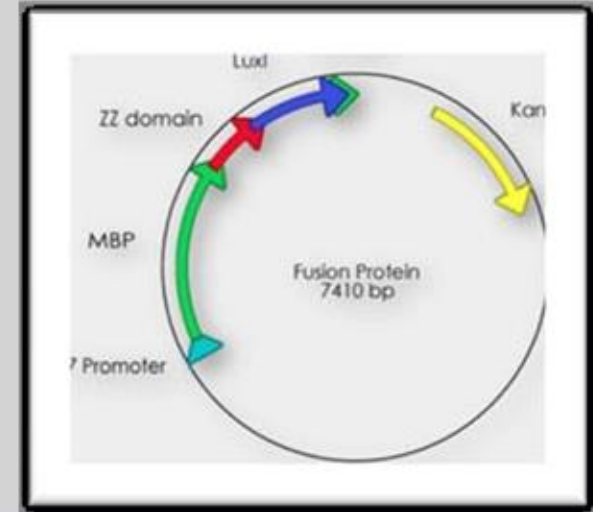


Fúzní proteiny

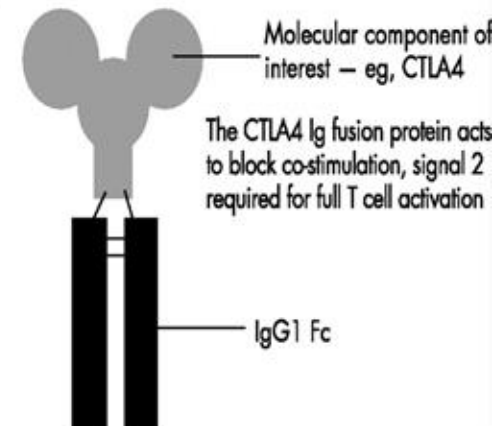
aflibercept

belatacept

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

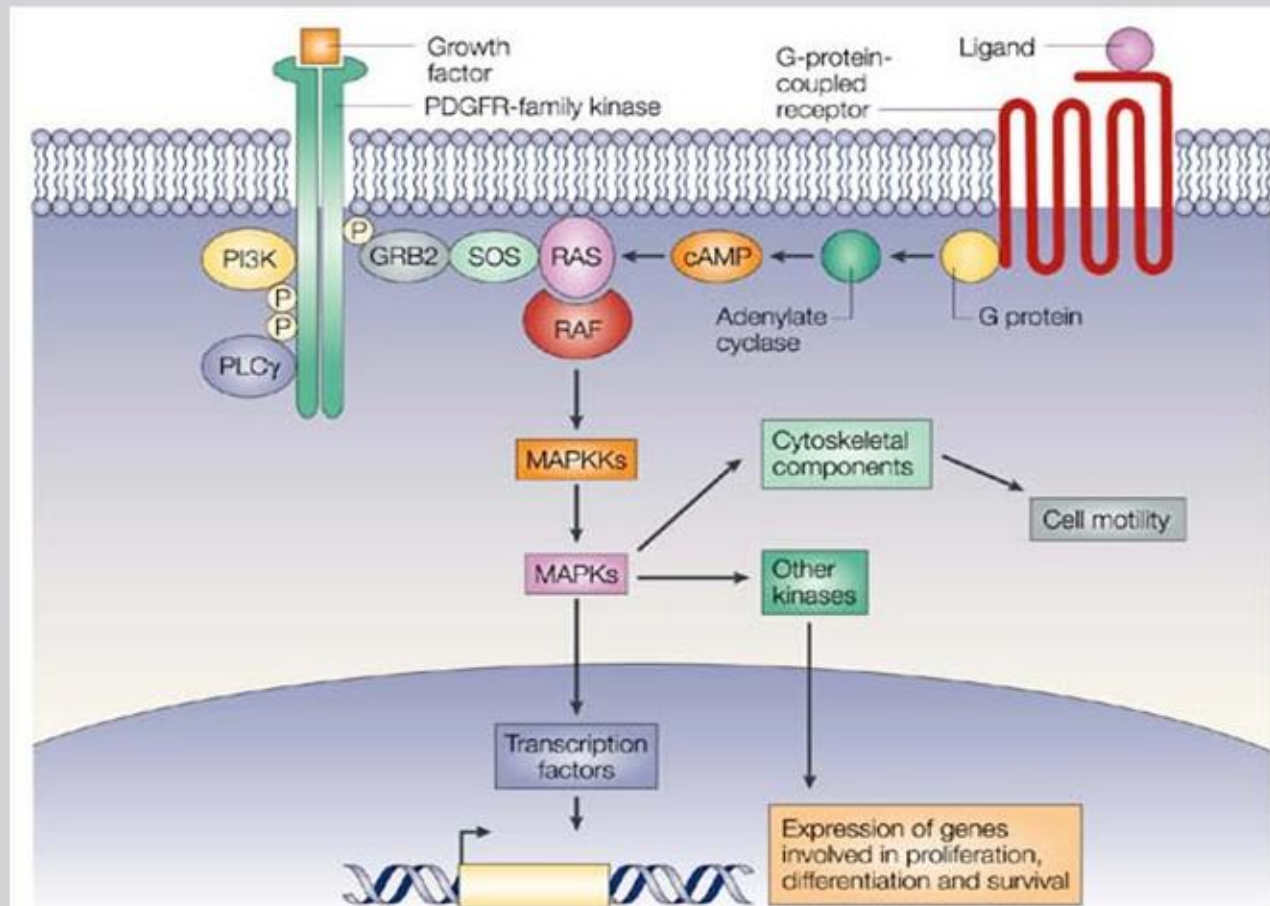


Fusion protein construction
