



PHARMAROUND
INTERAKTIVNÍ PLATFORMA

Originální vs. generická léčiva, Biotechnologická léčiva vs. biosimilars

Brno/ LF MU, Farmakologický ústav

MUDr. Jiřina Petrželková



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Originální (inovativní) léčivo

Zcela nová účinná látka nebo nová kombinace účinných látek

- Nové možnosti léčby chorob
- Inovace může spočívat rovněž v nové lékové formě, jež usnadní užívání a vstřebávání léku a snižuje nežádoucí účinky.

„inovace“ má svůj původ v latinském slově „novus“ (nový) a od něj odvozeném slovese „innovare“, což znamená obnovovat nebo vytvářet nové. ekonom Josef Alois Schumpeter v roce 1939 ve svém díle „Hospodářské cykly“.

Originální (inovativní léčivo) 2

- Podložena vlastním výzkumem a vývojem
- Dlouhý, nákladný a rizikový proces
- Vysoká míra neúspěchu
- Rostoucí technická náročnost produktů
- Zvyšující nároky na bezpečnost a účinnost
- Růst nákladů na výzkum a vývoj.
- **Preklinická fáze** předpokládaný účinek, základní kinetické vlastnosti, toxicita.
- **Klinické hodnocení (čtyři fáze)** – ověření bezpečnosti, stanovení optimální dávky, způsob aplikace, indikace, kontraindikace, ověření terap. účinnosti na větším počtu pacientů

Originální výzkum léku v číslech

v 60.letech trval klinický výzkum nového léku v průměru 6 let,
v současné době 10 až 12 let.

z desítek tisíc nově objevených molekul pouze 250 jde do
preklinického hodnocení.

Jen 1/5 molekul z klinického hodnocení se dostane k
pacientovi

zdroj: www.aifp.cz

Generikum (generické léčivo) 1

= **léčivý přípravek, který je ekvivalentem původního originálního léčiva, na něž se odkazuje**

S originálním léčivem se shoduje v:

- **Účinné látky/ kvalitativně i kvantitativně**
- **Lékové formě**
- **Aplikačním způsobu**
- **Cílové populaci pacientů (indikace)**
- **Srovnatelná biologická dostupnost prokázaná bioekvivalenční studií**

Od originálu se liší/ může lišit:

- **Předkládanou dokumentací k registraci**
- **Patentovou ochranou; generikum může být uvedeno na trh až po uplynutí patentové ochrany originálního léčiva.**
- **Obsahem pomocných látek**

Generikum (generické léčivo) 2

Výhody generických léčiv

- při vstupu na trh jsou již zkušenosti s originálním léčivem
- nemusí projít dlouhým procesem výzkumu a vývoje jako originál.
- Levnější náklady - levnější cena – vyšší dostupnost

Generikum (generické léčivo) 3

- na trhu buď **značkové**, s vlastní ochrannou známkou, Příklad Perindopril:

GLEREPRIIL, PINBARIX, VIDOTIN.....

- nebo **neznačkové**, používající zjednodušený název příslušné účinné látky.

Perindopril – Ratiopharm

Perindopril – Polfarma.....

Bioekvivalenční studie (BS)-1

Cílem BS = průkaz srovnatelných farmakokinetických vlastností a srovnatelné množství účinné látky v centrálním kompartmentu tj. v krevním oběhu

Plazmatická koncentrace léčiva determinuje počet interakcí na cílových receptorech a tím farmakodynamický účinek.

Srovnává **farmakokinetický profil** testovaného (generického) proti referenčnímu (originálnímu) přípravku.

Bioekvivalenční studie (BS)- design

A/ Farmakokinetické studie

Většina léčiv s lineární PK, sledují se PK parametry

B/ Farmakodynamické studie

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

I/ Studie in vivo – většinou při žádostech o registraci generika s odkazem na referenční přípravek

II/ in vitro (disoluční testy) - při registraci více sil stejného léčiva nebo při určitých změnách po schválení originálních i generických přípravků.

