

# Bioléčiva

Ing. Eva Benešová, Ph. D.  
[Eva.Benesova@vscht.cz](mailto:Eva.Benesova@vscht.cz)

# Co, kdo, kdy, kde, jak a proč

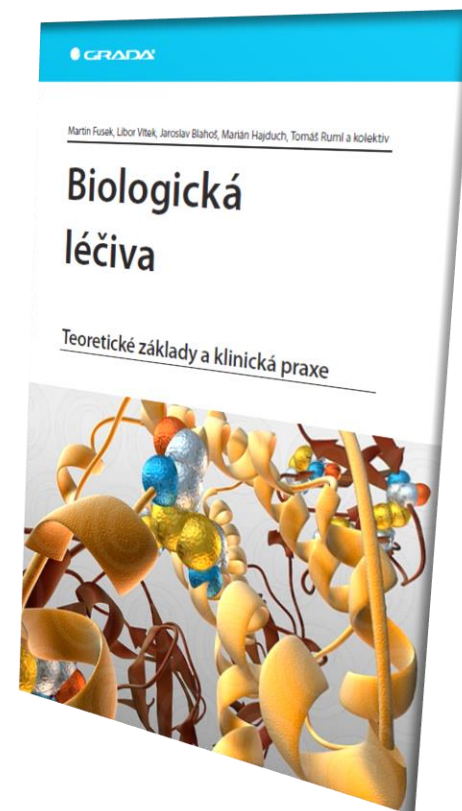
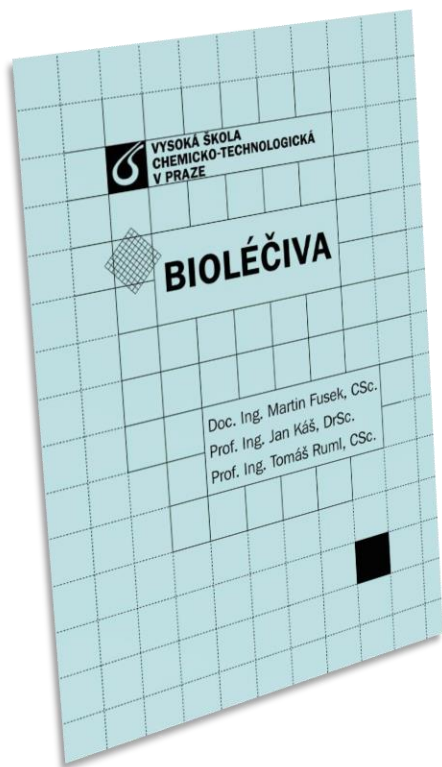
<https://web.vscht.cz/~urbankoe/>

