

VÝVOJ NOVÉHO LÉČIVA

PREKLINICKÉ

A

KLINICKÉ HODNOCENÍ

Farmaceutický výzkum

Cíl: získat nové farmaceutické poznatky v oblasti léčiv a léčivých přípravků

Základní výzkum, aplikovaný výzkum

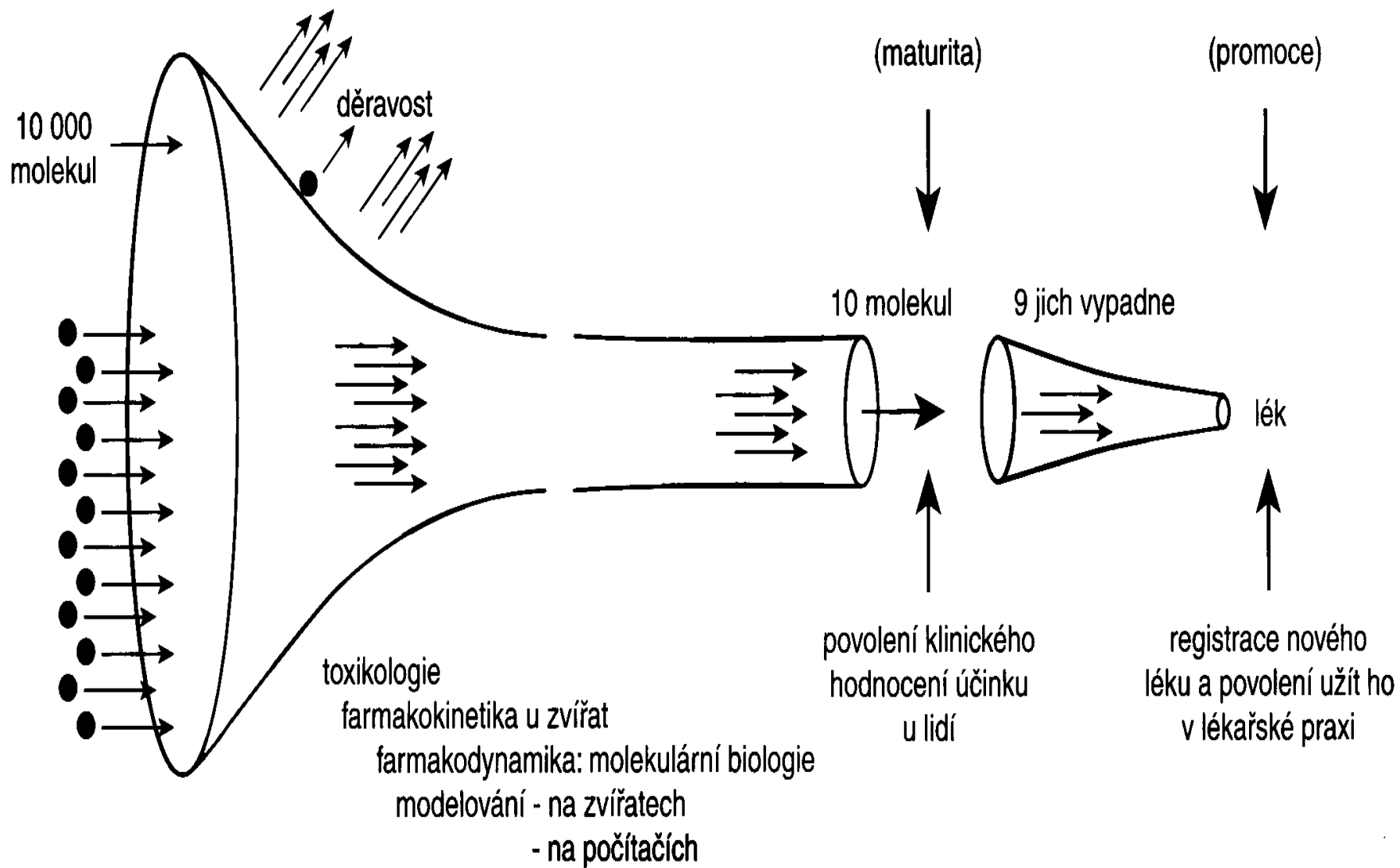
Financování výzkumu

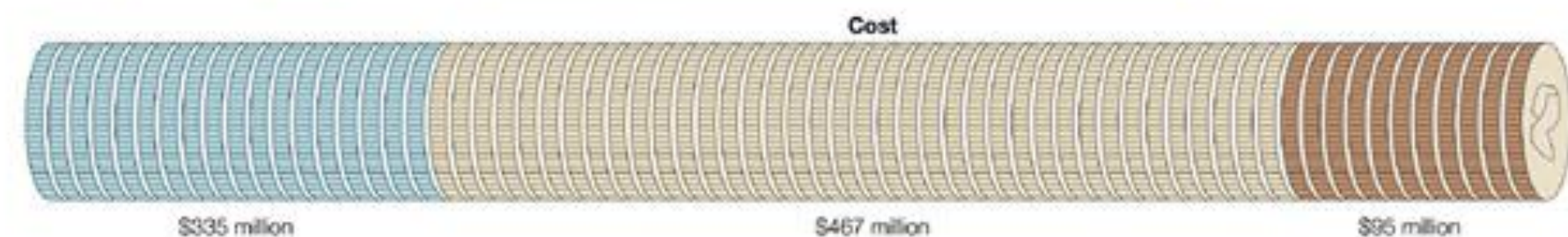
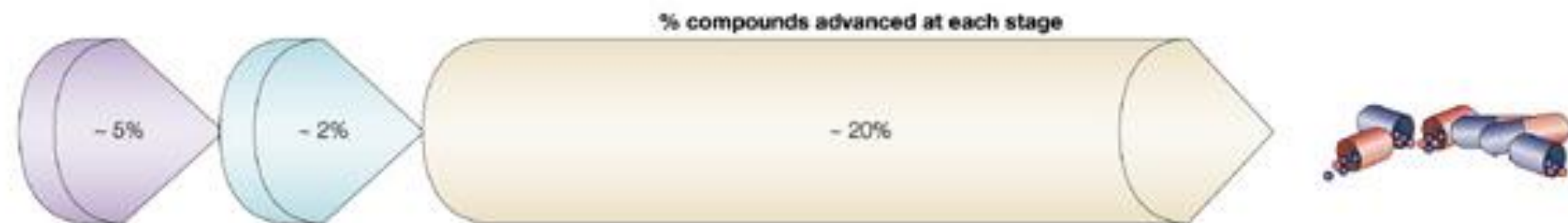
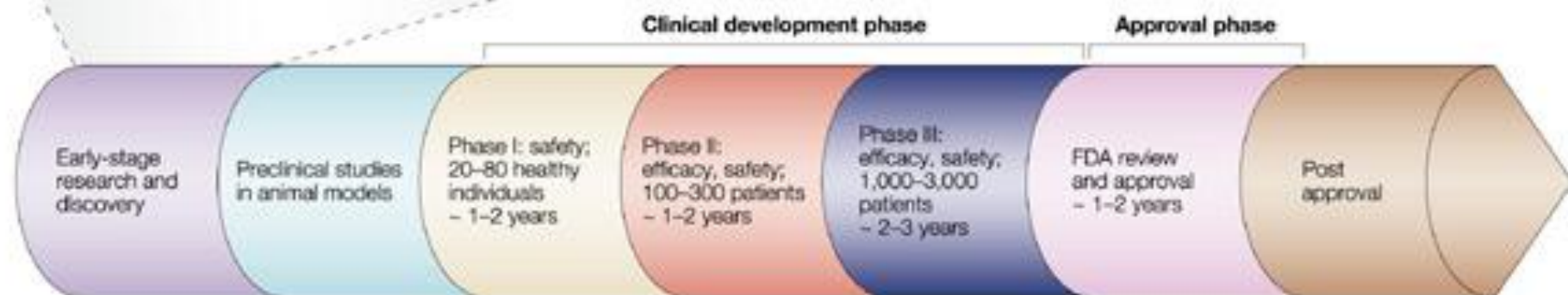
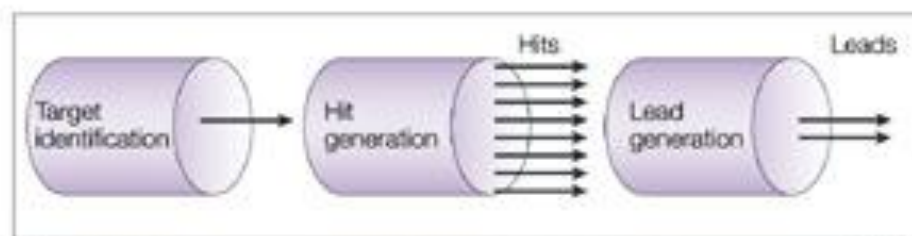
Farmaceutický výzkum



- Univerzity – LČ, LP; lékárny LF
- 1832 Izolace kodeinu
- 1836 Objev pepsinu
- 1897 Syntéza kys. acetylsalicylové
- 19. stol. výzkum v lékárnách ztrácí na významu
- 1925 zřízen Státní zdravotní ústav v Praze
- 1946 Spofa – spojené farmaceutické závody
- 1952 zřízen SÚKL
- 1971 zřízen Ústav sér a očkovacích látek
- Dnes: Akademická pracoviště, AVČR, Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Ústav jaderného výzkumu

Schéma lékovodu (pipeline)