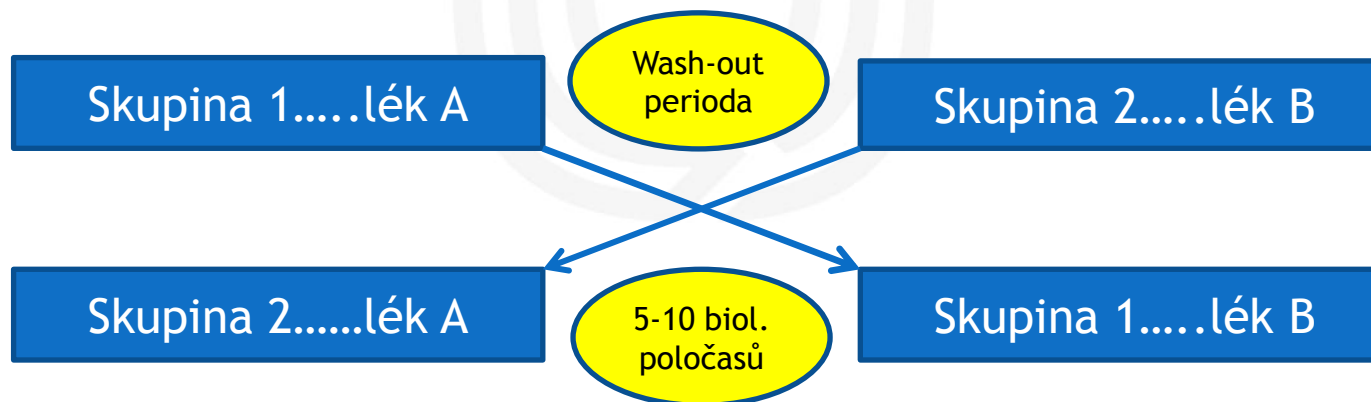
Bioekvivalenční studie (BS)- farmakokinetické

N= zdraví dobrovolníci 18-36

Léčivo aplikováno

**Většinou jednorázově nalačno
s potravou – u forem s řízeným uvolňováním, při známém
ovlivnění vstřebávání potravou**

Cross-over design (zkřížený)



Měření plazmatické koncentrace v časových bodech (10-15)

Bioekvivalenční studie (BS) farmakokinetické

Sledované farmakokinetické parametry prokazující bioekvivalenci po jednorázovém podání : **AUC_t, C_{max}, AUC_∞, t_{max}**

C_{max} - hodnota maximální plazmatické koncentrace, která určuje rychlost vstřebávání v čase

AUC - plocha pod křivkou, vystihuje celkovou expozici (míru vstřebávání, obsah léčiva) organismu léčivu

Statistická analýza musí prokázat, že hodnoty pro generický přípravek se pohybují s **90% spolehlivostí v rozmezí 80-125 % hodnot orig. přípravku**

„Bioekvivalence“ nemusí nutně znamenat „terapeutickou ekvivalenci“

Bioekvivalence u léčiv s úzkým terapeutickým indexem (NTIDs)

Charakteristický rychlý nástup koncentrace, toxicita

Může být požadován přísnější limit pro průkaz bioekvivalence - **rozmezí 90-111%**

Co jsou to biotechnologické léky?



Biotechnologie = technologie, která využívá živých organismů nebo biologických systémů

Podstatou **biotechnologické léčby** = vpravení určité genetické informace do buňky, která předtím tuto informaci neměla. Takto modifikovaná buňka je schopna syntetizovat poté požadovaný produkt, třeba lidský protein, enzym - **rekombinantní protein**

Biotechnologické léky často nahrazují nebo doplňují bílkovinu, která je fyziologicky produkována v těle. Pokud v těle chybí, zabezpečují tak léčebný efekt, který nemohl být dosažen klasickým „chemickým“ lékem

Příklady biotechnologických léčiv

- **růstové faktory stimulující tvorbu erytrocytů a růstové faktory stimulující růst a vývoj (erythropoetin, filgrastim)**
- **Monoklonální protilátky**
- **interferony beta**
- **Rekombinantní hormony/ proteiny**
- terapeutická séra, toxiny, antitoxiny, produkty virů, bakterií a kvasinek nebo jiných usmrcených či živých mikroorganismů.