**Prof. Ing. Martin Fusek, CSc.**

**E-mail: [martin.fusek@vscht.cz](mailto:martin.fusek@vscht.cz)**

**Ing. Eva Benešová, Ph.D.**

**E-mail: [eva.benesova@vscht.cz](mailto:eva.benesova@vscht.cz)**



# Seznam přednášek

**Přednáška 1 - Úvodní přednáška (EB + MF)**

**Přednáška 2 - Struktura a funkce NK a proteinů (EB)**

**Přednáška 3 - Základní metody a výrobní aspekty (EB)**

**Přednáška 4 - Hormony I (EB)**

**Přednáška 5 - Hormony II (EB)**

**Přednáška 6 - Cytokiny (MF)**

**Přednáška 7 - Enzymy I (EB)**

**Přednáška 8 - Enzymy II (EB)**

**Přednáška 9 - Protilátky I (EB)**

**Přednáška 10 - Protilátky II (EB)**

**Přednáška 11 - Vakcíny (EB)**

**Přednáška 12 - Genové terapie (EB)**

# Něco za něco

Vstupní test + ústní zkouška



# Trocha názvosloví na začátek

Biologická léčiva, bioléčiva, biologika

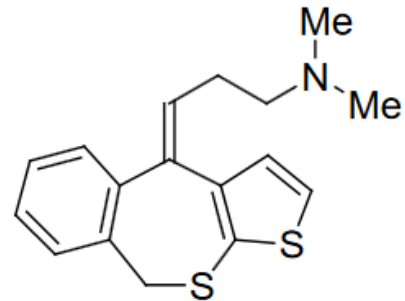
*Cílená léčiva*

Pozor na Biofarmacie

AJ - Biopharmacy, biopharmaceuticals

ČJ - Biofarmacie – jiný obor

# Co nejsou bioléčiva

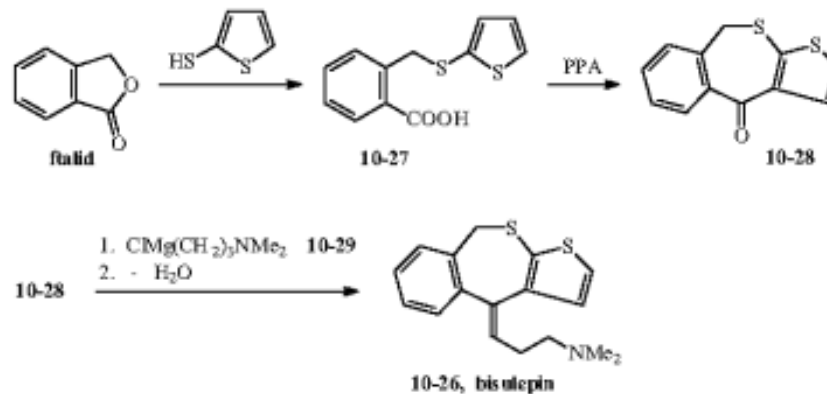


**bisulepin**  
**DITHIADEN**  
H1-antihistaminikum  
sedace

Výzkumná skupina  
M. Protivy

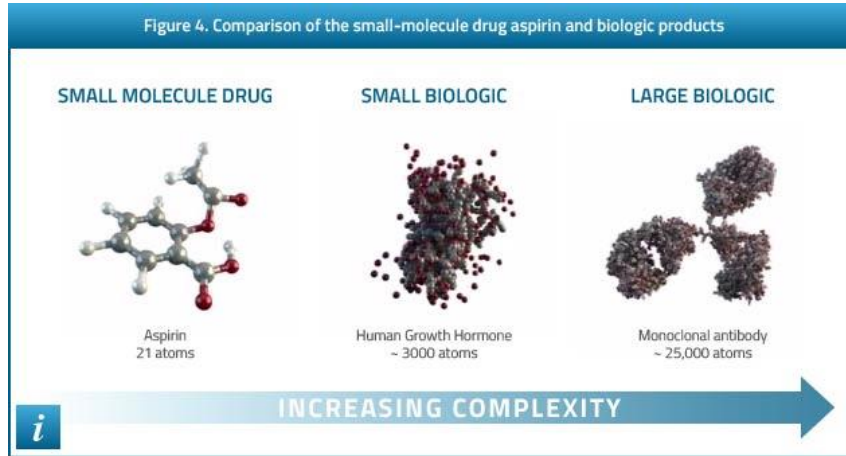
<http://fchi-oppa.vscht.cz/uploads/AK06-Syntetickaleciva/SL05%20-%205-clenne-heterocyclicke-slouceniny.pdf> (8-8-2017)

<https://alergie.zdrave.cz/alergici-na-vceli-a-vosi-zihadlo-mejte-se-na-pozoru/> (31-8-2017)



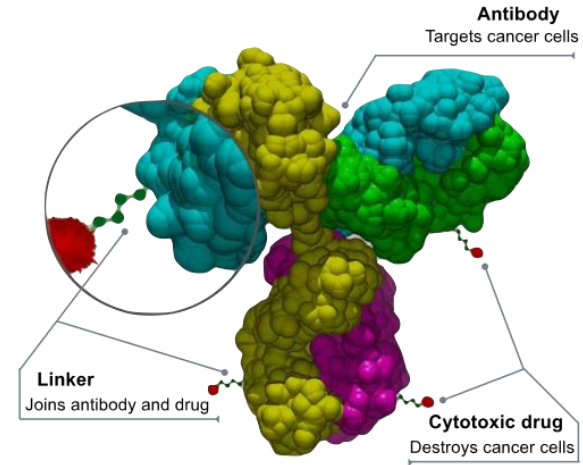
# Co jsou bioléčiva

Definuje je velikost?



[https://www.hospira.co.uk/en/about\\_hospira/biologics/biosimilars\\_generics\\_drugs](https://www.hospira.co.uk/en/about_hospira/biologics/biosimilars_generics_drugs) (24-7-17)

Kombinovaná léčiva

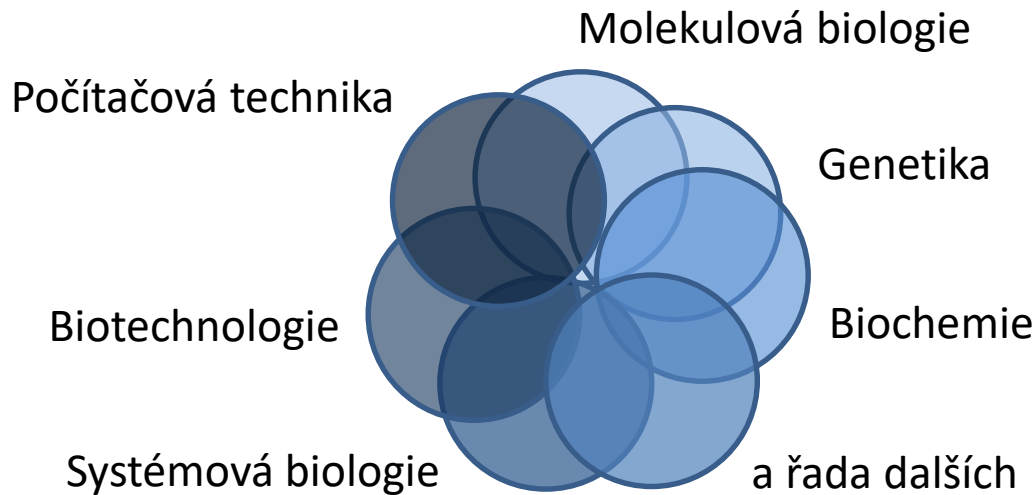


[https://en.wikipedia.org/wiki/Antibody-drug\\_conjugate#/media/File:Antibody-drug\\_conjugate\\_structure.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Antibody-drug_conjugate#/media/File:Antibody-drug_conjugate_structure.svg)  
(11-8-2017)

Chápáno různě v čase i dle odbornosti.

V současné době jsou pojmem bioléčiva obvykle označovány léky obsahující proteiny produkované s využitím rekombinantních technologií.