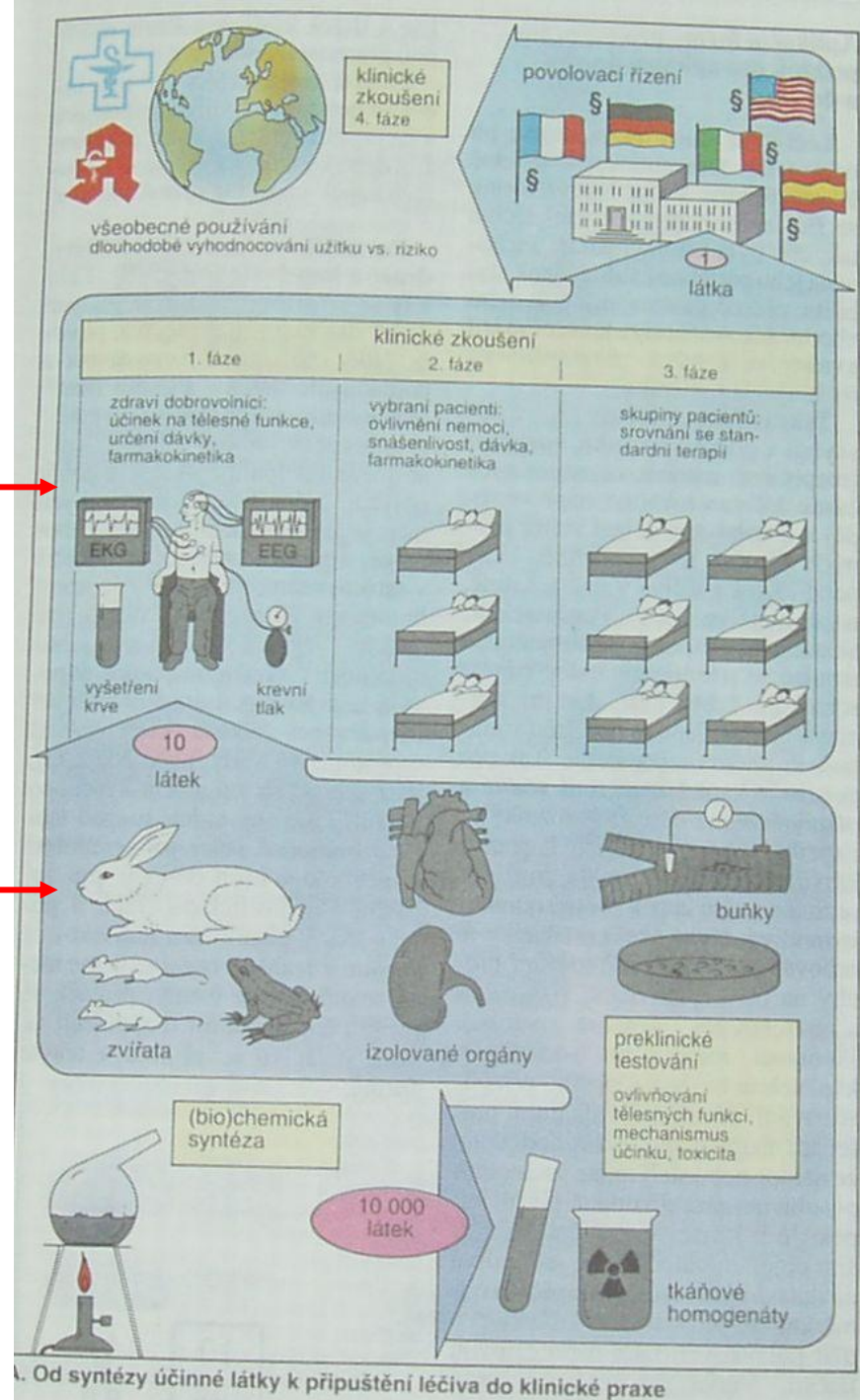


VÝVOJ NOVÉHO LÉKU

3. KLINICKÉ ZKOUŠENÍ

2. PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

1. SYNTÉZA



Cíl:

Získat informace o nové účinné látce před prvním podáním člověku, aby se dal predikovat její:

benefit (přínos) i rizika

tj. nežádoucí a toxické účinky, interakce

Provádí se pomocí:

Predikce „in silico“

Simulace (fyzikálně chemické vlastnosti)

Izolovaných orgánů

Tkáňových proužků

Izolovaných buněk

Subcelulárních komponent (mikrozomy,

Exprimované enzymy)

Laboratorních zvířat

Postup:

- farmakologický screening
- toxikologické studie

za standardních podmínek (zásady):

zdraví jedinci

náhodný (randomizovaný) výběr

kontrolovaný pokus (intaktní jedinci)

kontrola zdravotního stavu

patologický model definován

statistické vyhodnocení

Zkoušky na toxicitu (bezpečnost)

předpokládané podání
člověku

toxicita

jednorázově
po dobu 1 týdně
po dobu 1 měsíce
> měsíc

jednotýdenní
jednoměsíční
tříměsíční
> 6ti měsíční

Zkoušky na toxicitu (bezpečnost)

sledované účinky

celková toxicita:

akutní

subchronická

chronická

cílená toxicita:

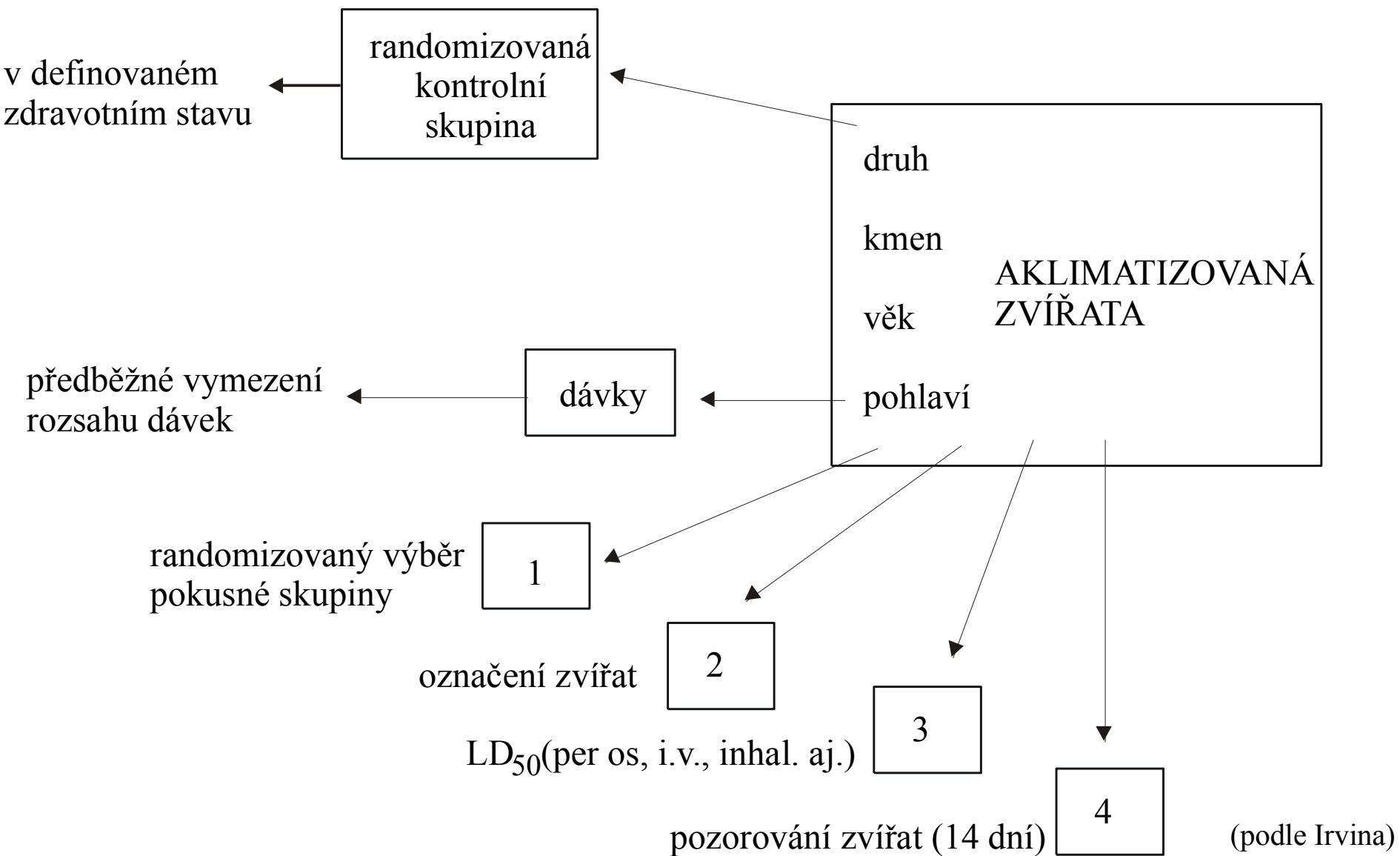
účinek teratogenní, mutagenní,

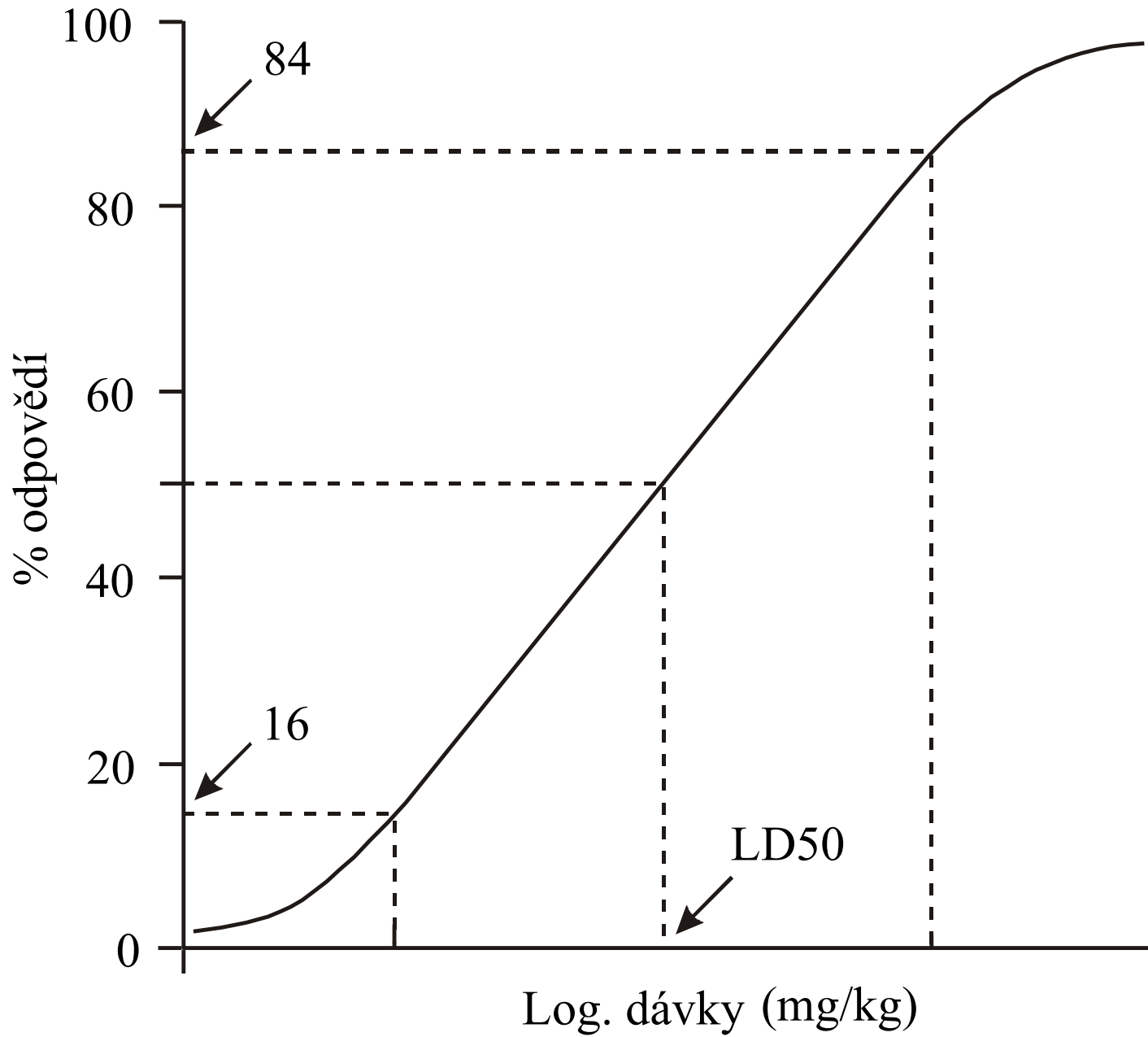
kancerogenní, imunotoxický, lokální

Celková toxicita akutní

LD₅₀

Akutní toxicita





Hodnotí se:

vztah mezi log dávkou a odpovědí :

- linearita (obvykle mezi 16-84%)
- strmost lineární části
- 95% meze spolehlivosti pro významnost rozdílů

LD50

- platí pro určitou species, kmen, pohlaví, stáří
- rozhodující je i cesta podání
- orgány uhynulých zvířat jsou podrobeny vyšetření:
 - histologickému
 - biochemickému
 - histochemickému

VÝZNAM:

Podle symptomů AT získáme :

- první odhad cílové struktury
- orientační informaci o rychlosti eliminace

Slouží k predikci první dávky člověku

Celková toxicita subakutní a chronická

Zásady:

- Zdravá zvířata definovaného druhu, pohlaví, stáří, hmotnosti
- 3 dávky
- Hodnotí se funkční parametry
 - vyšetření fyziologické, biochemické, hematologické, sociální chování, hmotnost, mortalita, morfologické vyšetření
- Subchronická toxicita: 90 dnů
- Chronická toxicita: >6 měsíců
- Správná laboratorní praxe

kontrola
zdravotního
stavu před
pokusem

druh
kmen
věk
pohlaví
AKLIMATIZOVANÁ
ZVÍŘATA

podle LD_{50}

výběr
dávky

podle subakutní toxicity (v případě
chronické toxicity)

1. dávka

1

2. dávka

2

3. dávka

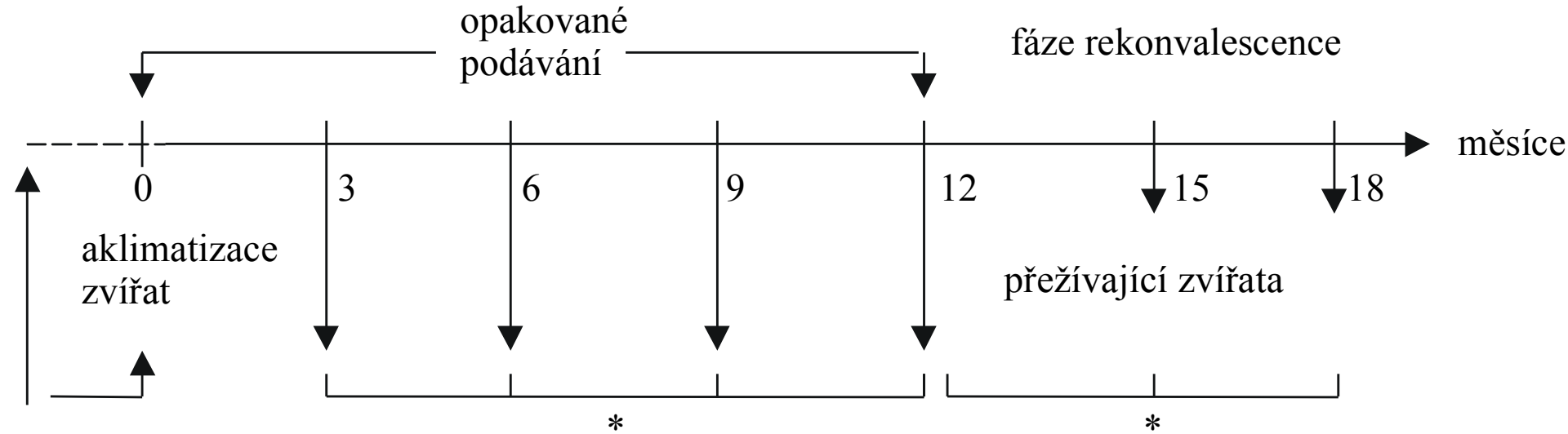
3

podávání vehikula

4

kontrolní skupina

Chronická toxicita - 12-ti měsíční studie



*Periodická euthanasie pro fyziologické, biochemické a morfologické vyšetření orgánů a tkání (reprezentativní podskupina)

Fáze rekonvalescence slouží ke stanovení ireversibility nebo přechodného charakteru změn.

Rozhodnutí podat první dávku člověku:

Povoluje SÚKL, jestliže nová látka přináší výhody ve srovnání s farmakoterapeutickými postupy založenými na využití současných léčivých přípravků na farmaceutickém trhu.

Rozhodnutí podat první dávku člověku:

Klíčové varující informace (ve vztahu k dávce):

Kinetika - nelineární kinetika, genetický polymorfismus, nízká clearance...

Dynamika (benefit vs. rizika) - neznámý účinek na cílovou strukturu, významný vliv na životně důležité funkce, stimulace buněčné proliferace...

Toxicita - nečekané úhyny

Pokusné zvíře

Laboratorní zvíře = zvíře porozené a chované pro pokus definované genetické vlastnosti

- outbrední – nepříbuzenská plemenitba (heterozygoti)
- inbrední – příbuzenská plemenitba – homozygoti (po více než 20 generacích)
- mutantní - diabetická myš, hypercholesterolémie, hypertenze
- transgenní – s vloženým genem



Pokusné zvíře

Definované mikrobiální osídlení

- Gnotobiotická zvířata – rodí se hysterektomií, bez patogenů
- SPF – mají 4-5 saprofytních patogenů
- Konvenční chovy – nedefinované osídlení





Pokusné zvíře

- Savci

hlodavci: myš, křeček, potkan, morče, králík, pískomil



Pokusné zvíře

- Savci
šelmy: pes, kočka, fretka



Pokusné zvíře

- Savci
opice: makak, kočkodan



Pokusné zvíře

- Ptáci
(křepelka, kur, kachna)



Pokusné zvíře

- Obojživelníci – drápatka



Pokusné zvíře

- Ryby
živorodka duhová, kapr, pstruh
- Korýši
perloočka, buchanka



Příprava, projekt a protokol pokusu

- Akreditace
pro zvířetník, podmínky ustájení a zacházení se
zvířaty, kvalifikace personálu



Příprava, projekt a protokol pokusu

- Projekt pokusu
schvaluje odborná komise
odpovědné osoby, charakteristika, cíle,
metody, značení, ustájení, co na konci

Příprava, projekt a protokol pokusu

- Protokol
 - původ zvířat
 - manipulace
 - experimentální zásahy
 - výsledky

Uspořádání pokusu

- vhodné zvíře
- homogennost souboru
 - pohlaví, váha, stáří, druh výživy
- kontrolní pokus
 - stejný počet zvířat
- opakování pokusu
 - omezení vlivu individuální variability

Legislativa

Evropská unie

- 1986 Rada Evropy – pokyny závazné pro evropské země k ochraně obratlovců užívaných pro experimentální účely

