

Globální farmaceutický regulační systém



Eva Kopečná, Brno 2021

Prohlášení

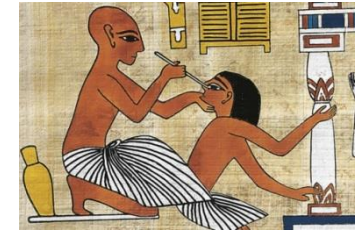
Prezentace byla připravena na základě mých osobních zkušeností a představují můj osobní názor na dané téma.

Obsah

- Historie léčiv a vývoj legislativy
- Současné regulační prostředí
- Farmaceutický trh a trendy



Historie farmacie a vývoje léčiv



- Starověk - Egypt, Řecko, Arabský poloostrov, Čína, Indie

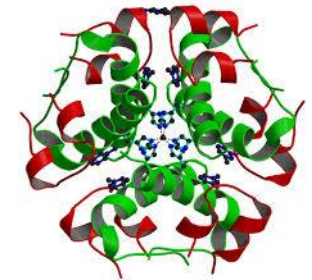


Středověké lékárny - rostlinná & přírodní léčiva (herbáře)

Léčiva syntetizovaná z rostlin (morfin 1805), chinin (1819), kolchicin (1820), pilokarpin (1875)

- 1. polovina 20. století

- ✓ Hormony - **inzulín** (1921), estradiol (1929), testosteron (1931)
- ✓ Antibiotika - **penicilín** (1944), streptomycin (1944)
- ✓ Psychoaktivní látky - diazepam (1963)



- 2. polovina 20. století

- ✓ Genové terapie, kmenové buňky

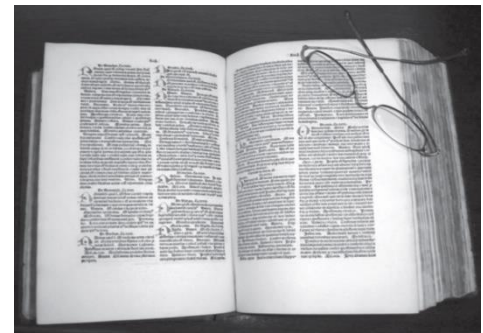
- 21. století

- ✓ Biologické & Biosimilars
- ✓ Moderní terapie
- ✓ Medical devices



Historie a vývoj legislativy

- Avicenna (Ibn Sina) 980–1037 př.n.l. “Kánon Medicíny” mnoha svazkové dílo, které bylo standarním lékařským textem v Evropě a Islámském světě do 18. století.
- Starověká díla - Hippokrates, Celsius, Galén, Dioscorides, Paracelsus.
- První **London Pharmacopoeia (lékopis)** - publikován v roce 1618
- První **British Pharmacopoeia** - publikován v roce 1864
- První **US Pharmacopoeia** - publikován v roce 1920
- **European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)** - 1964
- **Směrnice 65/65/EEC** – 1965
- **ICH** – 1990



**Některé milníky, které se zapsaly
do historie....**

Biologics Control Act (USA) - 1902

Na přelomu minulého století byli pacienti se zaškrtem léčení antitoxinem, který byl vyroben z koňské krve.

Výroba nebyla ani standardizovaná ani kontrolovaná.

Třináct dětí zemřelo na tetanus v roce 1901 poté, co byly léčeny vakcínou vyrobené z infikované krve koně, který vozil vůz s mlékem.

Zákon poprvé definuje biologický přípravek.



Elixír se Sulfanilamidem

Během září a října 1937 byl tento přípravek zodpovědný za smrt více než 100 lidí (především dětí) v 15 státech USA. Sulfanilamid je látka, která byla používána k léčbě streptokokových infekcí horních cest dýchacích a byla bezpečně používána ve formě tablet a prášku.

V červnu 1937 trh vyslovil poptávku po tekuté lékové formě, která měla být určena především pro děti. Chemici a farmaceuti firmy, kde byly předchozí lékové formy vyráběny, zjistili, že se sulfanilamid rozpouští v dietylglykolu a připravili sirup.

Laboratorní kontrola testovala přípravek na vůni a vzhled a přípravek jako vyhovující propustila.

Nová léková forma nebyla testována na toxicitu.



Talidomidová tragédie

1956-1961: Firma Grunental

Více než 10 000 případů postižení novorozenců – fokomélie a vývojové vady (jen asi 50% jich přežilo).

