

VÝVOJ NOVÉHO LÉČIVA

PREKLINICKÉ A KLINICKÉ HODNOCENÍ

Farmaceutický výzkum

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

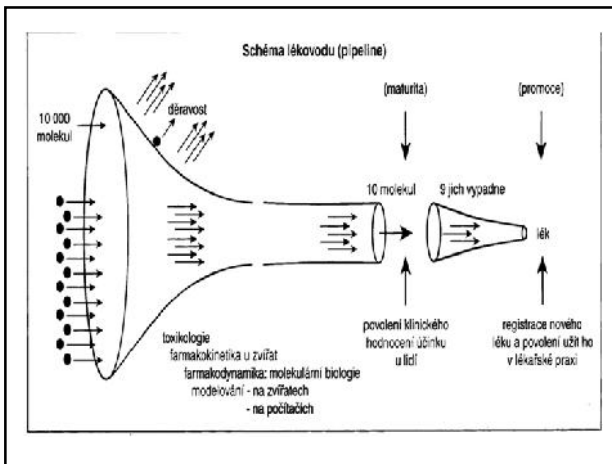
Základní výzkum, aplikovaný výzkum

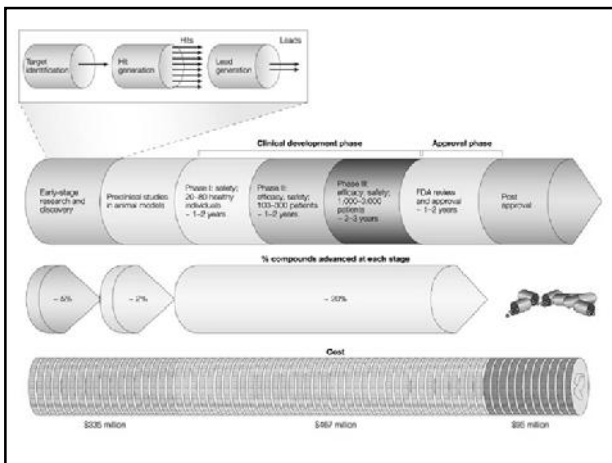
Financování výzkumu

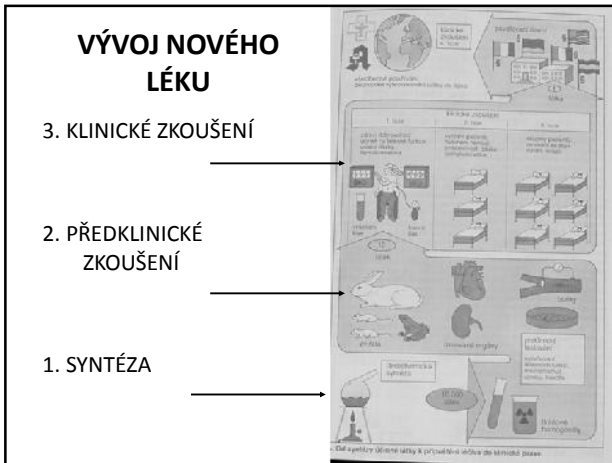
Farmaceutický výzkum



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







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)

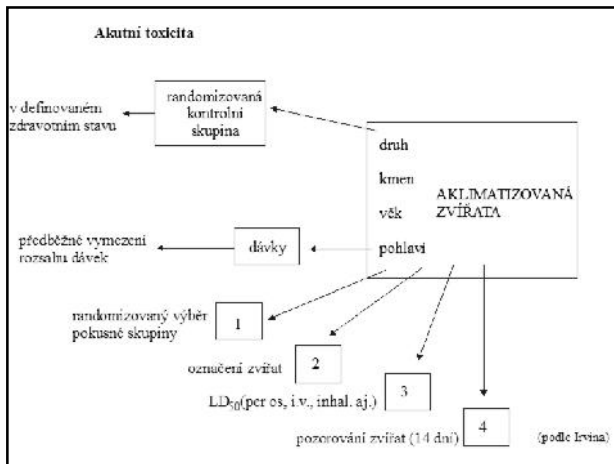
předpokládané podání člověku	toxicita
jednorázově po dobu 1 týdně po dobu 1 měsíce > měsíc	jednotýdenní jednoměsíční tříměsíční > 6ti měsíční