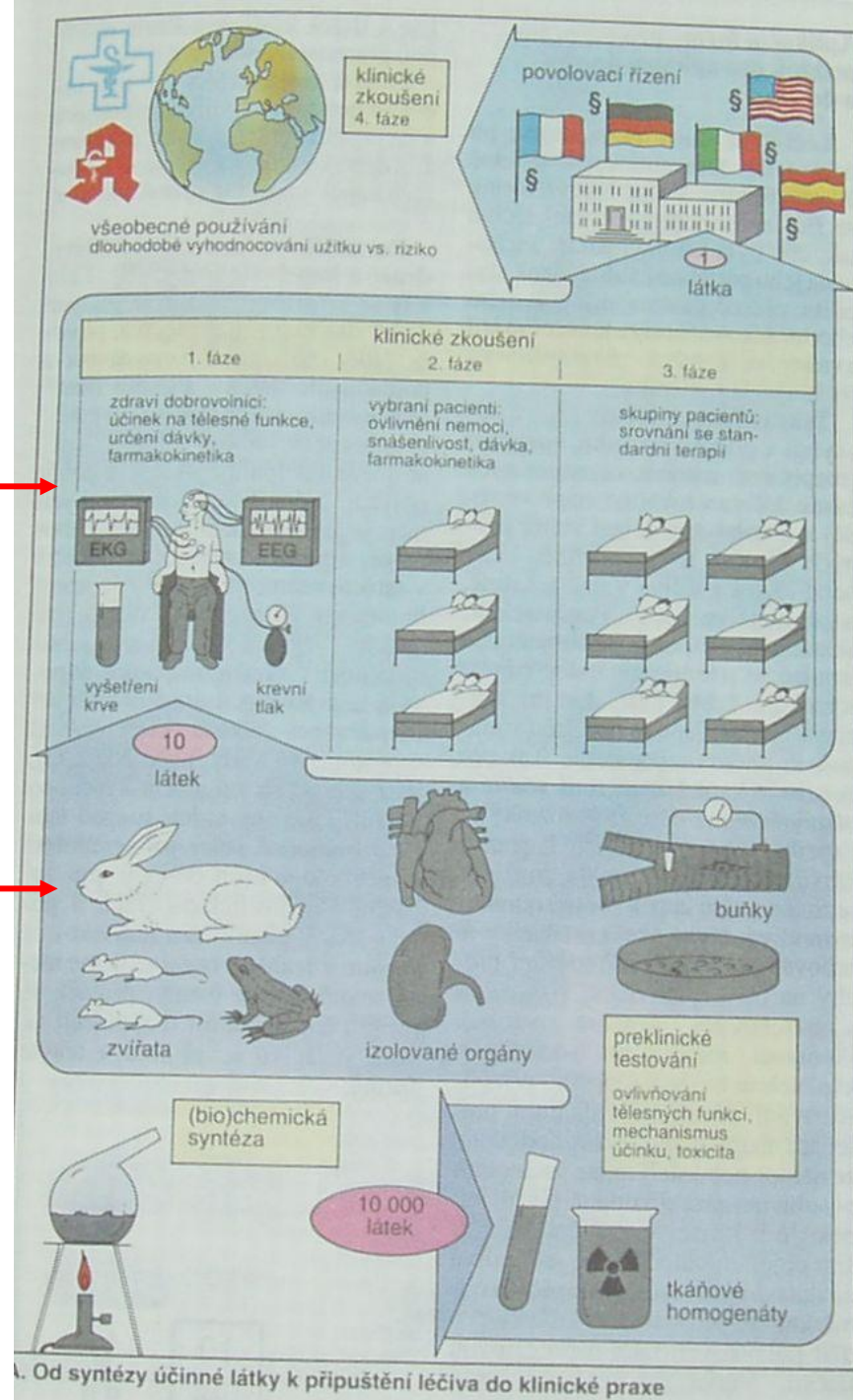
Princip 3R: **replacement** (náhrada za jiné metody)
reduction (snížení počtu zvířat)
refinement (zjemnění bolesti)

Vývoj nového léčiva

3. KLINICKÉ ZKOUŠENÍ

2. PŘEDKLINICKÉ ZKOUŠENÍ

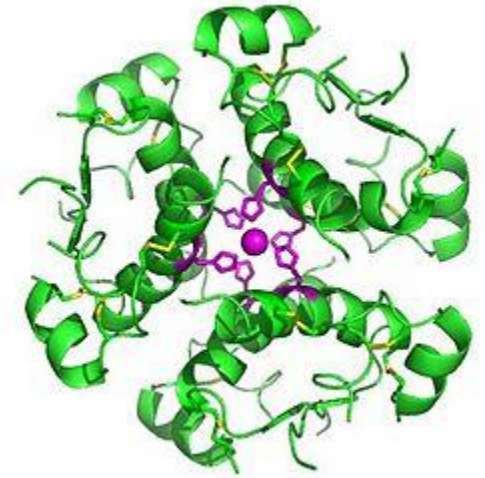
1. SYNTÉZA



Vývoj nového léčiva

1. syntéza

- Rostliny (srdeční glykosidy)
- Živočišné tkáně (heparin)
- Mikroorganizmy (penicilin)
- Lidské buňky
- Biotechnologie (inzulín)



Vývoj nového léčiva

1. syntéza

- Modifikace chemické struktury už známého léčiva
- Vyhledávání přírodních látek
- Prověřování už známých chemických sloučenin
- Cílená syntéza látek se strukturou navrženou počítačovým modelováním

Vývoj nového léčiva

1. syntéza

Lékový design pomocí počítačového programů:

- CADD = computer-assisted drug design
- QSAR = quantitative structure activity relationship

Vzájemné vztahy mezi strukturou a aktivitou látky

Vývoj nového léčiva

2. předklinické zkoušení

Informace o účincích nové látky

- **Biochemicko-farmakologické testy**

Pokusy na buněčných kulturách

Pokusy na izolovaných orgánech

Pokusy na zvířatech

Vývoj nového léčiva

2. předklinické zkoušení

Toxikologické testy

Akutní a chronická
toxicita (+LD 50)

Mutagenita

Kancerogenita

Teratogenita



Vývoj nového léčiva

2. předklinické zkoušení

Studie na zdravých zvířatech:

- celkové účinky (křeče, sedace, anestezie, teplota)
- ovlivnění systémů, které nelze studovat izolovaně (KVS, DS, GIT)
- ovlivnění kognitivních funkcí (učení, pozornost, paměť)
- vliv na specializovanější funkce (imunitní systém)

Vývoj nového léčiva

2. předklinické zkoušení

Studie na zvířecích patologických modelech:

- Antihypertenziva, antiobezika
- Analgetika
- Antiflogistika



Vývoj nového léčiva

2. předklinické zkoušení

Studie na zvířecích patologických modelech:
Psychofarmaka (model deprese, úzkosti, drogové závislosti, demence)



KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Klinické hodnocení léčivých přípravků

je systematicky prováděná studie na zdravém nebo nemocném člověku s cílem zjistit :

- farmakoterapeutický účinek nového LP
- rizika vyplývající z jeho podávání:
 - nežádoucí a toxické účinky
 - interakce typu lék-lék,
 lék-potrava,
 lék- laboratorní vyšetření

Je možné jen za reálného předpokladu, že testovaný LP bude přínosem pro léčbu, který je zároveň větší nežli rizika.

Novým LP je:

- léková forma obsahující dosud nepoužité léčivo
- nová cesta podání
- nová léková forma obsahující léčivo známé.

1. FÁZE:

první vyzkoušení LP na člověku - předběžná klinická studie na zdravých dobrovolnících i nevyléčitelně nemocných

cíl:

zjistit bezpečnost LP podáním malé dávky (obvykle $< 1/10$ dávky v mg/kg, která nevyvolala toxické účinky u zvířete)

**dávka se zvyšuje, opakuje,
sledují se NÚ (dynamika), kinetika
50-100 subjektů**

Vývoj nového léčiva

2. klinické zkoušení

1. fáze – zdraví dobrovolníci

- Nutný informovaný souhlas
- Finanční odměna
- V ČR minimálně, max. 10 studií/rok
- **10-20 osob**

2. Fáze – Orientační klinický pokus:

Ověření bezpečnosti LP u nemocného člověka:

- zkoumá se rozsah terapeutických dávek a cesta podání
- doplňovány informace o kinetice a dynamice za patologického stavu
- Informovaný souhlas, bez finanční odměny

100-300 subjektů

3. FÁZE – Klinický kontrolovaný pokus

kritické zhodnocení farmakoterapeutického účinku:

- kontrolní skupina (placebo, referenční LP)
zkřížený pokus s vymývací periodou (washout)
absolutní nebo relativní farmakoterapeutický benefit
- zaslepení studie
- randomizace, pečlivý výběr probandů (stadium nemoci, hmotnost, věk, pohlaví)
- Poznátky: indikace
Dokumenty: příbalová informace nemocného. SPC

>300 subjektů

3. fáze - Rozšířená klinická studie

- V ČR ročně až 300 návrhů, zapojeno 30 000 pacientů
- Koordinuje SÚKL
- Povolení o připuštění nové látky na trh vydává MZ

Příbalová informace pro nemocného v jazyce srozumitelném laikovi:

- název LP
- složení LP
- indikace
- NÚ
- interakce
- dávkování — jednotlivá a denní dávka, maximální dávka
- cesta podání
- uchovávání LP v domácnosti
- datum exp.
- upozornění, že LP musí být mimo dosah dětí
- název a sídlo výrobce

REGISTRACE:

Znamená zařazení nového LP pro danou LF , dávky a indikace do registru (rejstříku) LP povolených k užívání v daném území (státu).

V ČR povolení uděluje SÚKL.

Žádá o ni výrobce LP, který je povinen předložit požadovanou dokumentaci o terapeutických účincích a riziku.


Platí pro LP tuzemské i dovážené na 5 let, poté je třeba požádat o obnovení registrace.

Informace o registraci LP nebo o jejím zrušení:

Věstník SUKLu, AISLP, Kompendia, Remedia aj.

4. FÁZE: postmarketingová po dobu 4-5 let

k ověření nového LP v širší praxi z hlediska
bezpečnosti.



Definitivní rozhodnutí, do jaké míry je LP účinný a bezpečný  LP v rukou široké populace s nejrůznějšími interindividuálními odchylkami v odpovědi na LP

..... projeví se **NU s nízkou incidencí**
oprávněnost indikací a kind

K tomu účelu slouží: monitorování NU

formulář: “Zpráva o nežádoucím účinku LP“

Národní centrum pro sledování NU LP, v ČR SÚKL a

příslušná komise  databáze  WHO

 **Side effects of drugs (monografie)**

4. fáze - Postregistrační, postmarketingové hodnocení

- Po uvedení léčiva na trh
- Ověření účinku v široké klinické praxi
- Průměrně 5 let
- Údaje o výskytu NU, interakcích, rozdíly ve věkových skupinách...
- Porovnání se standardní terapií
- Možnost stažení z oběhu

Fáze klinického hodnocení léku

Fáze	Populace	Počet	Cíl
I	Zdraví dobrovolníci	10–20	Zjistit reakci při prvním podání člověku, ověřit toleranci, farmakokinetiku a farmakodynamiku
II	Vybrané skupiny pacientů	100–200	Zhodnocení účinnosti, optimálního dávkování, první údaje o bezpečnosti
III	Velké soubory nemocných	300–tisíce	Srovnání účinnosti a bezpečnosti se standardní léčbou. Registrace
IV	Pacienti v běžné lékařské praxi	Různý	Sledování dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti. Zhodnocení vzácnějších nežádoucích účinků

Kde je dostupná kompletní a závazná informace o LP?