# Co tomu předcházelo?



Pochopení mechanismů vzniku patologických stavů – možnost zasahovat do nich  
- cílené terapie.

- Co děláme
- A) nahrazujeme, co není
- B) blokujeme, co nechceme
- C) podporujeme, co chceme



# Biotechnologie a farmaceutický průmysl 1

- Látky izolované z živých organismů
  - Nejsou GMO
  - Antibiotika, námelové alkaloidy
  - Proteiny izolované v nativní podobě
    - Prasečí insulin
    - Krevní deriváty
  - MO využívané pro vakcinaci

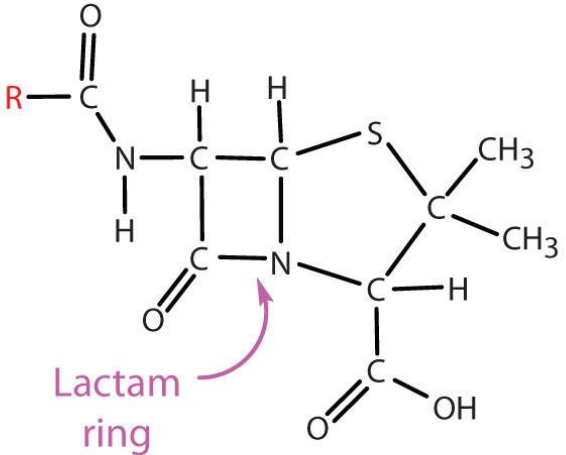
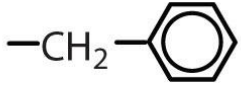
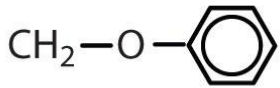
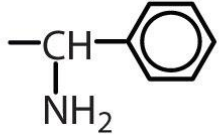
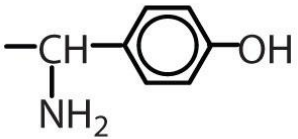
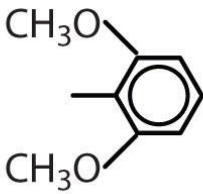


Později

# Antibiotika

- Antibiotika produkovaná v mikroorganismech
  - Mohou být i dále modifikována (typické pro peniciliny)

<i><b>Antibiotic</b></i>	<i><b>Producing microorganism</b></i>
<b>Cephalosporin</b>	<i>Cephalosporium acrimonium</i>
<b>Chloramphenicol</b>	<i>Streptomyces venezuelae</i>
<b>Erythromycin</b>	<i>Streptomyces erythreus</i>
<b>Griseofulvin</b>	<i>Penicillium griseofulvin</i>
<b>Penicillin</b>	<i>Penicillium chrysogenum</i>
<b>Streptomycin</b>	<i>Streptomyces griseus</i>
<b>Tetracycline</b>	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
<b>Gentamicin</b>	<i>Micromonospora purpurea</i>

Penicillin Structure	R Group	Drug Name
		penicillin G
		penicillin V
		ampicillin
		amoxicillin
		methicillin

<https://generalmicrobiology.wikispaces.com/Penicillin> (29-8-2017)

# Námel a námelové alkaloidy



Sclerocia parazitické houby *Claviceps purpurea*  
(Paličkovice nachová)

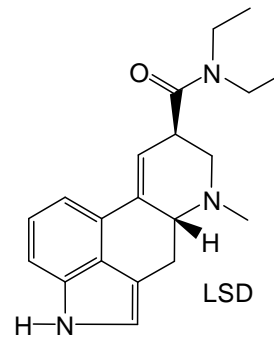
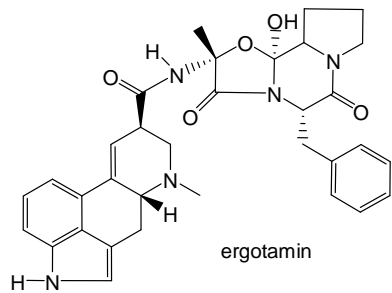
Hromadné otravy

**Salemské procesy (1691 – 1692)**



[https://www.google.cz/search?q=Claviceps+purpurea&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewijioab9tjV AhVJvBQKHWPDBnAQ\\_AUICigB&biw=1680&bih=944#imgrc=cwXvdEejCcbTFM](https://www.google.cz/search?q=Claviceps+purpurea&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKewijioab9tjV AhVJvBQKHWPDBnAQ_AUICigB&biw=1680&bih=944#imgrc=cwXvdEejCcbTFM): (15-8-2017)

<http://epochalnisvet.cz/salemske-procesy-rozpoutal-vlnu-poprav-detsky-zert/> (15-8-2017)



# Teva Czech Industries s.r.o. (dříve Galena)

- Sídlo v Opavě
- Součást izraelské společnosti Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
- Mimo jiné výroba všech terapeuticky využívaných derivátů námelových alkaloidů
- Využití v porodnictví, psychiatrii apod.