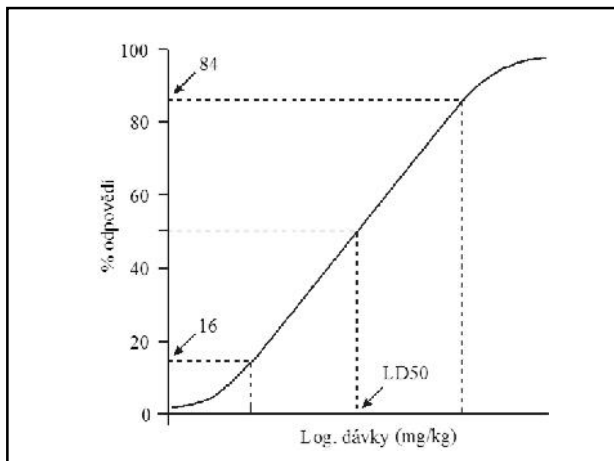
Zkoušky na toxicitu (bezpečnost)

sledované účinky
celková toxicita:
akutní
subchronická
chronická

cílená toxicita:
účinek teratogenní, mutagenní,
kancerogenní, imunotoxický, lokální

Celková toxicita akutní LD₅₀





Hodnotí se:

vztah mezi log dávkou a odpovědí :

- linearita (obvykle mezi 16-84%)
- strmota 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 :

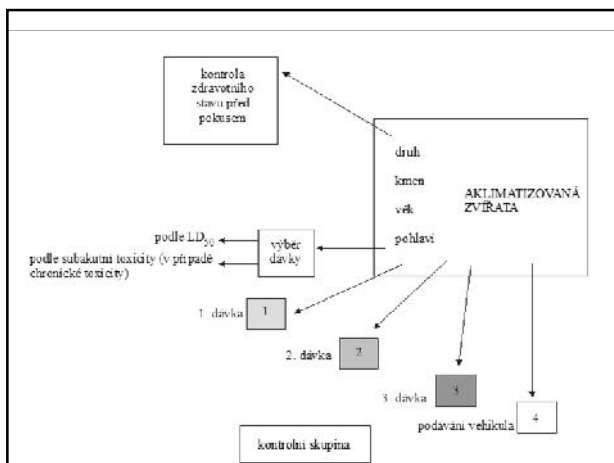
- první odhad cílové struktury
- orientační informaci o rychlosti eliminace

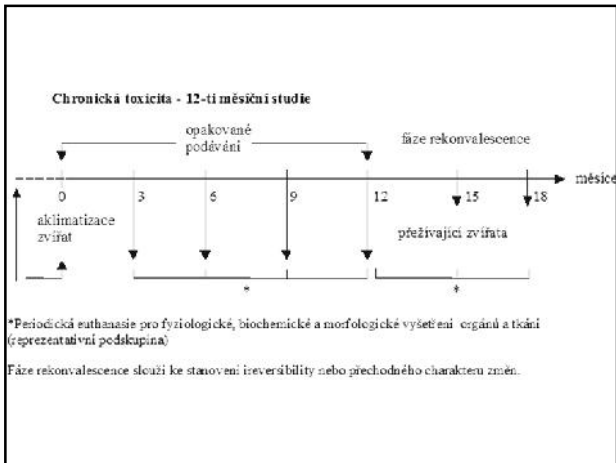
Slouží k predikci první dávky člověku

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





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

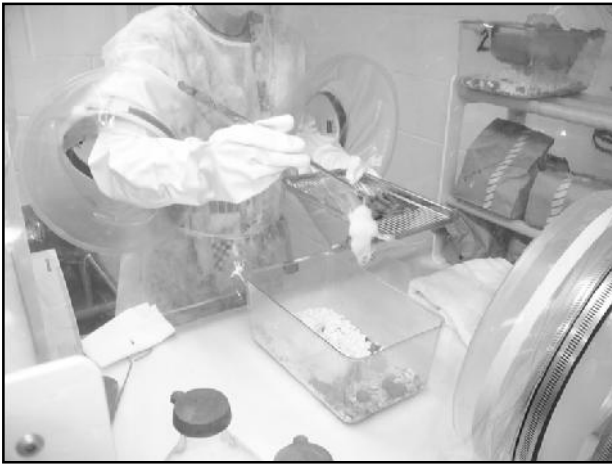


Pokusné zvíře

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,
králik, 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
- homogenost 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

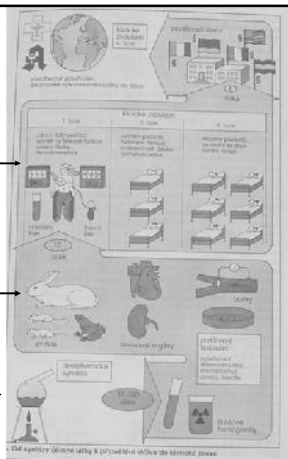
Princip 3R: **replacement (náhrada za jiné metody)**
reduction (snížení počtu zvířat)
refinement (zjemnění bolesti)