„Souhrnné informace o LP (SPC)“ předkládá výrobce na základě dat z preklinického a klinického hodnocení LP a schvaluje SÚKL.

Jsou dostupné prostřednictvím: AISLP (Automatizovaný informační systém LP) a v databázi SÚKLu.

Kdo se účastní klinického hodnocení?

Sponzor-zadavatel

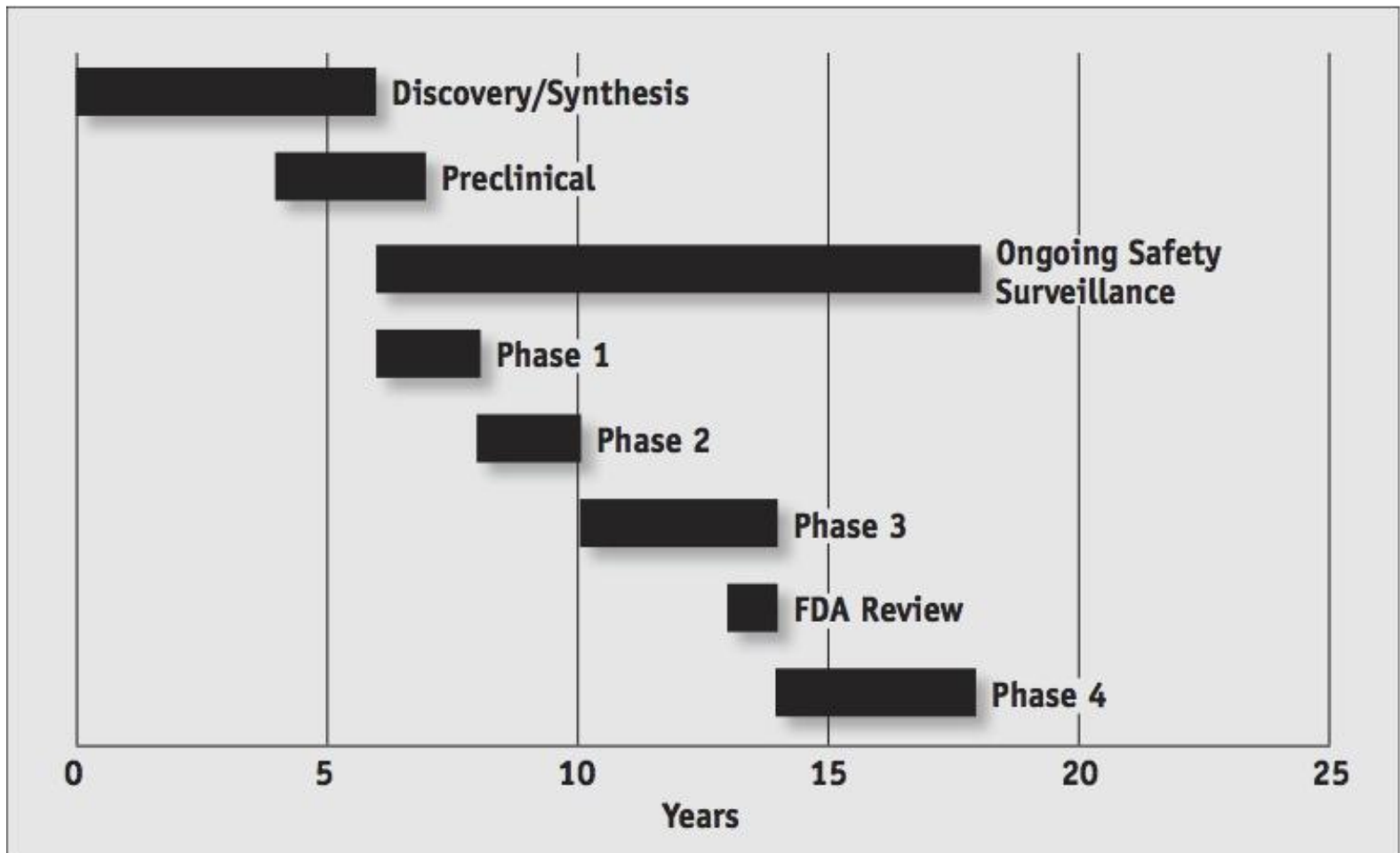
Monitor

Zkoušející-investigator

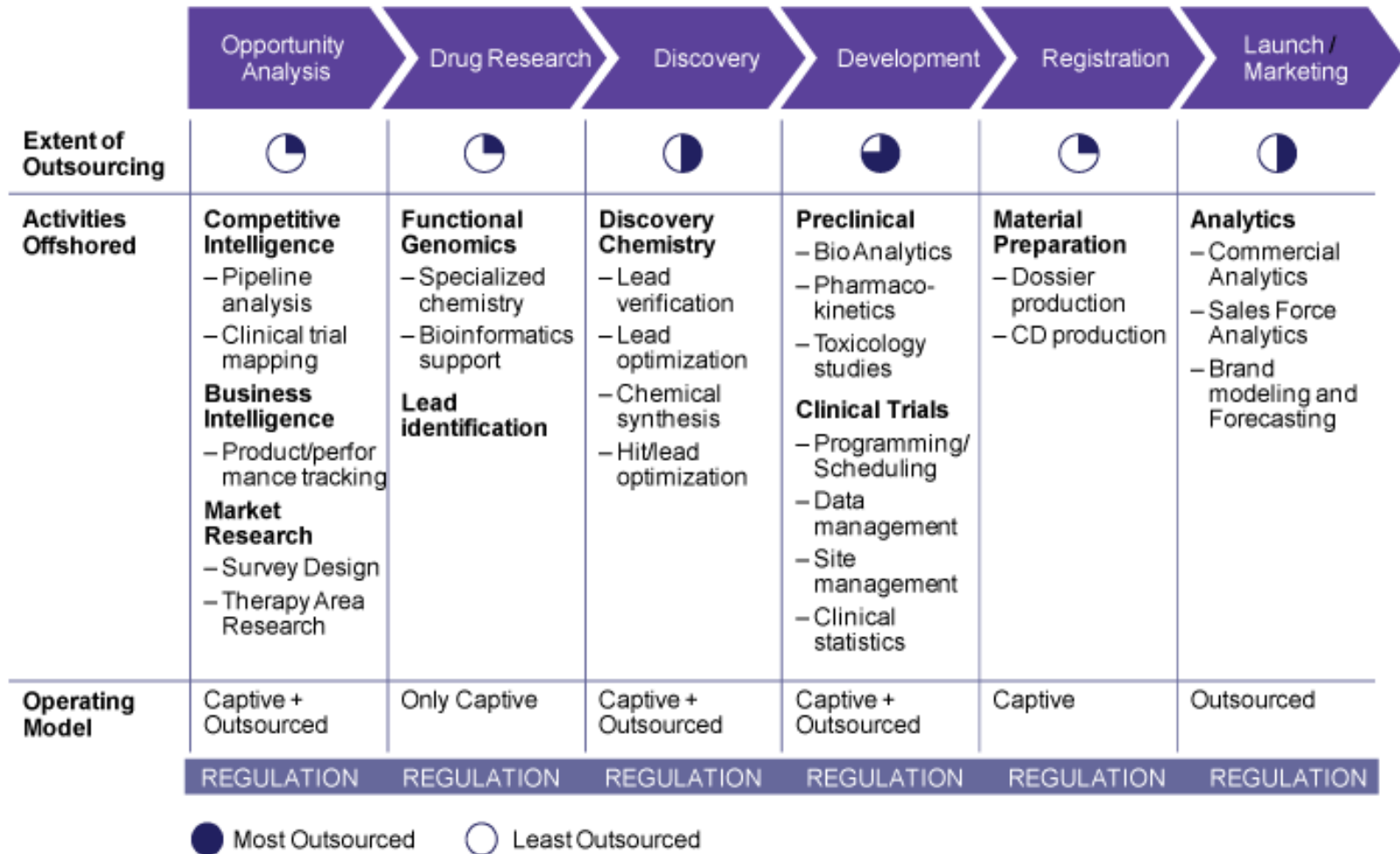
Kdo je povoluje?