Biotechnologie v Československu

# Biotechnologie a farmaceutický průmysl 2



# Biotechnologie a farmaceutický průmysl 2

Látky izolované z rekombinantních mikroorganismů

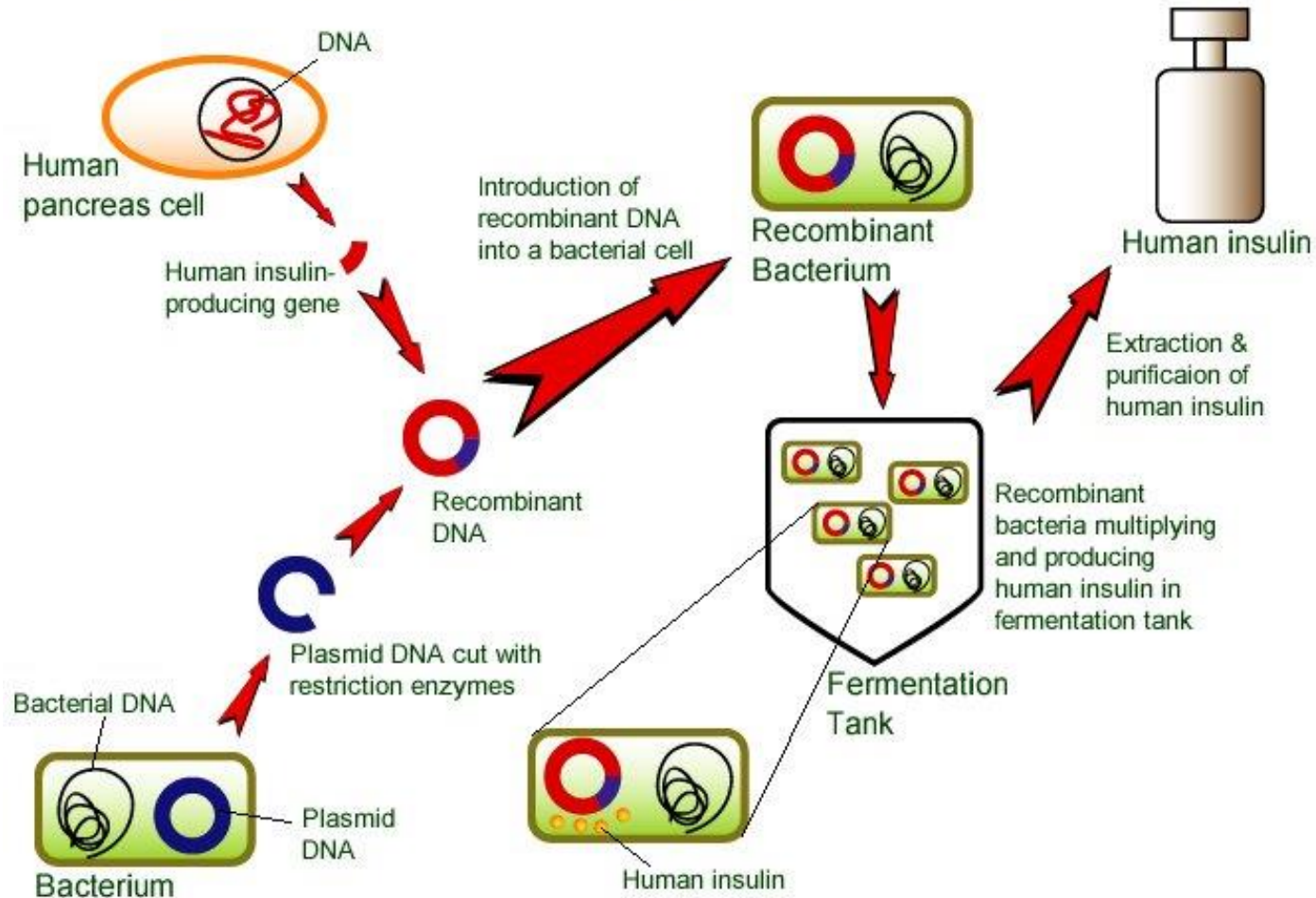
- Začátek 1982 – lidský insulin produkovaný v *E. coli*
- Vnesení cizorodé genetické informace do produkčního organismu
- Struktura může být původní anebo pozměněná
  - Změna farmakokinetiky (insulin), snížení imunogenity (chimerické protilátky), cílení léčiva (fúzní proteiny),

**A O TOM HLAVNĚ BUDEME MLUVIT**



# Jeden za všechny

## Human Insulin Production



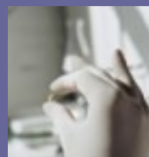
# Typy bioléciv

1. Cytokiny
2. Enzymy
3. Hormony
4. Vakcíny
5. Protilátky

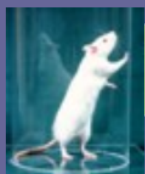
# Biotechnologie a farmaceutický průmysl 3

- *Over the next five years, a further generation of biologic drugs - “gene therapy”*
- schválena Glybera (dostupná i u nás)
  - Familiární deficit lipoproteinové lipázy
- schválena terapie Kymriah
  - akutní lymfoblastická leukémie B-lymfocytů