— eg, CTLA4-Ig



Inhibitory kinázy

vemurafenib



„Biologická („cílená“) léčba – pojem biosimilars

“kopie” biotechnologických léčiv

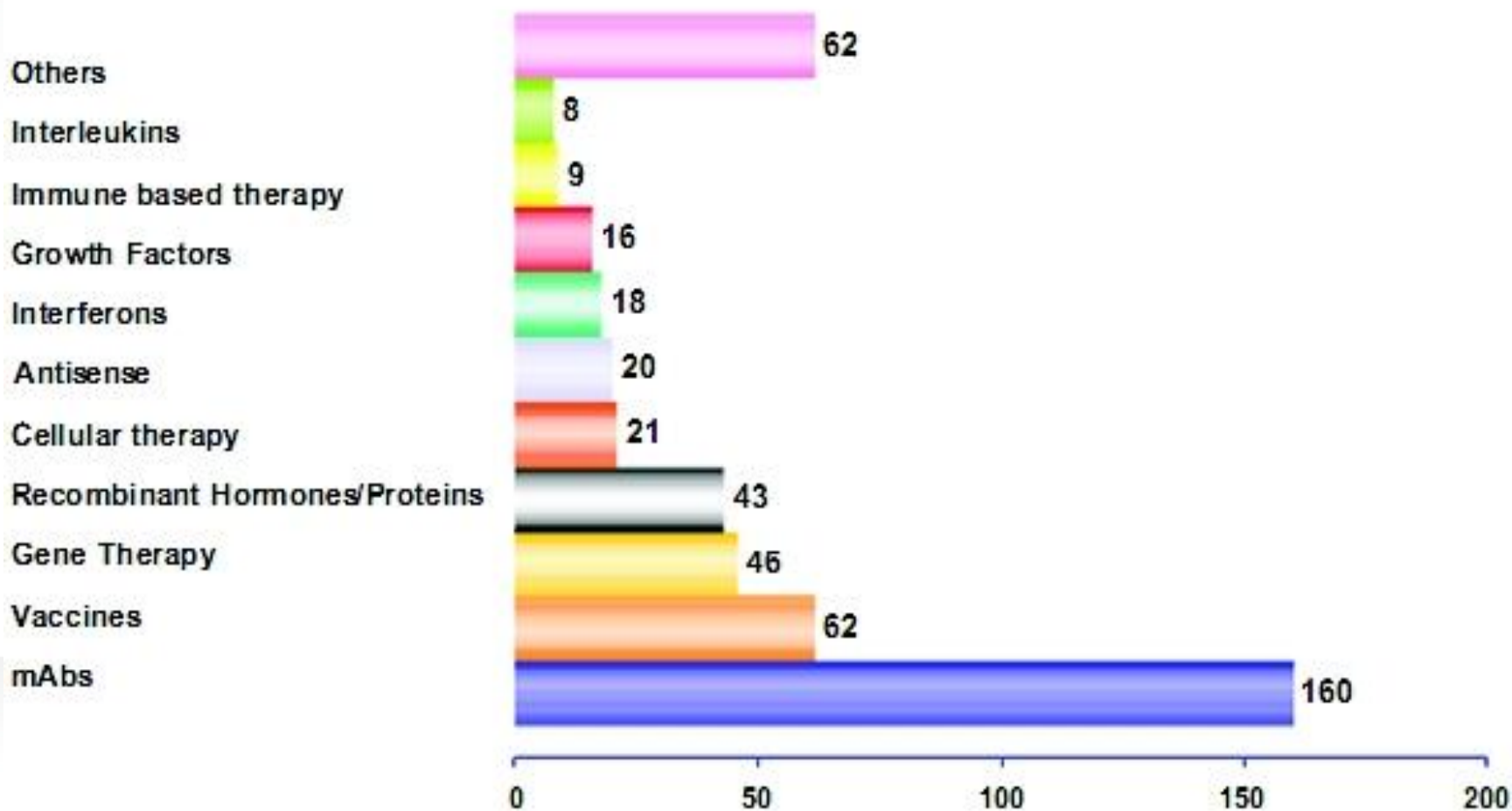
po vypršení patentové ochrany na originální biotechnologická léčiva