Vývoj nového léčiva

3. KLINICKÉ
ZKOUŠENÍ

2. PŘEDKLINICKÉ
ZKOUŠENÍ

1. SYNTÉZA



Vývoj nového léčiva 1. syntéza

- Rostliny (srdeční glykosidy)
- Živočišné tkáně (heparin)
- Mikroorganismy (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 nevléčitelně 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

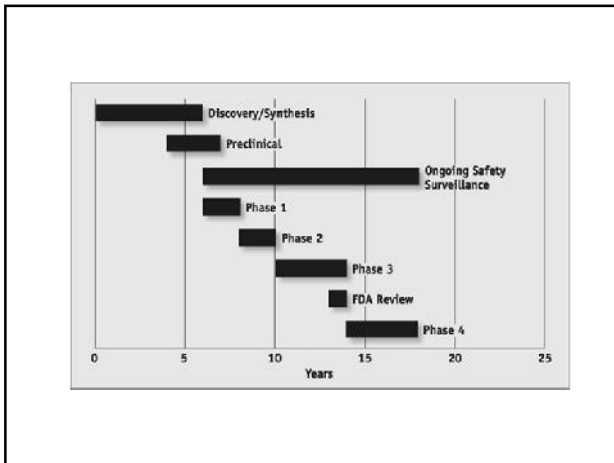
Kde je dostupná kompletní a závazná informace o LP?

„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 SÚKL.

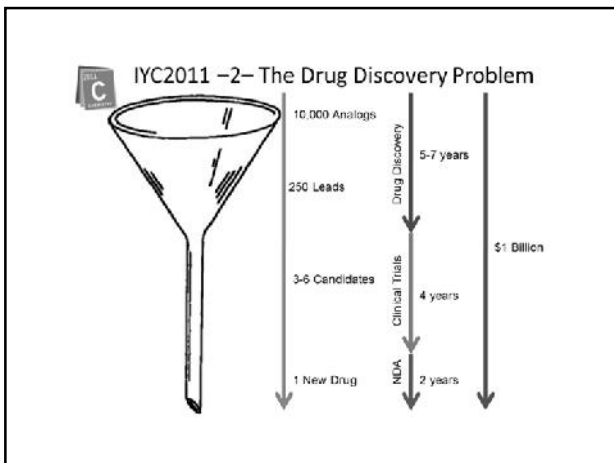
Kdo se účastní klinického hodnocení?
Sponzor-zadavatel
Monitor
Zkoušející-investigator

Kdo je povoluje?
SUKL
Etická komise



Pharma R&D Outsourcing

	Opportunity Analysis	Drug Research	Discovery	Development	Registration	Launch Marketing
Extent of Outsourcing	☉	☉	☉	☉	☉	☉
Activities Outsourced	Competitive Intelligence -Firm analysis -Clinical trial mapping Business Intelligence -Product performance tracking Market Research -Survey Design -Therapy Area Research	Functional Genomics -Specialized chemistry -Bioinformatics support Lead Identification	Discovery Chemistry -Lead verification -Lead optimization -Chemical synthesis -Hitlead optimization	Preclinical -Bio-Analytics -Pharmaco-toxicokinetics -Toxicology studies Clinical Trials -Investigator Scheduling -Data management -Site management -Clinical statistics	Material Preparation -Crystallization -CO production	Analytics -Commercial Analytics -Sales Force Analytics -Engage modeling and Forecasting
Operating Model	Captive + Outsourced	Only Captive	Captive + Outsourced	Captive + Outsourced	Captive	Outsourced
	REGULATION	REGULATION	REGULATION	REGULATION	REGULATION	REGULATION
	● Most Outsourced	○ Least Outsourced				



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 , zvlášť k tomuto účelu vypracovaný.

Pravidla pro zapisování dat

Kartotéka

přehledný archiv všech dokumentů

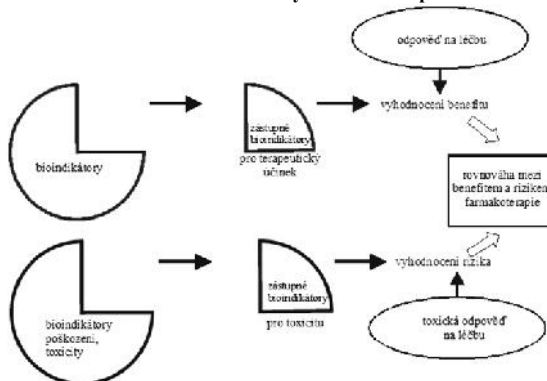
HODNOCENÍ FARMAKOTERAPIE

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?

