

MUNI
MED

Vývoj a registrace léčiv

Mgr. Jaroslav Divoký

Správní orgány

Evropská léková agentura (EMA)

- Agentura Evropské unie pro schvalování léčiv
– sídlo v Amsterdamu

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

- Národní agentura

Komplexní právní úprava léčivých přípravků

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, ve znění směrnice 2002/98/ES, směrnice 2003/63/ES, směrnice 2004/24/ES, směrnice 2004/27/ES, nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006, nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007, směrnice 2008/29/ES, směrnice 2009/53/ES, směrnice 2009/120/ES.
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se zavedení správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků, ve znění nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006.
- Směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 9. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků.
- Směrnice Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi, pokud jde o humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky.
- K provedení Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, zkoušení, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES byly vydány prováděcí směrnice:
- Směrnice Komise 2004/33/ES ze dne 22. března 2004, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o určité technické požadavky na krev a krevní složky.
- Směrnice Komise 2005/61/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o požadavky na sledovatelnost a oznamování závažných nežádoucích reakcí a událostí.
- Směrnice Komise 2005/62/ES ze dne 30. září 2005, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES, pokud jde o standardy a specifikace Společenství vztahující se k systému jakosti pro transfuzní zařízení.
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/9/ES ze dne 11. února 2004 o inspekci a ověřování správné laboratorní praxe (SLP).
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ze dne 11. února 2004 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se zásad správné laboratorní praxe a ověřování použití těchto zásad u zkoušek prováděných s chemickými látkami.
- Směrnice Rady 2001/18/ES ze dne 12. března 2001 o záměrném uvolňování geneticky modifikovaných organismů do životního prostředí, která zrušuje směrnici Rady 90/220/EHS.
- Směrnice Komise 2010/84/ES ze dne 15. prosince 2010, kterou se mění směrnice 2001/83/ES pokud jde o farmakovigilanci
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/62/EU ze dne 8. června 2011, kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o zabránění vstupu padělaných LP do legálního dodavatelského řetězce
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2012/26/EU ze dne 25. října 2012, kterou se mění směrnice 2001/83/ES, pokud jde o farmakovigilanci
- Směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2005/29/ES ze dne 11. května 2005 o nekalých obchodních praktikách vůči spotřebitelům na vnitřním trhu a o změně směrnice Rady 84/450/EHS, směrnice Evropského parlamentu a Rady 97/7/ES, 98/27/ES a 2002/65/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 2006/2004
- Směrnice Evropského Parlamentu a Rady 2011/24/EU ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči
- Prováděcí směrnice Komise 2012/52/EU ze dne 20. prosince 2012, kterou se stanoví opatření k usnadnění uznávání lékařských předpisů vystavených v jiném členském státě
- Směrnice Komise (EU) 2015/565 ze dne 8. dubna 2015, kterou se mění směrnice 2006/86/ES, pokud jde o některé technické požadavky na kódování lidských tkání a buněk .
- Směrnice Komise (EU) 2015/566 ze dne 8. dubna 2015, kterou se provádí směrnice 2004/23/ES, pokud jde o postupy pro ověřování rovnocenných jakostních a bezpečnostních norem pro dovážené tkáně a buňky.
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ze dne 23. dubna 2009 o barvivech, která mohou být přidávána do léčivých přípravků