# Proces vývoje nových léčiv



Laboratorní vývoj



Preklinické testování



**Klinické studie: Fáze I**  
Fáze II  
Fáze III



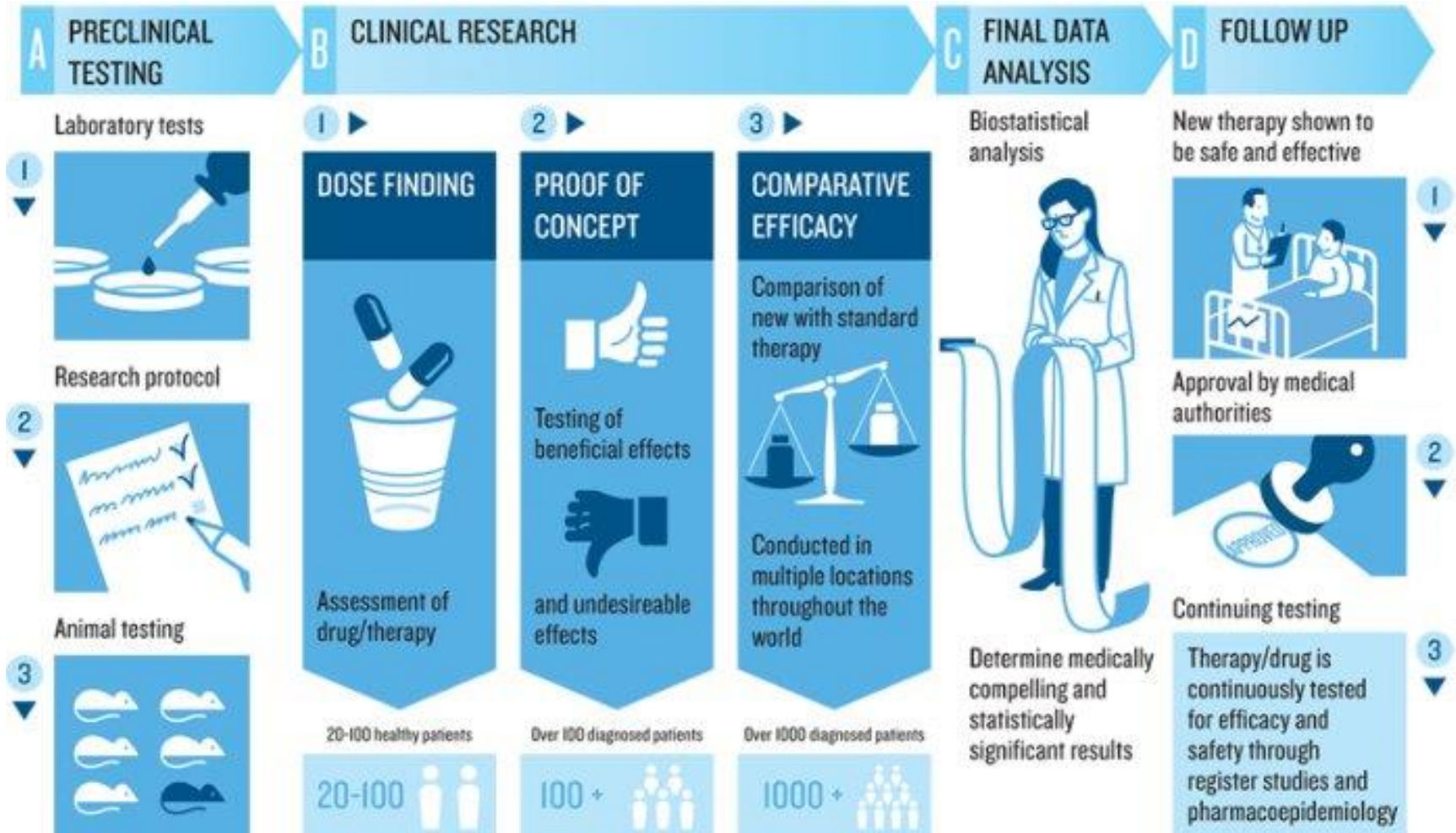
Registrace a zavedení do praxe

Klinické studie: Fáze IV

10-15 LET



# Klinické studie



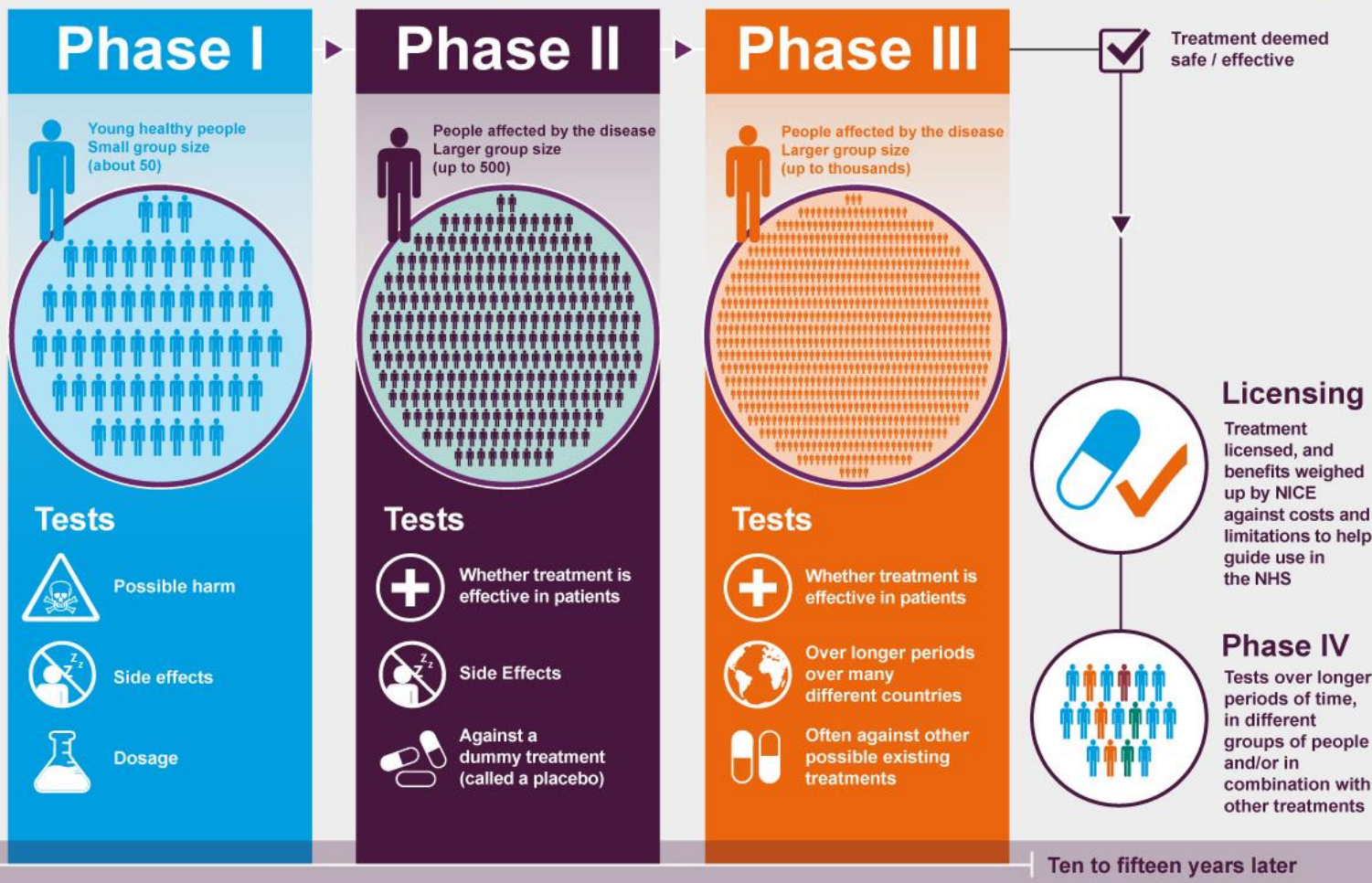
# Registrace

- FDA – Food and Drug Administration (USA)  
– Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
  - EMA (~~EMEA~~) – European Medicines Agency (EU)  
– Evropská léková agentura
  - SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