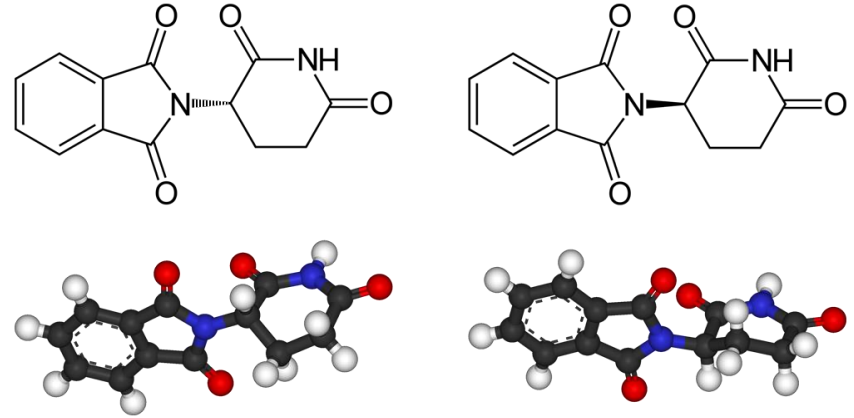
Reklamní materiál uváděl: “Nepoškozuje ani matku ani dítě.”

V USA: Dr. Frances O. Kelsey
Pochybnosti o preklinických datech
v dokumentaci.
Zastavila schválení v USA.



Dr. Frances Oldham Kelsey

Talidomid



Proč?

- Přípravek nebyl testován pro užívání v době těhotenství na zvířecích modelech
- V mnohých zemích uveden na trh jako OTC
- Původní indikace – sedativum, hypnotikum
- Off - label preskripce – těhotenská nevolnost v 1.trimestru
- Nedostatečný farmakovigilanční systém

Talidomid – revival po 50 letech

- Pharmion Ltd. (Celgene) podal žádost o novou registraci 22.ledna 2007
- Centralizovaná procedura (EMA)
- Kategorie - Orphan (vzácná onemocnění)
- Indikace - Mnohočetný myelom
- Přípravek **schválen 16.4.2008.**



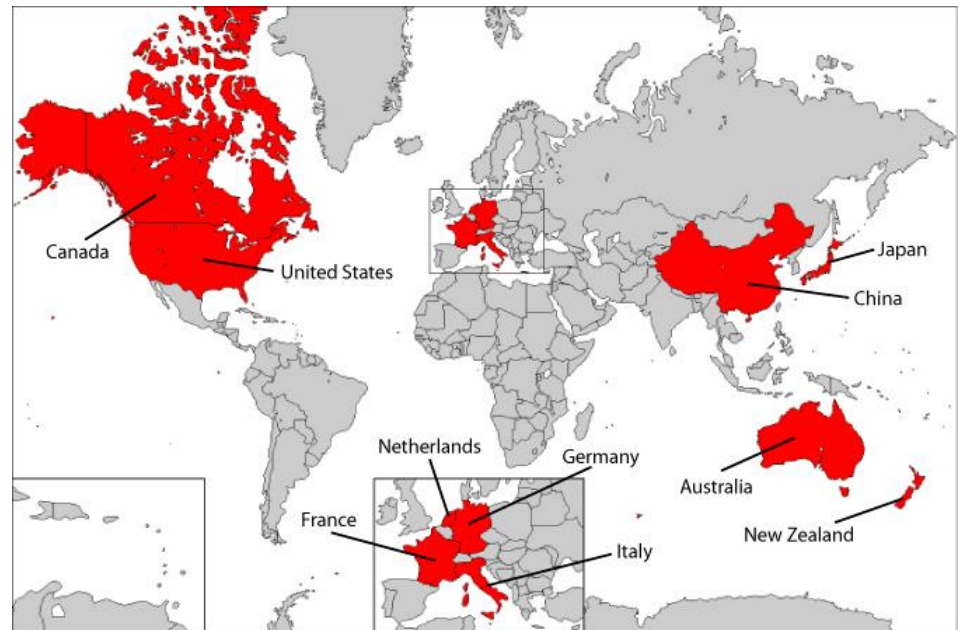
Další pozdější schválené “orphans indikace”

Graft versus host disease	Crohn disease
Erythema Nodosum Leprosum	Kaposi sarcoma
Severe recurrent aphthous stomatitis	Myelodysplastic syndrome
Primary brain malignancies	Telangiectasia
HIV-associated wasting syndrome	Mycobacterial infection
Recurrent aphthous ulcers	Hematopoietic stem cell transplantation

Kontaminovaný heparin 2008

Oversulfated chondroitin sulfate (OSCS)

- Kolem 900 případů závažných nežádoucích účinků, včetně desítek úmrtí.