Komplexní právní úprava léčivých přípravků

- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a kterým se zakládá Evropská léková agentura, ve znění nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006.
- Nařízení Komise (ES) č. 658/2007 ze dne 14. června 2007 o pokutách za nesplnění některých povinností v souvislosti s registracemi udělenými podle nařízení č. 726/2004.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004.
- Nařízení Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění.
- Nařízením Komise (ES) č. 1234/2008, o posuzování změn registrace humánních a veterinárních léčivých přípravků, ve znění nařízení Komise (EU) č. 712/2012 ze dne 3. srpna 2012, kterým se mění nařízení (ES) č. 1234/2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 (32007R1394), ze 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 850/2004 (32004R0850), o perzistentních organických znečišťujících látkách a o změně směrnice 79/117/EHS.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 2016/793 (32016R0793) ze dne 11. května 2016, k zamezení přesměrování obchodu s některými klíčovými léky do Evropské unie.
- Nařízení Komise (ES) č. 847/2000 (32000R0847), kterým se stanoví prováděcí pravidla ke kritériím pro stanovení léčivého přípravku jako léčivého přípravku pro vzácná onemocnění a definice pojmů "podobný léčivý přípravek" a "klinická nadřazenost".
- Nařízení Komise (ES) č. 2141/96 (31996R2141), o posuzování žádosti o převod rozhodnutí o registraci léčivého přípravku spadajícího do oblasti působnosti nařízení Rady (ES) č. 2309/93.
- Nařízení Komise (ES) č. 1662/95 (31995R1662), kterým se stanoví některá prováděcí pravidla k rozhodovacím postupům Společenství ve věci registrace humánních a veterinárních léčivých přípravků.
- Nařízení Komise (ES) č. 540/95 (31995R0540), kterým se stanoví způsob hlášení podezření na neočekávané nežádoucí účinky humánních nebo veterinárních léčivých přípravků registrovaných podle ustanovení nařízení Rady (EHS) č. 2309/93, které nejsou závažné, ať jsou zjištěny ve Společenství, nebo ve třetí zemi.
- Nařízení Rady (ES) č. 297/95 (31995R0297), o poplatcích, které se platí Evropské agentuře pro hodnocení léčivých přípravků.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 (32009R0469), o dodatkových ochranných osvědčeních pro léčivé přípravky.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 (32014R0536), o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (nařízení dosud není účinné)
- Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 2017/556 ze dne 24. března 2017 o podrobných pravidlech pro provádění inspekčních postupů správné klinické praxe podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 (nařízení dosud není účinné)
- Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 1252/2014 (32014R1252), doplňující směrnici Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, pokud jde o zásady a pokyny správné výrobní praxe pro účinné látky pro humánní léčivé přípravky
- Prováděcí Nařízení Komise (EU) č. 699/2014 ze dne 24. června 2014 o designu společného loga označujícího osoby nabízející léčivé přípravky k prodeji veřejnosti na dálku a o technických, elektronických a kódovacích požadavcích k ověření jeho pravosti
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 273/2004 ze dne 11. února 2004 o prekursorech drog.
- Nařízení Rady (ES) č. 111/2005 ze dne 22. prosince 2004, kterým se stanoví pravidla pro sledování obchodu s prekursory drog mezi Společenstvím a třetími zeměmi.
- Nařízení Komise (EU) č. 2015/1011 ze dne 24. dubna 2015, kterým se doplňuje nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 273/2004 o prekursorech drog a nařízení Rady (ES) č. 111/2005, kterým se stanoví pravidla pro sledování obchodu s prekursory drog mezi Uníí a třetími zeměmi, a kterým se zrušuje nařízení Komise (ES) č. 1277/2005.
- Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) č. 357/2014 ze dne 3. února 2014, kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, pokud jde o situace, kdy mohou být vyžadovány poregistrační studie účinnosti
- Prováděcí nařízení Komise (EU) č. 520/2012 ze dne 19. června 2012 o výkonu farmakovigilančních činností podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 a směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 658/2014 (32014R0658) ze dne 15. května 2014, o poplatcích, které se platí Evropské agentuře pro léčivé přípravky za vykonávání činností souvisejících s farmakovigilancí humánních léčivých přípravků
- Nařízení Komise v přenesené pravomoci (EU) 2016/161 ze dne 2. října 2015, kterým se doplňuje směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES stanovením podrobných pravidel pro ochranné prvky uvedené na obalu humánních léčivých přípravků

Zákon o léčivech

Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

Implementace směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/34/ES - postup při poskytování informací v oblasti norem a technických předpisů

Zákon o léčivech

výzkum, výroba, příprava, distribuce, kontrola a odstraňování léčivých přípravků a léčivých látek

registrace, poregistrační sledování, předepisování a výdej léčivých přípravků, prodej vyhrazených léčivých přípravků a poskytování informací,

mezinárodní spolupráce při zajišťování ochrany veřejného zdraví a vytváření jednotného trhu léčivých přípravků Evropské unie,

vedení dokumentace

Léčivý přípravek

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

látka nebo kombinace látek, které lze podat za účelem stanovení lékařské diagnózy

látka nebo kombinace látek, které lze podat k obnově, úpravě či ovlivnění jejich fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku

Humánní léčivý přípravek

Léčivý přípravek, který je určen k podání lidem

Doplňky stravy

Od potravin pro běžnou spotřebu se odlišují vysokým obsahem vitaminů, minerálních látek nebo jiných látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem

Nejsou určeny k léčbě či prevenci onemocnění

Nemohou deklarovat vlastnosti prevence, léčby nebo vyléčení onemocnění nebo na tyto vlastnosti odkazovat

Pozor na zavádějící informace

- tvrzení o léčivých vlastnostech jednotlivých složek výrobku, o prokázání jeho účinků v klinických studiích apod.