- 
- Řídíme se podle EU.

# Klinické studie

## Clinical Trials

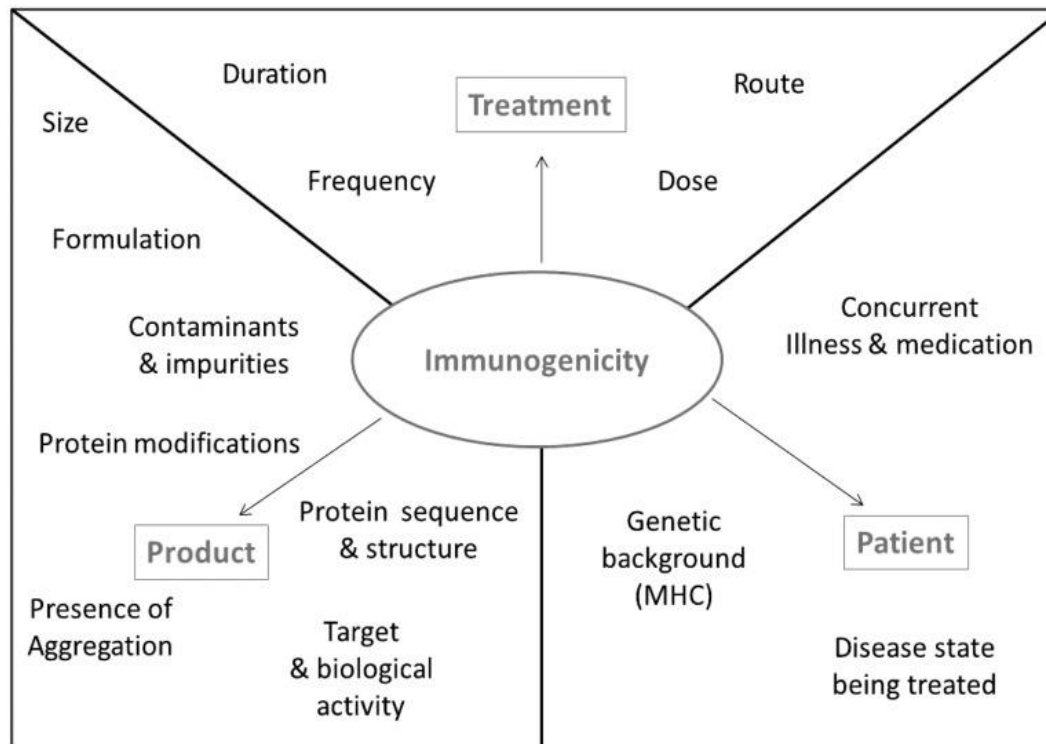
There are three main phases of clinical trials



<http://www.alzheimersresearchuk.org/our-research/what-we-do/big-initiatives/clinical-trials/> (4-9-2017)

# Imunogenicita

- Bioléčiva mohou indukovat imunitní odpověď – nutno zahrnout do klinických testů





# Orphan drugs – sirotčí léky

## Léčivé přípravky pro vzácná onemocnění

Orphan drugs - pro – orphan diseases

Léky pro malou část populace (platí pro bioléčiva i klasická léčiva).