v zámoří se pro stejnou skupinu používá termín Follow-on-Biologics, zkráceně FOBs.

Biosimilars

- výroba je založena na použití rekombinantní DNA
- velmi složitou strukturu a molekulovou hmotnost o dva a více řadů vyšší, než běžná syntetická léčiva.
- účinek a bezpečnost závisí nejen na primární, ale i sekundární, terciární a potažmo kvarterní struktuře.
- tato extrémní složitost vede k tomu, že tyto látky, resp. jejich bezpečnostní profil a účinnost jsou velmi snadno ovlivnitelne i drobnou odchylkou ve výrobním postupu – DE FACTO ORIGINAL

Biosimilars ve vývoji...



fond v ČR

EVROPSKÁ UNIE

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Biosimilars registrované v ČR

- 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)

..ve výhledu

Patentová ochrana
více než 30-
ti originálních LP
vyprší mezi 2014
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

Léčivé přípravky pro moderní terapii

Advanced-therapy medicinal products (ATMPs)

LP pro moderní terapii

Léčivé přípravky biologického/biotechnologického původu, zahrnující :

- **LP pro somatobuněčnou terapii** podle části IV přílohy I k registrační vyhlášce č. 228/2008 Sb.
- **LP pro genovou terapii** podle čl. 2 odst. 1 písm. b) nařízení č. 1394/2007/ES
- **LP tkáňového inženýrství** podle části IV přílohy I k registrační vyhlášce č. 228/2008 Sb.

LP 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

má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě **farmakologického, imunologického nebo metabolického působení** svých buněk nebo tkání

Příkladem: Provenge

LP připraven in vitro kultivací dendritických buněk a s prostatickou kyselou fosfatázou pro léčbu karcinomu prostaty rezistentnímu na hormonální léčbu. Registrován v USA.

podstatná manipulace (kultivace) + imunologický mechanismus účinku

Obdobný LP vyvíjen v ČR (SOTIO nebo ACIU LF MU)

Dendritické buňky

Nezralé DC - hlavním úkolem je za normálních okolností zajištění tolerance vůči auto-antigenům a tím předejít autoimunitnímu onemocnění.

Zralé DC mají klíčovou roli v indukci antigen-specifické T lymfocytární odpovědi

diferenciace je iniciována komplexem reakcí souborně nazvaných „pathogen-associated molecular pattern“ (PAMP).

polarizaci směrem k reakci cytotoxické lze pozorovat při zvýšené produkci IL-12.