Registrace léčivého přípravku

V rámci registračního procesu se posuzuje dokumentace, ve které budoucí držitel registračního rozhodnutí prokazuje bezpečnost, účinnost a kvalitu přípravku

Posuzují se indikace, kontraindikace, dávkování přípravku, klasifikace pro výdej

Příbalová informace pro pacienta a návrh textů na obal léčivého přípravku

Typy registračního řízení

Centralizovaná registrace

MRP registrace - vzájemné uznávání

DCP registrace - Decentralizovaná registrace

Národní registrace

Centralizovaná registrace

Hodnocení provádí EMA

Registrace, udělována Evropskou komisí, je platná ve všech členských státech EU, v Norsku a na Islandu

MRP registrace - vzájemné uznávání

Pro registraci léčiva, které již je registrováno v jednom členském státě EU

„Referenční stát“ vypracovává hodnotící zprávu - zahrnuje informace předložené pro registraci

Agentury ostatních členských států zprávu posoudí

- uznání X neuznání registrace

DCP registrace - Decentralizovaná registrace

Pro léčivo, které ještě není v žádné zemi registrováno a má být zároveň registrováno ve více zemích

Žadatel o registraci si zvolí „referenční stát“

- Vypracovává hodnotící zprávu - pozitivní X negativní stanovisko k registraci

Ostatní státy zprávu posoudí

- Souhlas X Nesouhlas

Národní registrace

Pouze u léčiva, které ještě není registrováno v EU

Reistrace platí pouze v jednom státě (např. v ČR).

Využívána stále méně

Registrace originálního léčiva

Pro schválení originálního přípravku je nutné předložit **výsledky provedených klinických studií**

Vlastní klinický vývoj zcela nového léku probíhá v několika fázích, jejichž cílem je získat pro navržený účel použití léku dostatek informací, aby se mohl vyhodnotit poměr mezi jeho prospěchem a riziky.

Registrace generického léčiv

Pro schválení generického přípravku nemusí být předloženy výsledky z farmakologických a toxikologických testů či z klinických studií (od fáze I. až po fázi III.).

Výrobce generika musí prokázat, že generické léčivo je "**bioekvivalentní**" k originálnímu léčivu.

- To znamená, že se do krevního oběhu dostane stejné množství účinné látky jako v případě léčiva originálního a rovněž jeho vylučování z organismu je stejné, tedy že se dané léčivo chová v organismu stejně jako originální lék.

Registrace dlouhodobě používaných léčiv

Pro léky používané více než 10 let v EU

Dokládá se dobře zavedené léčebné použití předložením podobného rozsahu dat jako při registraci originálního léku neklinických a klinických částí registrační dokumentace z údajů dostupných v důvěryhodných literárních zdrojích.

Údaje musí pokrývat všechny aspekty týkající se účinnosti a bezpečnosti, včetně poregistračních studií s přípravky obsahujícími stejné složky

Registrace léčivého přípravku

Po ukončení registračního procesu je pro daný lék vydáno **rozhodnutí o registraci**, které opravňuje držitele rozhodnutí o registraci (většinou výrobce daného léku) k uvedení léku na trh v ČR.

Pokud má držitel zájem, aby byl lék pojišťovnamí hrazen, může požádat o přidělení maximální ceny a o stanovení výše a podmínek úhrady z veřejného zdravotního pojištění.

Vývoj nového léčiva

Víceoborovost

- Odborníci z oblastí chemie, biologie, lékařství, farmacie, IT (např. molekulová mechanika), statistiky, legislativy, ekonomie, etiky...

Systematičnost a racionální přístup

Časová náročnost

- dlouhé období mezi zahájením výzkumu a aplikací jeho výsledků do klinické praxe
- V průměru 12-15 let

Vysoká finanční nákladovost

- Průměrně cca 3 miliardy USD

Vývoj nového léčiva od vlastního vývoje po registraci a užití v klinické praxi



Preklinická fáze

In silico (Stadium základního výzkumu)