Definice: Léčivé přípravky pro diagnózu, léčbu či prevenci život ohrožujících či chronicky invalidizujících onemocnění, postihujících ne více než 5 z 10 000 obyvatel.

Např: vrozené poruchy metabolismu – lysosomální střeďavá onemocnění

Prodeje nejsou schopné pokrýt náklady na vývoj léku. Nutnost zvýhodnění těchto firem.



Úprava požadavků na klinické testy.

Víc si řekneme v přednášce o enzýmech (č. 2)

<http://policymed.typepad.com/.a/6a00e5520572bb883401b8d0d9d105970c-pi> (20-7-

2017)

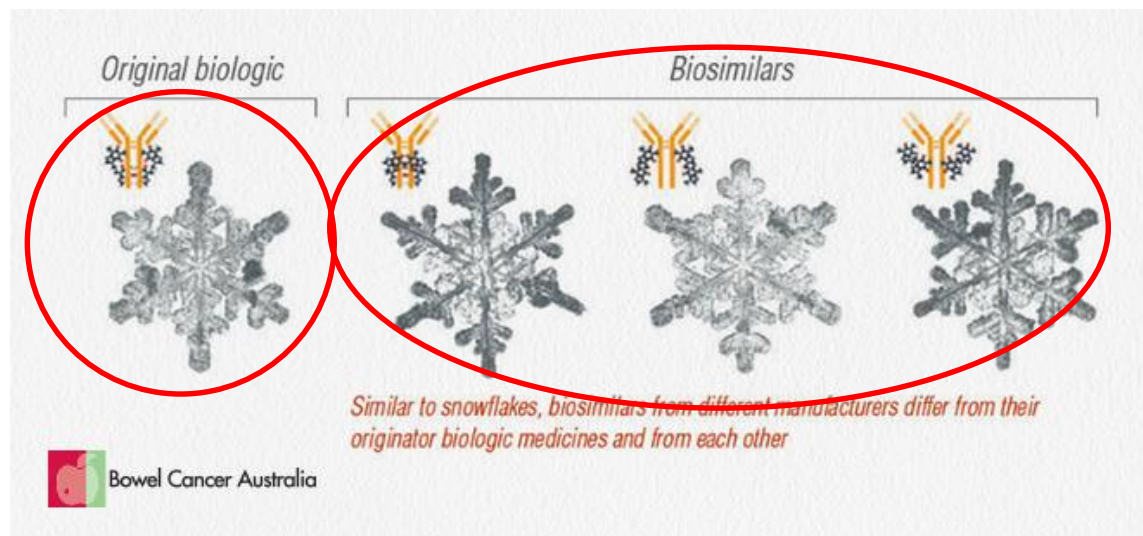
# Generika x Biosimilars a Follow on biologics

Léčiva uvedená na trh po vypršení patentové ochrany.

Klasická léčiva  
generika

Bioléčiva  
biosimilars (Evropa)  
FOB (USA)

Chemicky a  
terapeuticky  
ekvivalentní



Produkt je  
srovnatelný s  
existujícím  
biologickým  
léčivem

# Generika x Biosimilars

biosimilars –mají jiný legislativní proces než u generických léků (je tu určitý rozsah klinického testování).

Víc než generika, míň než nový lék.

**Tab. – Rozdíly ve vývoji originálních, generických a biosimilárních léčiv**

	Originály	Generika	Biosimilars
preklinické studie	ano	ne	ano
klinické studie fáze I-III	ano	ne	ano
bioekvivalenční studie	ne	ano	ne
poregistrační sledování	ano	ano	ano
délka vývoje	8–10 let	2–3 roky	6–7 let
náklady	až 1 mld. eur	do 1 mll. eur	100–150 mll. eur

# Somatotropin

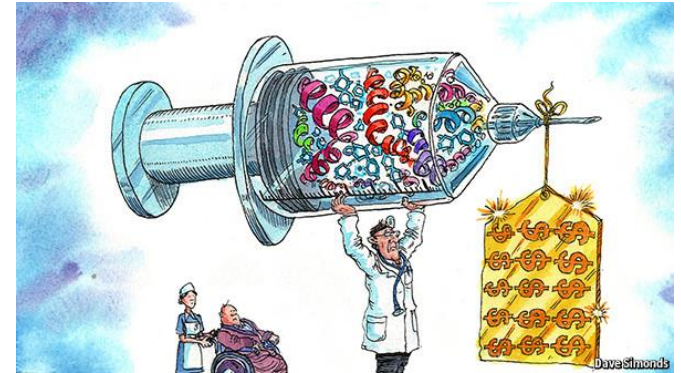
Genetech (Nutropin), Eli Lilly (Humatrope), Serono (Saizen), Novo Nordisk (Norditropin) , Sandoz/Novartis (**Omnitrope**), LG Life Sciences (**Valtropin**, stažen 2012), Cangene a Apotex (**Accretropin**), KabiPharmacia/Pfizer (GenoTropin), Bio-Technology General (Tev-Tropin), LG Life Sciences (Somatropin Biopartners),

Všechny mají 191 AMK a sekvenci identickou s lidským

Produkční organismy : *E. coli*, myší tumorové buňky C-127, *S. cerevisiae*

# Ne vše je tak růžové

- A) cena
- B) imunogenicita
- C) podávání a dostupnost
- D) kontrola čistoty a struktury (přednáška 3)
- E) stabilita