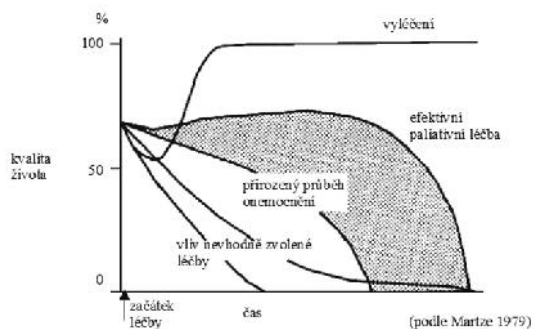
vyjadřuje, jak se nemocný cítí,
tj. jak se jeho nemoc promítá do oblasti:

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

Jak se provádí?

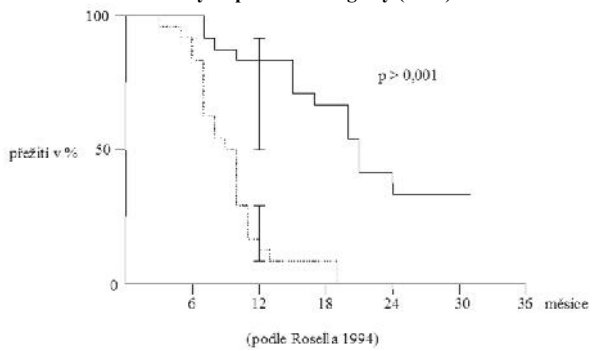
Souborem otázek, které se vyhodnocují vzhledem k předchorobí.

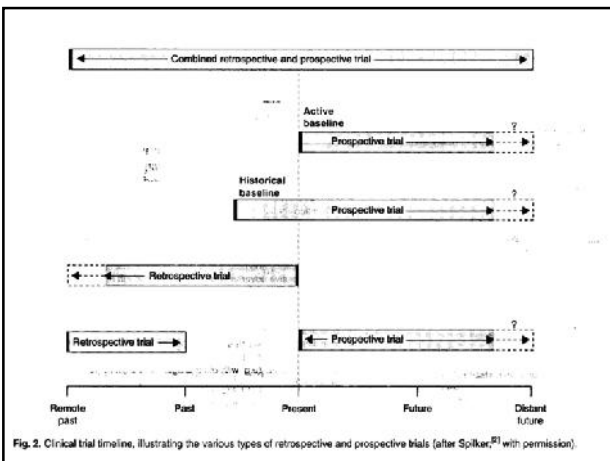
Vliv léčby na kvalitu života



DOBA PŘEŽÍVÁNÍ

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





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)

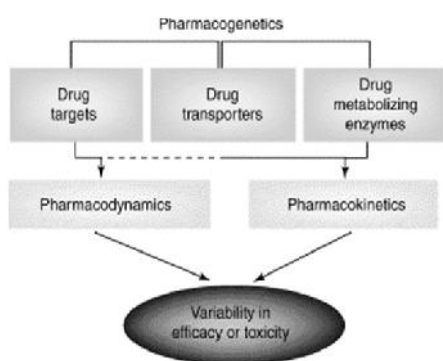
Evidence-based pharmacotherapy = FT založená na důkazech

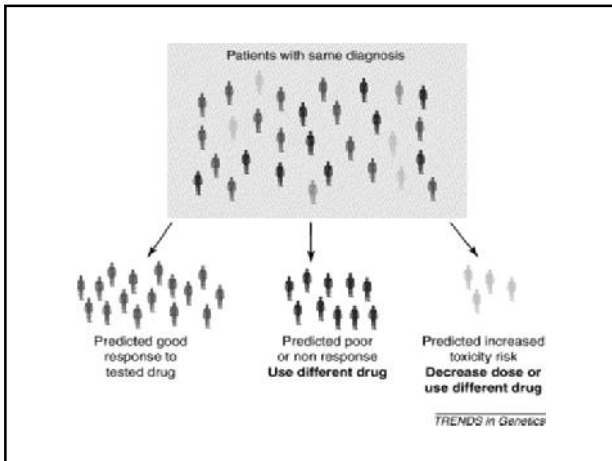
- Použití nejvhodnější terapie pro konkrétního pacienta
- Názor autority x důkaz
- Rozhodování:
- Lze najít nějaký důkaz (klinickou studii) ?
- Jsou výsledky této studie validní ?
 - Zaslepení, randomizace, velikost souboru, délka léčby
- Jsou výsledky této studie klinicky významné ?
 - Velikost rozdílu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





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.

P450

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

Kandidátní geny

Asociace

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

P450

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