- předchází preklinické fázi

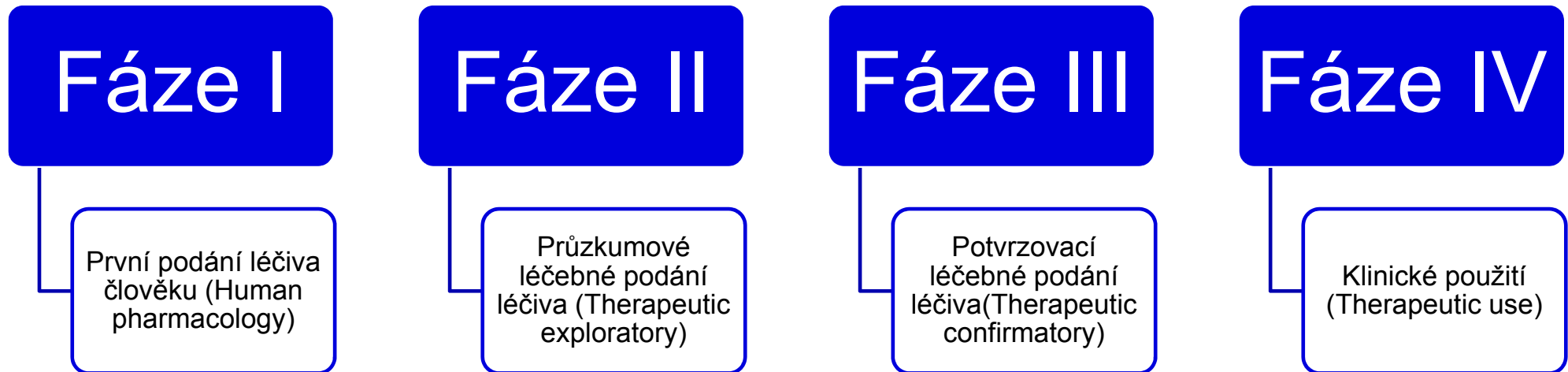
In vitro

- Testování účinné látky z hlediska toxicity a farmakologických vlastností; vliv dávky na toxicitu a snášenlivost
- Tato fáze umožňuje snížit počet pokusných zvířat

In vivo (preklinický animální výzkumu)

- základní farmakokinetické vlastnosti
- vyvíjejí se analytické metody na stanovení dané látky z plazmy/moči, sloužící jako podklad pro nastavení metodiky detekce u lidí
- Definování maximálně tolerované dávky, která následně slouží k odvození dávky, která bude poprvé podána lidem v rámci klinického hodnocení fáze I

Klinická fáze - In homo



Fáze I

První podání lidem

- několik málo zdravým dobrovolníkům – jednotky až desítky

Jen výjimečně zapojeni pacienti

- např. v onkologii, kdy je podání hodnocené léčivé látky zdravému člověku vysoce nevhodné

Nutná velká opatrnost

- Aplikace léčiva pod přísným dohledem na tzv. Klinickofarmakologických jednotkách

Nesmějí být zařazovány zranitelné osoby

- děti, těhotné ženy, osoby s omezenou způsobilostí k právnímu jednání

Nehodnotí se účinnost léčiva

- Sledování výskytu potenciálních nežádoucích účinků a tolerance podávaných dávek

Fáze I

Nehodnotí se účinnost léčiva

- Sledování výskytu potenciálních nežádoucích účinků a tolerance podávaných dávek
- Účelem je nastavení terapeutické dávky a intervaly podání hodnoceného léčivého přípravku

Fáze II

Zapojení pacientů

- malý počet vybraných, přesně definovaných – desítky až stovky

Zhodnocení farmakodynamického účinku léčiva na lidský organizmus

Vliv nemoci na farmakokinetiku léčiva

Hodnocení bezpečnosti a tolerance

- Registrují se a vyhodnocují nežádoucí účinky po jednotlivém a opakovaném podání v různých dávkách (toleranční studie)

Fáze III (základ evidence based medicine)

Předpokladem dobrá účinnost a přijatelně nízký výskyt nežádoucích účinků z předchozí fáze

Mezinárodní multicentrické studie

Prokázání účinnost hodnoceného léčivého přípravku na velkém počtu pacientů

Fáze III

Kontrolovaná studie

Léčivo srovnáváno s
placebem /
konkurenčním léčivem /
rozdílnou dávkou

Randomizovaná studie

Pacienti rozřazováni do
skupin
(experimentální/kontrolní)
předem stanovenou
metodou náhodného
výběru

Zaslepená studie

Pacient (u dvojité
zaslepených i lékař) neví,
do jaké skupiny byl
zařazen a jakou léčbu
tedy bere



DR. STEPHEN'S UNDERSTANDING OF RANDOMISATION WASN'T QUITE UP TO SCRATCH ...