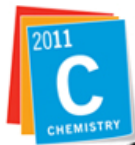
SUKL

Etická komise

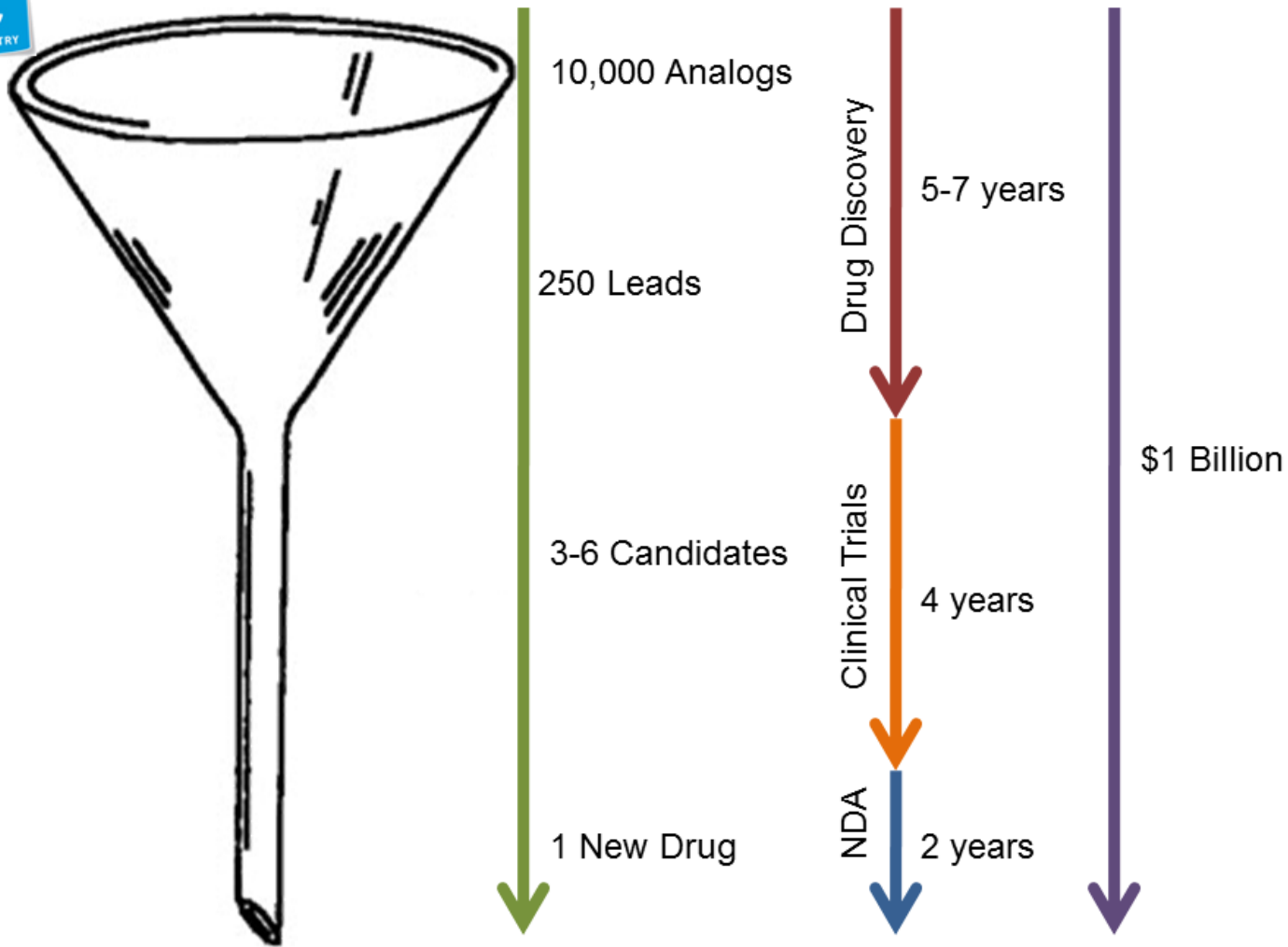


Pharma R&D Outsourcing





IYC2011 -2- The Drug Discovery Problem



Správná klinická praxe

Soubor pravidel, podle nichž se řídí plánování, provedení a interpretace výstupů hodnocení LP.

Cíl:

- Vytvoření vysokého standardu v získávání validních reprodukovatelných a kontrolovatelných dat o daném LP
- Při současném zachování eticky přijatelných podmínek.

Dokumentace o klinickém hodnocení:

- **Informační brožura**
- **Protokol studie**
- **Informovaný souhlas nemocného (zdravého probanda)**
- **Záznam primárních dat**
- **Kartotéka**

Informační brožura

obsahuje potřebné a dostupné informace o LP

chemické (vzorec, rozpustnost, pKa aj.)

**farmaceutické vlastnosti (stabilita, podmínky
uchovávání aj.)**

farmakologické

experimentální preklinické

toxikologické

**klinicko-farmakologické (dynamika, kinetika, NÚ,
interakce u člověka)**

Protokol

Poskytuje zkoušejícímu instrukce, jak má postupovat při provádění klinické studie.

Informovaný souhlas nemocného (zdravého probanda)

Má za úkol objektivně informovat probanda a získat jej pro účast na studii.

Informace:

cíl studie

rizika (nepohodlí)

utajení dat

možnost kdykoliv odstoupit

compliance s protokolem

Záznam primárních dat

**shromažďuje údaje o jednotlivci v průběhu studie ,
zvlášt' k tomuto účelu vypracovaný.**

Pravidla pro zapisování dat

Kartotéka

přehledný archiv všech dokumentů

HODNOCENÍ FARMAKOTERAPIE

tj. reakce (odpovědi)

Bioindikátory

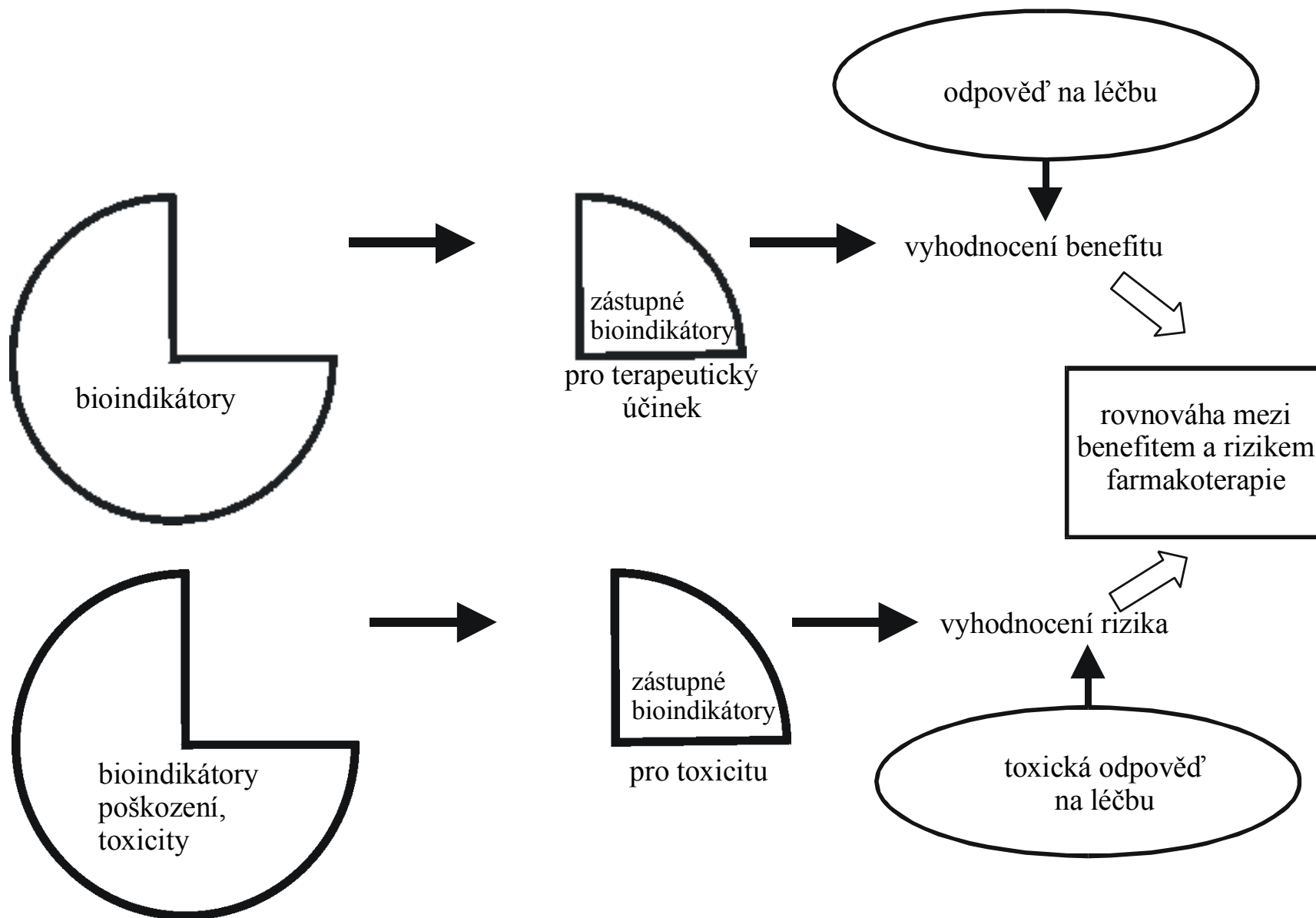
Zástupné bioindikátory

**Primární klinická data (morbidita, mortalita a pod)
a data o toxicitě**

v hodnocení

benefitu farmakoterapie

Bioindikátory, zástupné bioindikátory a odpovědi v hodnocení benefitu a toxicity farmakoterapie



KVALITA ŽIVOTA

Kvalita života?