Dendritické buňky

Ralph Marvin Steinman (1943-2011), kanadský imunolog

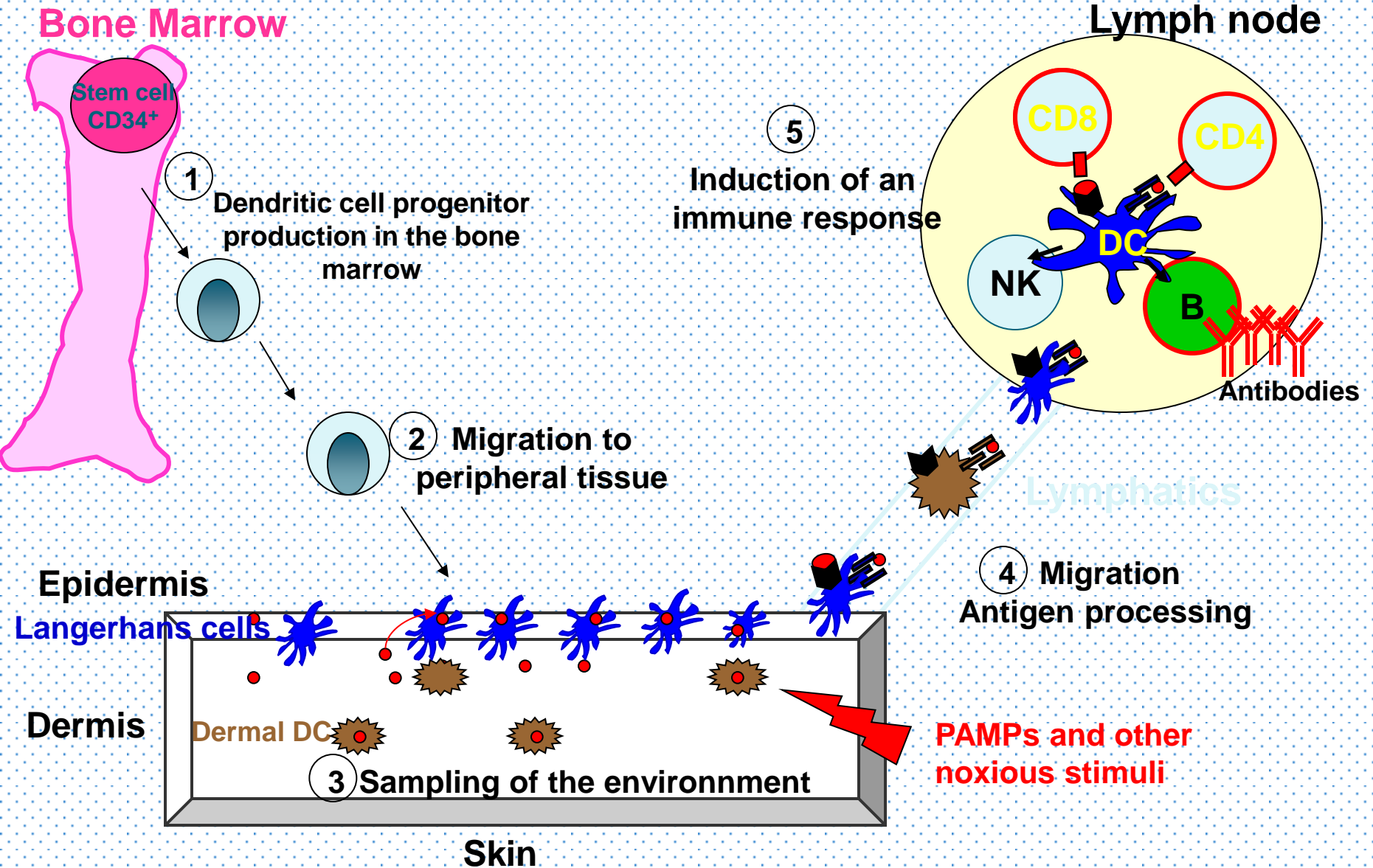
1973 jako postdoktorand během výzkumu v laboratoři Zanvila A. Cohna pojmenoval dendritickou buňku