Po Fázi III následuje
**registrace léčivého
přípravku**

Fáze IV – Poregistrační klinická studie

Sledování dlouhodobé bezpečnosti v reálné populaci v podmínkách běžné klinické praxe

Shromažďují se informace

- o výskytu nežádoucích účinků
- o účincích při dlouhodobém podávání
- nové informace o možných interakcích s jinými léky

Poregistrační studie bezpečnosti

- vyhodnocení možných rizik nového léčivého přípravku zejména z hlediska bezpečnosti
- Nesmí představovat skrytý nástroj marketingu a nemá vést ke zvýšení předepisování a užívání nového léku
- musí zahrnovat určitý výzkumný plán a je nutné je předem ohlásit na SÚKL
- Mírnější regulace než Fáze I až IV



Název léčivého přípravku

Smyšlený název nezaměnitelný s běžným názvem

Běžný (mezinárodní nechráněný název doporučený Světovou zdravotnickou organizací) či vědecký název doprovázený jménem nebo značkou označujícími držitele rozhodnutí o registraci

Název léčivého přípravku

– Smyšlený název

- Přijatelný: Parhau

Není zaměnitelný s názvem jiného léčivého přípravku neodporuje složení ani léčivým účinkům přípravku, není zavádějící ve vztahu k cílové skupině pacientů, nemá reklamní charakter

- Nepřijatelný: Parsuper

Název není smyšlený, obsahuje významové slovo SUPER, které může mít navíc reklamní charakter

– Běžný název

Jedná-li se o název založený na běžném názvu, musí být pro jednoznačnou identifikaci přípravku vždy doprovázen identifikátorem držitele rozhodnutí o registraci („MAH“)

- Přijatelný - Paracetamol MAH

existuje mezinárodní nechráněný název

- Nepřijatelný - Paracetamol

mezinárodní nechráněný název bez uvedení MAH

Databáze léků



MUNI
MED

**MUNI
MED**

Informovaný souhlas s účastí ve studii

Informovaný souhlas

Svobodný

- je-li dán bez jakéhokoliv nátlaku,

Informovaný

- je-li pacientovi před vyslovením souhlasu podána informace o zdravotním stavu;

Forma

Informovaný souhlas

Forma

Srozumitelným způsobem

V dostatečném rozsahu

O navrženém individuálním léčebném postupu

Změnách v individuálním léčebném postupu

Klást doplňující otázky, srozumitelné odpovědi

Rozsah

Příčina a původu nemoci, stadium, předpoklad vývoje

Účel, povaha, předpokládaný přínos, možné důsledky, rizika navrhovaných ZS a jednotlivých výkonů

Jiné možnosti ZS, jejich vhodnost, přínos, rizika

Další potřebná léčba

Omezení, doporučení ve způsobu života

Informovaný souhlas s účastí ve studii

Název studie

Zadavatel studie (grantová instituce, farmaceutická firma, aj.)

Jméno osoby odpovědné za provádění klinické studie (pracovní adresa a telefon), název instituce, která výzkumný projekt realizuje

Plánovaný počet výzkumných subjektů délka účasti ve studii

Účel klinické studie

Popis výzkumných procedur, upozornění na eventuelní možnost náhodného zařazení

Informovaný souhlas s účastí ve studii

Rizika účasti na studii. V případě vedlejších účinků nebo komplikací uvést jakým způsobem budou problémy vyřešeny.

Podmínky odškodnění, které bude poskytnuto v případě újmy na zdraví vzniklé v souvislosti s účastí ve studii

Přínos účasti ve studii

Alternativní diagnostické či terapeutické metody

Důvěrnost získaných informací (Se získanými daty bude nakládáno v souladu s platnými zákony České republiky o ochraně osobních údajů.)

Informovaný souhlas s účastí ve studii

Kompenzace účasti (náhrada cestovních výdajů a podobně) včetně způsobů kompenzace eventuálního poškození pokusné osoby související s její účastí na projektu

Adresy instituce a osob nezávislých na výzkumném projektu, které mohou účastníkům výzkumu poskytnout informace o jejich právech i o samotném výzkumném projektu

Informace o tom, že pokusné osobě bude předloženo prohlášení o dobrovolnosti účasti a o vědomí práva kdykoliv souhlas s účastí na studii odmítnout, aniž by toto odmítnutí ovlivnilo negativně vztah mezi lékařem a subjektem výzkumu

Ujištění nemocného, že bude včas informován o nově zjištěných okolnostech, které by mohly mít vliv na jeho rozhodnutí v pokračování ve studii

MUNI
MED