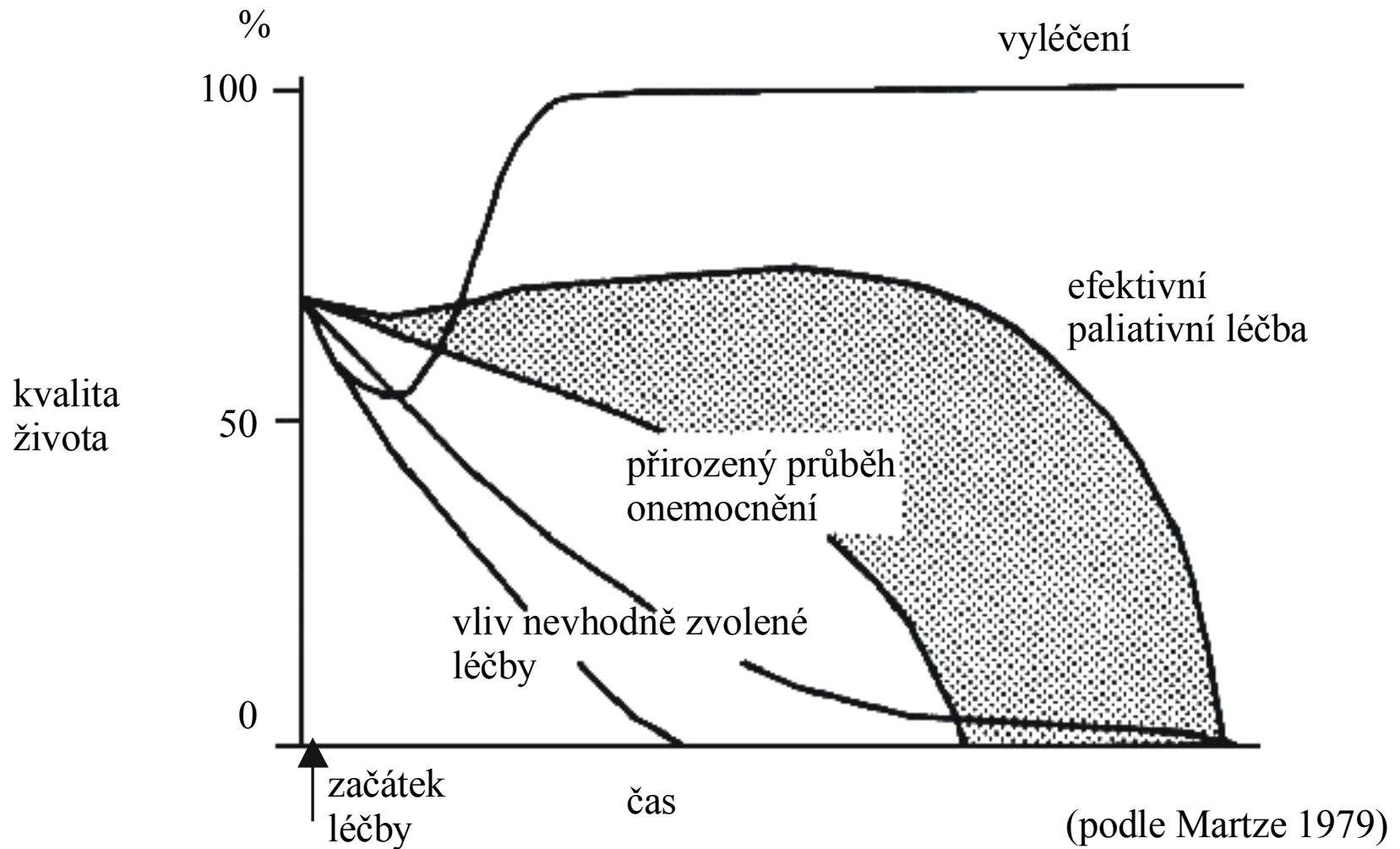
**vyjadřuje, jak se nemocný cítí,
tj. jak se jeho nemoc promítá do oblasti:**

- **psychologické (možnost zabývat se zálibami)**
- **fyzické (nemocný je upoután na lůžko-mobilní) jaká je symptomatologie (NU)**

Jak se provádí?

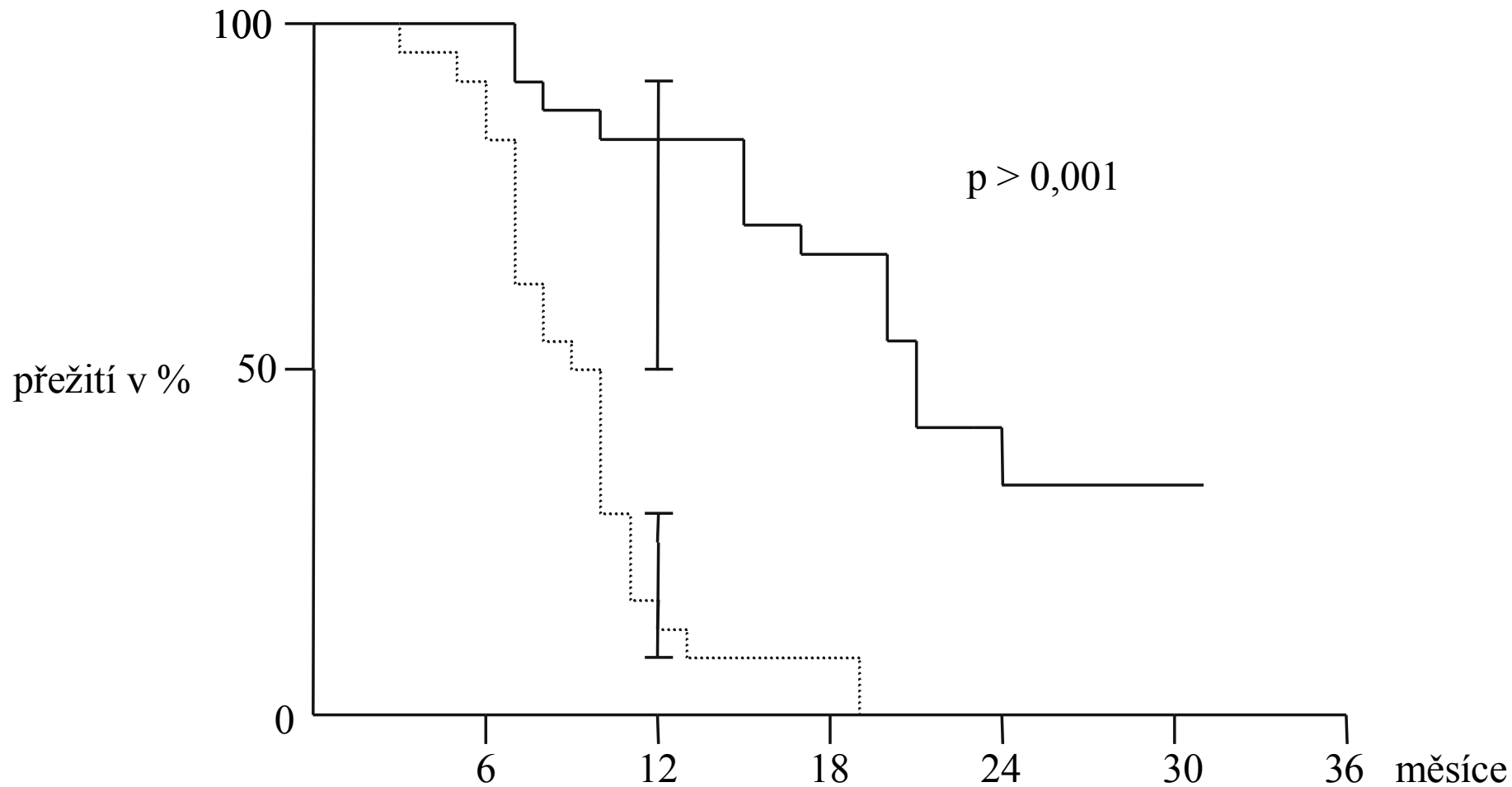
Souborem otázek, které se vyhodnocují vzhledem k předchorobí.

Vliv léčby na kvalitu života



DOBA PŘEŽÍVÁNÍ

Vliv neoadjuvantní chemoterapie na dobu přežití nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic (—) ve srovnání s nemocnými léčenými pouze chirurgicky (.....)



(podle Rosella 1994)

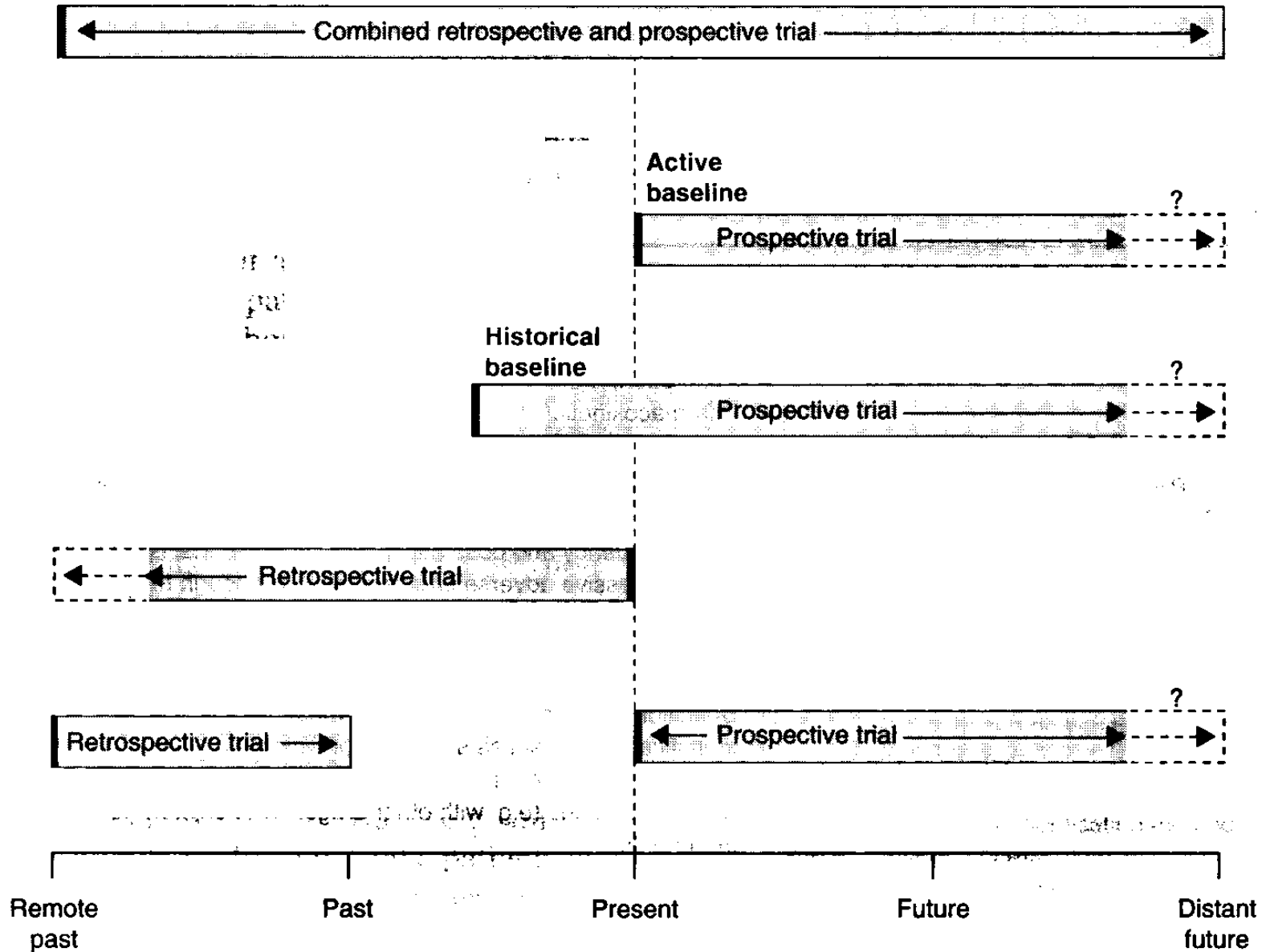


Fig. 2. Clinical trial timeline, illustrating the various types of retrospective and prospective trials (after Spilker,^[2] with permission).