# Centra biologické léčby v ČR

- V současné době 62 center
- Praha (16), Plzeň (4), Brno (7), Bruntál, České Budějovice (3), Cheb, Chomutov, Hradec Králové (4), Jihlava (2), Kroměříž, Liberec (2), Nový Jičín, Olomouc (4), Ostrava (5), Pardubice (2), Sokolov, Uherské Hradiště, Ústí nad Labem (4), Zlín (2)
- Onkologická, revmatologická centra a dermatologická centra (včetně dětských)

# Výrobci

Rank	Company headquarters [website]	2016 Rx Sales (USD in mln)	2016 R&D spend (USD in mln)	2016 Top- selling Drugs [USD in mln]
1	<b>Pfizer</b> New York, New York [pfizer.com]	\$45,906	\$7,841.0	Prevnar 13 [5,718] Lyrica [4,966] Enbrel [2,909]
2	<b>Novartis</b> Basel, Switzerland [novartis.com]	\$41,554	\$7,916.0	Gleevec [3,323] Gilemta [3,109] Lucentis [1,835]
3	<b>Roche</b> Basel, Switzerland [roche.com]	\$39,552	\$8,717.1	Rituxan [7,410] Avastin [6,885] Herceptin [6,884]
4	<b>Merck &amp; Co.</b> Kenilworth, New Jersey [merck.com]	\$35,563	\$9,760.0	Januvia [3,908] Zetia [2,560] Janumet [2,201]
5	<b>Sanofi</b> Paris, France [sanofi.com]	\$34,174	\$5,722.0	Lantus [6,322] Lovenox [1,810] Plavix [1,708]
6	<b>Johnson &amp; Johnson</b> New Brunswick, New Jersey [jnj.com]	\$31,671	\$6,967.0	Remicade [6,184] Stelara [3,232] Xarelto [2,288]
7	<b>Gilead Sciences</b> Foster City, California [gilead.com]	\$29,992	\$3,925.0	Harvoni [9,081] Sovaldi [4,001] Truvada [3,566]
8	<b>GlaxoSmithKline</b> Brentford, England [gsk.com]	\$27,775	\$4,696.6	Advair [4,720] Triumeq [2,350] Tivicay [1,291]
9	<b>AbbVie</b> North Chicago, Illinois [abbvie.com]	\$25,299	\$4,152.0	Humira [16,078] Imbruvica [1,580] Viekira Pak [1,522]
10	<b>Amgen</b> Thousand Oaks, California [amgen.com]	\$21,892	\$3,755.0	Enbrel [5,965] Neulasta [4,648] Aranesp [2,093]

Source: EvaluatePharma® May 2017, Evaluate Ltd, www.evaluate.com

**How the listings were compiled:** 2016 R&D Spend and 2016 Rx Sales analyses were provided by life science market intelligence firm Evaluate Ltd via its EvaluatePharma® service, www.evaluate.com. Pharm Exec would like to thank EvaluatePharma for assisting in the development of this year's Pharma 50 listing. EvaluatePharma takes sales estimates from leading equity analysts to create a consensus sales forecast, currently to 2022. Evaluate's Sales and R&D Spend figures represent the fiscal year that ended in 2016. For most American and European companies, that means the year ending December 31, 2016. For many Japanese companies, the fiscal year ending March 31, 2017, was used. Historic averages were used in the conversion of companies' native currency to USD.

# List of largest selling pharmaceutical products

From Wikipedia, the free encyclopedia

Drugs with sales above \$5 billion in 2015 included:<sup>[1]</sup>

Rank	Drug	Trade name	Type	Main indications	Company	Sales (USD millions/year)
1	Adalimumab	Humira	Biologic	Rheumatoid arthritis	AbbVie Inc.	14,012
2	Ledipasvir/sofosbuvir	Harvoni	Small molecule	Hepatitis C	Gilead Sciences	13,864
3	Etanercept	Enbrel	Biologic	Rheumatoid arthritis	Amgen Pfizer	8,697
4	Infliximab	Remicade	Biologic	Crohn's Disease Rheumatoid Arthritis	Johnson & Johnson	8,355
5	Rituximab	Mabthera Rituxan	Biologic	Lymphoma Leukemia Autoimmune disorders	Roche	7,115
6	Insulin glargine	Lantus	Biologic	Diabetes mellitus	Sanofi	7,029
7	Bevacizumab	Avastin	Biologic	Metastatic cancers	Roche	6,751
8	Trastuzumab	Herceptin	Biologic	Breast cancer	Roche	6,603
9	Lenalidomide	Revlimid	Small molecule	Multiple myeloma Myelodysplastic syndromes	Celgene	5,801
10	Sofosbuvir	Sovaldi	Small molecule	Hepatitis C	Gilead Sciences	5,276
11	Salmeterol	Seretide Advair	Small molecule	Asthma Chronic obstructive pulmonary disease	GlaxoSmithKline	5,227
12	Rosuvastatin	Crestor	Small molecule	Cardiovascular diseases	AstraZeneca	5,017



# Co je blockbuster?

léčivo, jehož roční celosvětový obrat přesahuje 1 miliardu USD



# Biologická nemají nahradit syntetická

- Rozšíření možností léčby, optimalizace léčby

<http://tailandfur.com/wp-content/uploads/2014/01/haveaheartanimal.jpg>  
(4-9-2017)