Koncept „terapeutické vakcíny“ – cca 1992

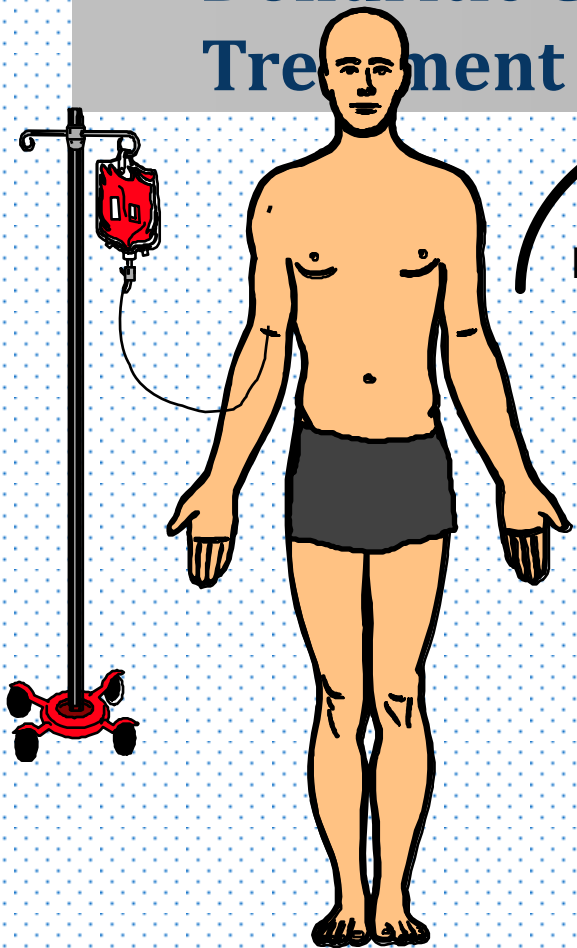
Za objev dendritických buněk a popis jejich role v rámci získané imunity získal Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství pro rok 2011

Dendritic Cells

Center of the "Immuniverse"



Dendritic Cell Based Vaccines for Cancer Treatment

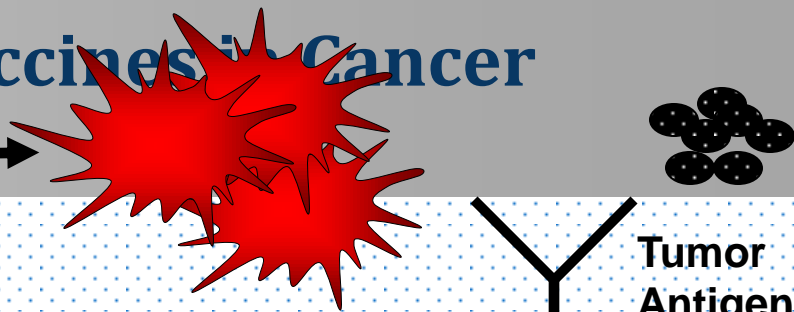


Immune & Clinical Monitoring

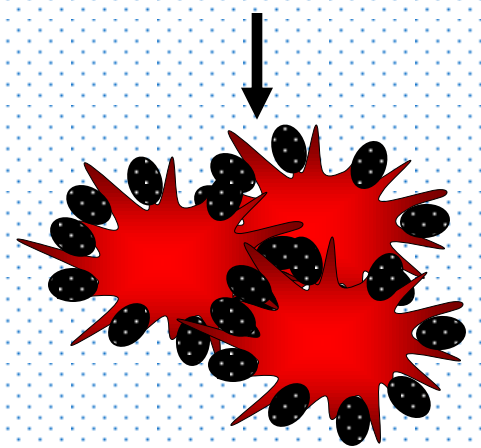
Leukapheresis DC Generation (GM-CSF, IL-4) DC Maturation (TNF, CD40-L)

Vaccination (Intratumoral)

Vaccination (systemic)



Tumor Antigen



Antigen-Pulsed DC

LP tkáňového inženýrství

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

slouží k **obnově, opravě nebo nahrazení lidských
tkání** nebo je za tímto účelem u lidí používán nebo
je jim podáván

Příkladem: 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

Chondrocelect



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

LP pro genovou terapii

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

LP pro genovou terapii

In vivo

Transfer se děje přímo do tkáně pacienta. Pomocí liposomů nebo virových vektorů (*adenoviry* nebo *retroviry*)