Chemická v.s. biotechnologická léčiva



Klasické, “chemické” léky

Malé molekuly

Jednodušší a dobře definovaná struktura a analýza

Dobře definovaná cesta chemické procedury vzniku

Jednoduchá charakteristika

Relativně stabilní

Biotechnologická léčiva

Terciární až kvartérní struktury

Komplexní, heterogenní struktura

Produkována kmeny živých buněk

- Unikátní buněčné linie bakterií, kvasinek či savců
- Rekombinantní proteiny

Obtížná chemická charakteristika, směs obdobných molekul

Citlivé, závislé na prostředí

Proteinová struktura – primární, sekundární, terciární kvartérní -



Primární:
Sekvence aminokyselin



Sekundární:
Interakce mezi AMK



Terciární:
Hydrofobní a hydrofilní interakce, disulfidové můstky, postranslační modifikace



Kvarterní:
Interakce s dalšími nosiči

Rozdíly ve výrobním procesu: chemické vs. Biotechnologické léčivo

- vysoké požadavky na kvalitu a reprodukovatelnost výrobního procesu – jen IFN- α - 244 analytických kroků
- extrémní citlivost ke změnám prostředí
- malé změny v buněčných liniích a ve výrobním procesu → velké změny ve složení a kvalitě výsledného produktu, tj. i v možné bezpečnosti
- Nelze hovořit o ekvivalentu, ale spíše o podobnosti

Tab. 1 NOMENKLATURA MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

předpona	cílová struktura	původ (typ) protilátky	přípona		
variabilní	-ba(c)-	bakterie	-mab		
	-ci(r)-	kardiovaskulární systém			
	-co(l)-	nádor tlustého střeva			
	-fu(ng)-	houba			
	-go(t)-	nádor varle		-a-	krysa
	-go(v)-	nádor vaječníku		-axo-	hybrid krysa/křeček
	-ki(n)-	interleukin		-e-	křeček
	-le(s)-	ložisko infekce		-i-	primáti
	-li(m)-	imunitní systém		-o-	myš
	-ma(r)-	nádor prsu		-u-	humánní
	-me(l)-	melanom		-xi-	chimérický
	-mu(l)-	muskuloskeletální systém		-xizu-	chimérický/humanizovaný
	-neu(r)-	nervový systém		-zu-	humanizovaný
	-o(s)-	kost			
	-pr(o)-	nádor prostaty			
	-tox(a)-	toxin			
	-tu(m)-	libovolný nádor			
	-vi(r)-	viry			

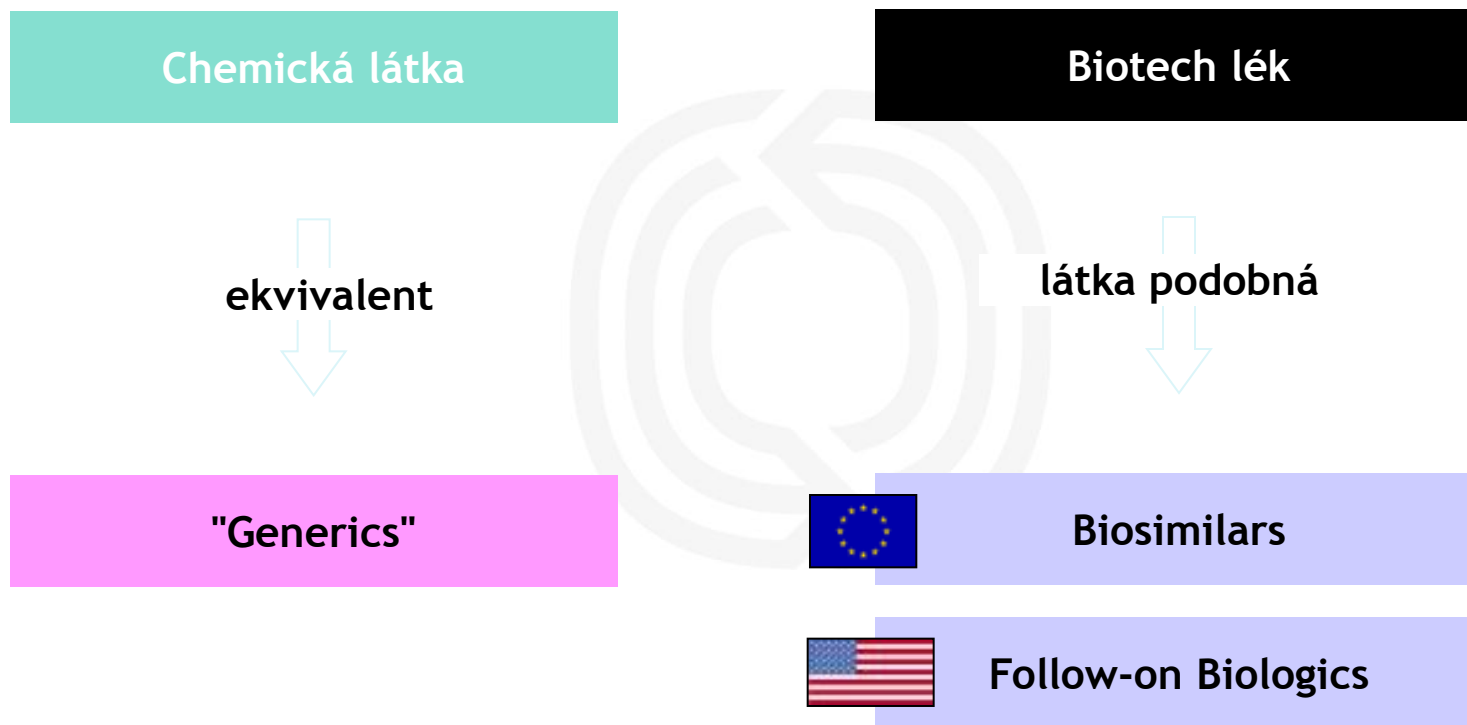
Co jsou Biosimilars?