Cíle klinických studií

- Účinnost, bezpečnost - non-inferiority, superiority
- Endpoint - sledování biomarkeru, surrogate markeru, hard end-pointu (hypolipidemika, osteoporóza)
- Primární a sekundární cíle
 - GCP - good clinical practice
 - GLP - good laboratory practice
 - Informovaný souhlas
 - Etické komise

Typy klinických studií

- Prospektivní (RCT, open, cohort)
- Retrospektivní (case-control)

Evidence-based pharmacotherapy

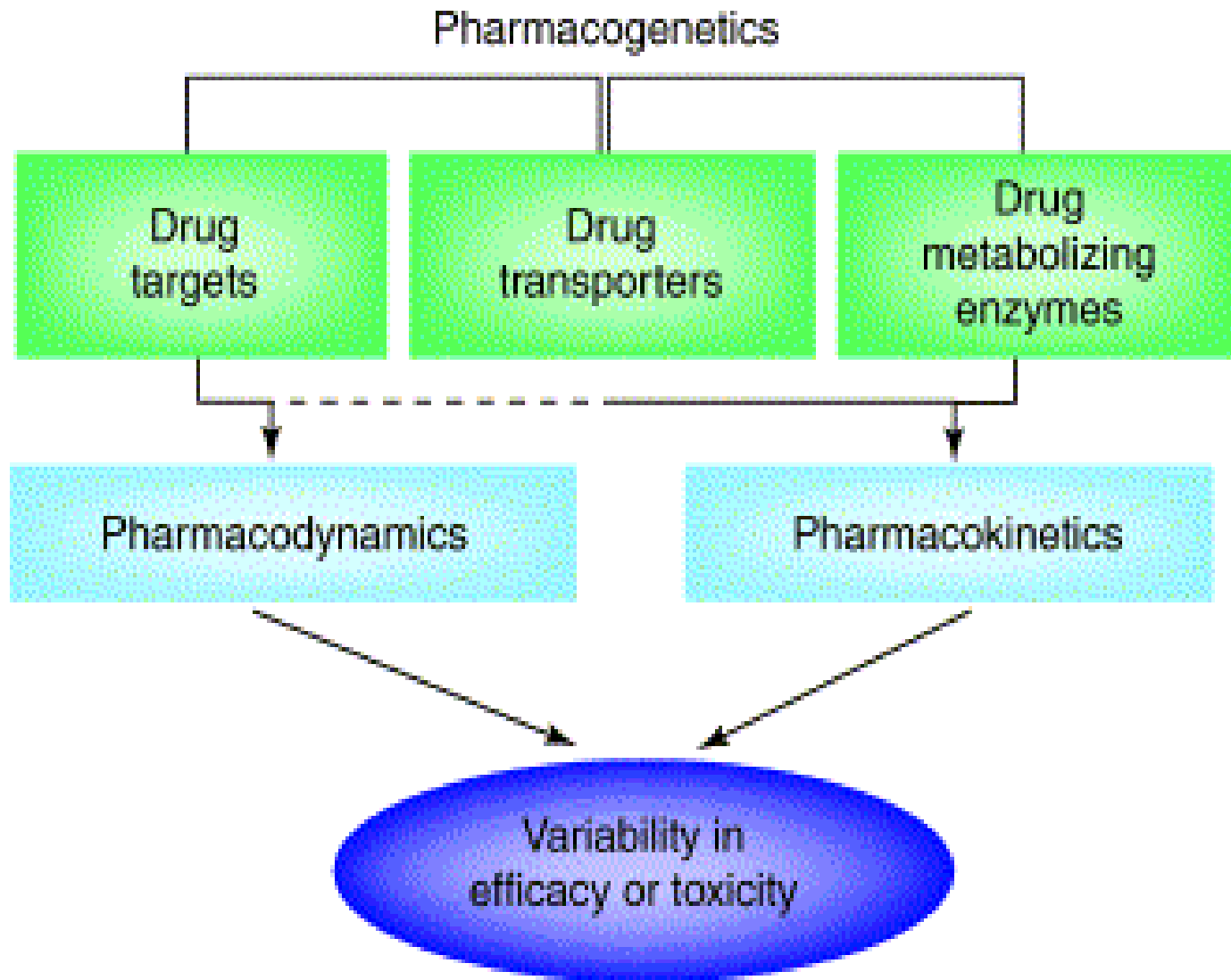
= FT založená na důkazech

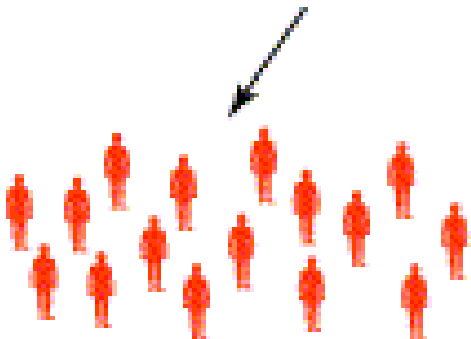
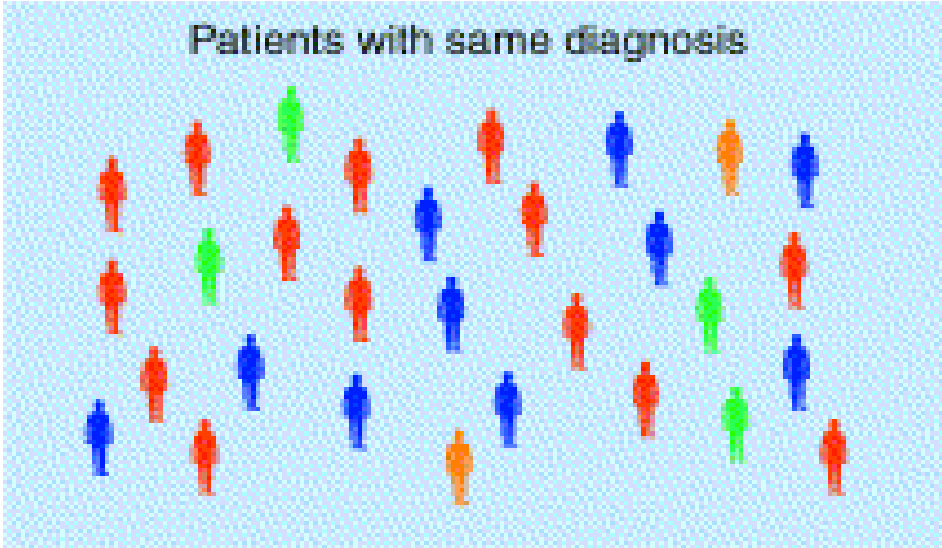
- Použití nejvhodnější terapie pro konkrétního pacienta
- Názor autority x důkaz
- Rozhodování:
- Lze najít nějaký důkaz (klinickou studii) ?
- Jsou výsledky této studie validní ?
 - Zaslepení, randomizace, velikost souboru, délka léčby
- Jsou výsledky této studie klinicky významné ?
 - Velikost rozdílu mezi skupinami, NNT
- Jsou tyto výsledky aplikovatelné na konkrétního pacienta ?

Levels of evidence

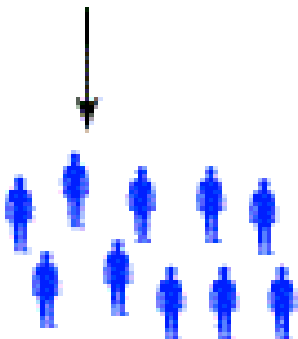
- 1a - systematic review z homogenních RCT
- 1b - RCT s úzkými intervaly spolehlivosti
- 2a - systematic review z homogenních z kohortových studií
- 2b - cohort-study, špatné RCT (<80% follow up)
- 3a - systematic review z case-control study
- 3b - case-control study
- 4 - case - series
- 5 - expertní stanovisko

Farmakogenetika

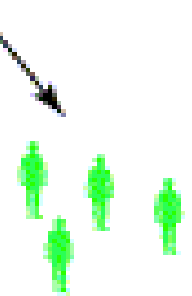




Predicted good response to tested drug



Predicted poor or non response
Use different drug



Predicted increased toxicity risk
Decrease dose or use different drug

Farmakogenetika a vývoj léčiv

- Nutnost přesné diagnózy (k fenotypicky podobným stavům mohou vést různé patobiochemické mechanismy).
- Individuální odpověď jedince na terapii může záležet na genech, vstupujících do interakce s metabolismem léku nebo jeho působením.
- Polovina všech dosud používaných léků je metabolizována enzymy P450.

- CYP3A4 – 50% metabolizovaných léků
- CYP2D6 – 20%
- CYP2D9 + CYP2D19- 15 %
- CYP2D6, CYP2D9, CYP2D19 a CYP2A6 byly prokázány jako funkčně polymorfní

Kandidátní geny

Asociace

- s intermediálním fenotypem
- s klinickou manifestací nemoci
- s klinickou závažností nemoci
- s odpovídavostí nemoci na léčbu

- CYP3A4 – 50% metabolizovaných léků
- CYP2D6 – 20%
- CYP2D9 + CYP2D19- 15 %
- CYP2D6, CYP2D9, CYP2D19 a CYP2A6 byly prokázány jako funkčně polymorfní