Ex vivo

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

In vivo and Ex vivo gene therapy

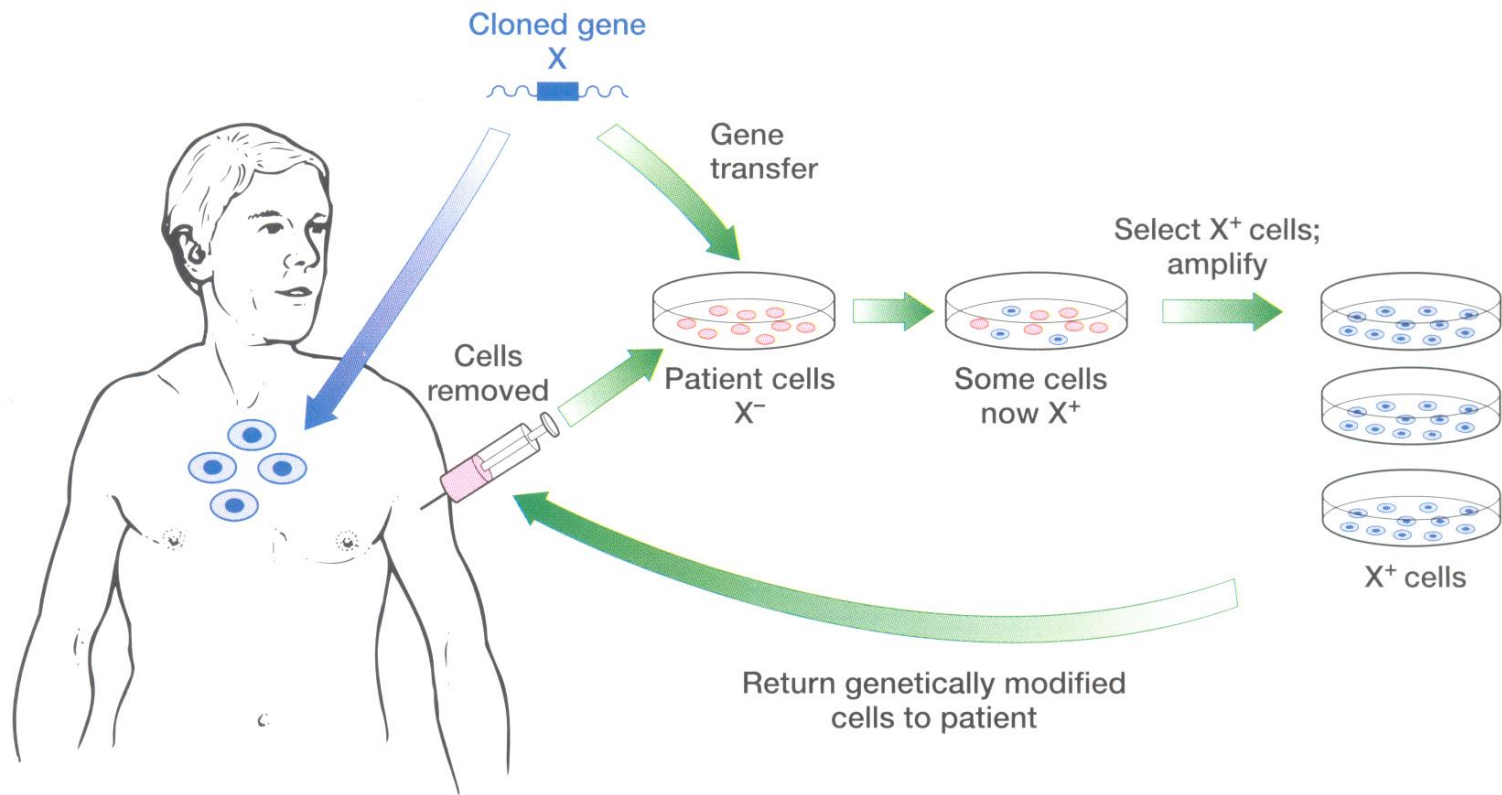


Figure 21.6: *In vivo* and *ex vivo* gene therapy.

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).

Kandidáti vhodní pro genovou terapii....