Definice Biosimilar dle ZoL - biologický léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému přípravku”.

Jedná se o léky podobné originálním biotechnologickým léčivům

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

Rozdíl mezi generikem a biosimilars



Specifika biosimilars

- Bezpečnost a účinnost je hodnocena proti komparátoru, kterým je originální přípravek X **odlišné registrační požadavky, specifická legislativa**
- možnost **extrapolace** bezpečnosti a účinnosti **na více indikací** - založena na principu stejného mechanismu účinku
- 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.

Léčivé přípravky pro moderní terapii

Advanced-therapy medicinal products (ATMPs)

Léčivé přípravky biologického/biotechnologického původu, které zahrnují

- LP pro genovou terapii
- LP pro somatobuněčnou terapii
- LP tkáňového inženýrství

Léčivé přípravky pro genovou terapii (GTMPs –gene therapy medicinal products)

Cílem těchto léčiv je dodat do buněk gen, jehož expresí se dosáhne žádoucího účinku v živém organismu. Tento gen může kódovat chybějící nebo dysfunkční protein

definice

- obsahují **rekombinantní nukleovou kyselinu**
- jejich terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje **přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence**

Genetický transfer

➤ ***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) *upřednostňuje se, je bezpečnější*

Léčivé přípravky 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.

Př. Protinádorová imunoterapie

Přípravky tkáňového inženýrství

- Obsahují **buňky nebo tkáně**, které 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
- slouží **k obnově, opravě nebo nahrazení lidských tkání** nebo je za tímto účelem u lidí používán nebo je jim podáván

Př. Nahrazení různých defektů tkání: rohovka, jaterní tkáň, cévy, chrupavka, kost

Orphan Drugs – léčiva pro vzácná onemocnění

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

Orphan Drugs – léčiva pro vzácná onemocnění

Musí splňovat jedno z těchto kritérií

- Diagnostika, prevence nebo léčba vzácného onemocnění, které je **život ohrožující nebo chronicky invalidizující a postihuje maximálně 5/ 10.000 lidí v EU** v okamžiku podání žádosti
- Diagnostika, prevence nebo léčba vzácného onemocnění, které je **život ohrožující , vážně invalidizující nebo vážný a chronický stav** a bez pobídek je nepravděpodobné, že se po uvedení na trh zisk pokryje náklady na vývoj

V obou případech platí, že neexistuje alternativní metoda nebo pokud existuje, nové léčivo musí být významně přínosnější

Shrnutí

- Díky originálním lékům je možné léčit čím dál vyšší počet nemocí/stavů, které by bez nákladného výzkumu neměly léčebnou alternativu
- Generická léčiva umožňují úspory nákladů na léky a dostupnost léčby širší populaci pacientů
- Oba druhy léčiv musí vyhovovat přísným pravidlům registračních autorit
- Generické léky musí prokázat zásadní podobnost
- Biotechnologická léčiva jsou náročnější na výrobu, na uchovávání a na reprodukovatelnost výrobního procesu
- Biosimilars mají odlišná kritéria registrace a průkazu podobnosti od generik