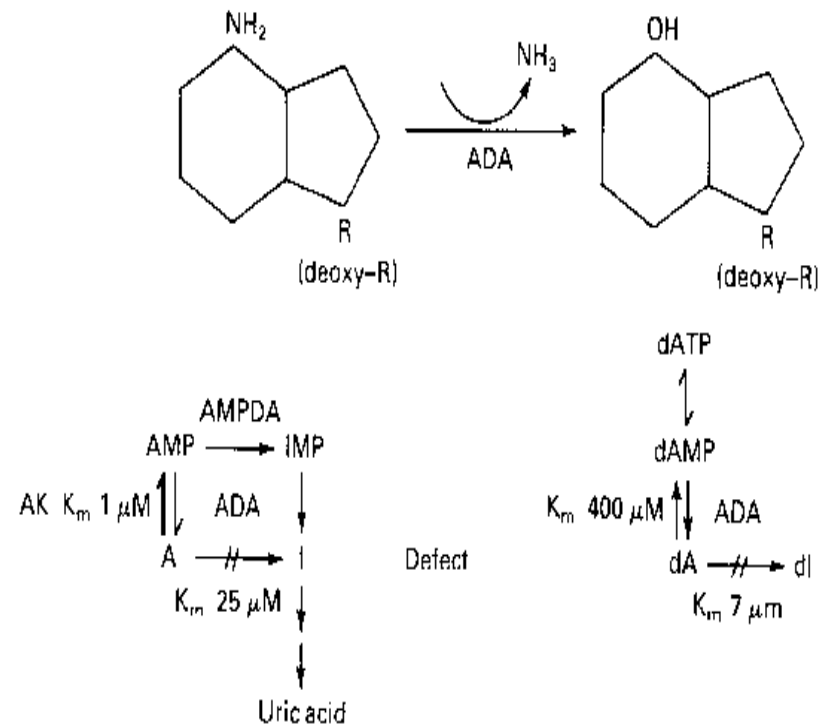
nemoci, které jsou způsobené defektem v jediném genu: ADA deficiency, cystická fibrosa, hemophilia, familiální hypercholesterolemie, alpha-1 antitrypsin deficiencie

nemoci, které vznikají chybnou interakcí několika genů: diabetes, hypertenze

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

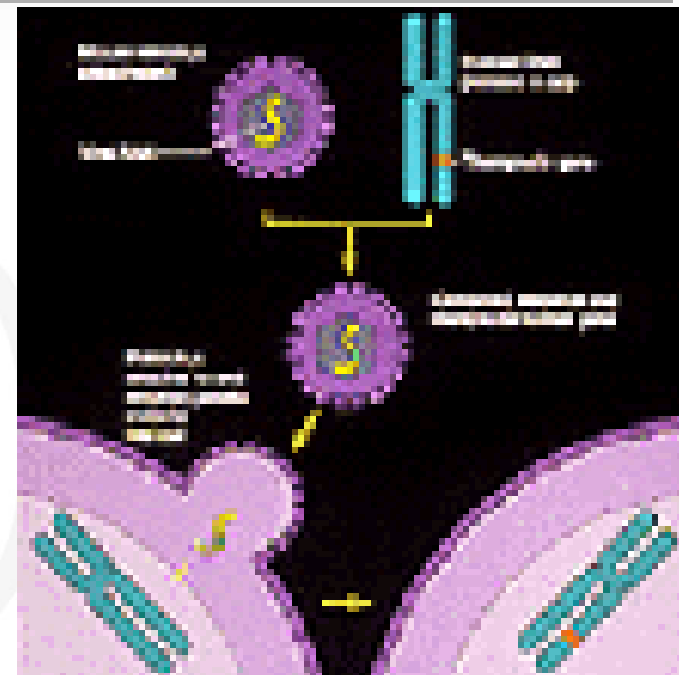
- 4-leté děvčátko s ADA (případ získal mnoho publicity, později bylo opakováno s dalšími pacienty)

první jednoznačný a jasný úspěch genové terapie se projevil na příbuzné nemoci, na X-linked SCID



ADA (adenosindeamináza) deficiencie

- 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
- 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



Registrace LP pro moderní terapii

- Registrace probíhá vždy centralizovanou registrační procedurou
- 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)



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

regina.demlova@med.muni.cz

DĚKUJI ZA POZORNOST!

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělává
pro konkurenceschopnost

UNIVERSITA



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



EVROPSKÁ UNIE
EVROPSKÝ FOND PRO REGIONÁLNÍ ROZVOJ
INVESTICE DO VAŠÍ BUDOUCNOSTI



OP Výzkum a vývoj
pro inovace

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