Výrobce – čínská firma **Changzhou International**

- Po tomto incidentu – vývoj nové analytické metody, která je schopna detekovat OSCS.
- V červnu 2008 byla metoda zavedena do USP, Ph. Eur. a Japonského lékopisu.
- Zvýšení kontrolní činnosti FDA v oblasti mimo USA.

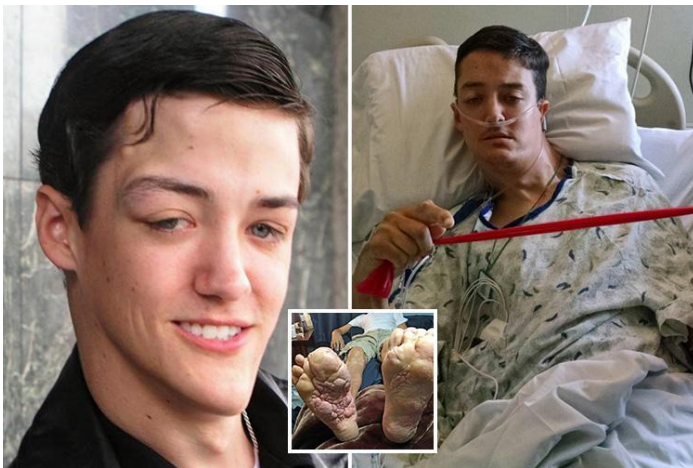
“Elephant Man” clinical trial - TGN1412 (1)

- In **March 2006 eight** healthy volunteers were selected to take part the Phase 1 trial of TGN1412, organised by the US company Parexel
- Humanised monoclonal antibody therapy manufactured by German firm **TeGenero**
- Originally intended for the treatment of **B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL)** and **rheumatoid arthritis**
- The men aged 19 to 34 were each paid **£2,000** to be given the drug in a private unit at Northwick Park Hospital in North-West London
- The trial was a double-blind, randomized, placebo-controlled study, with two of the eight subjects receiving a placebo
- The drug was given by intravenous infusion, starting at 8am, with an interval of around 10 minutes between patients, and each infusion lasting from 3 to 6 minutes

“Elephant Man” clinical trial - TGN1412 (2)

- Roughly **5** minutes after the last participant had received his dose, the participant who had received the first dose complained of headache, and soon afterwards fever and pain
- Unpredicted biological action of the drug in humans The trial resulted in hospitalization **of all six volunteers** administered the drug, at least **four** of whom suffered multiple organ dysfunction

All of the men were reported to have experienced severe cytokine release syndrome, resulting in angioedema, swelling of skin and mucous membranes.



“Elephant Man” clinical trial - TGN1412 (3)

- Criticism has been raised that six participants were given the drug in such a short time, which is against the recommendations of standard literature

04 Jul 2006 | [News](#) | Update from [University of Warwick](#)

These updates are republished press releases and communications from members of the Science|Business Network

Drug trial fiasco company goes bankrupt

TeGenero, the company behind the drug trial fiasco that put six healthy volunteers into intensive care, has announced it is filing for insolvency.
By [Nuala Moran](#)



TeGenero AG, the company behind the drug trial fiasco that put six healthy volunteers into intensive care, has announced it is filing for insolvency.

The German company says that the unforeseeable adverse reactions caused by its monoclonal antibody TGN1412 in the Phase I safety trial have made it impossible to attract the investment necessary to continue operations.

“The adverse events suffered by the volunteers in the TGN1412-HV trial were personally devastating for everyone at the company, dedicated as they are to the development of medicines which are intended to help people with serious disease conditions,” the company said in a statement.

- MHRA had approved a two-hour protocol, the drug was administered to all participants within just twenty minutes
- The drug was administered ten times faster than it had been in monkeys
- Critics of animal testing have cited ... even in species closely related to humans, are not necessarily predictive of human responses.

“Elephant Man” clinical trial - TGN1412 (4)

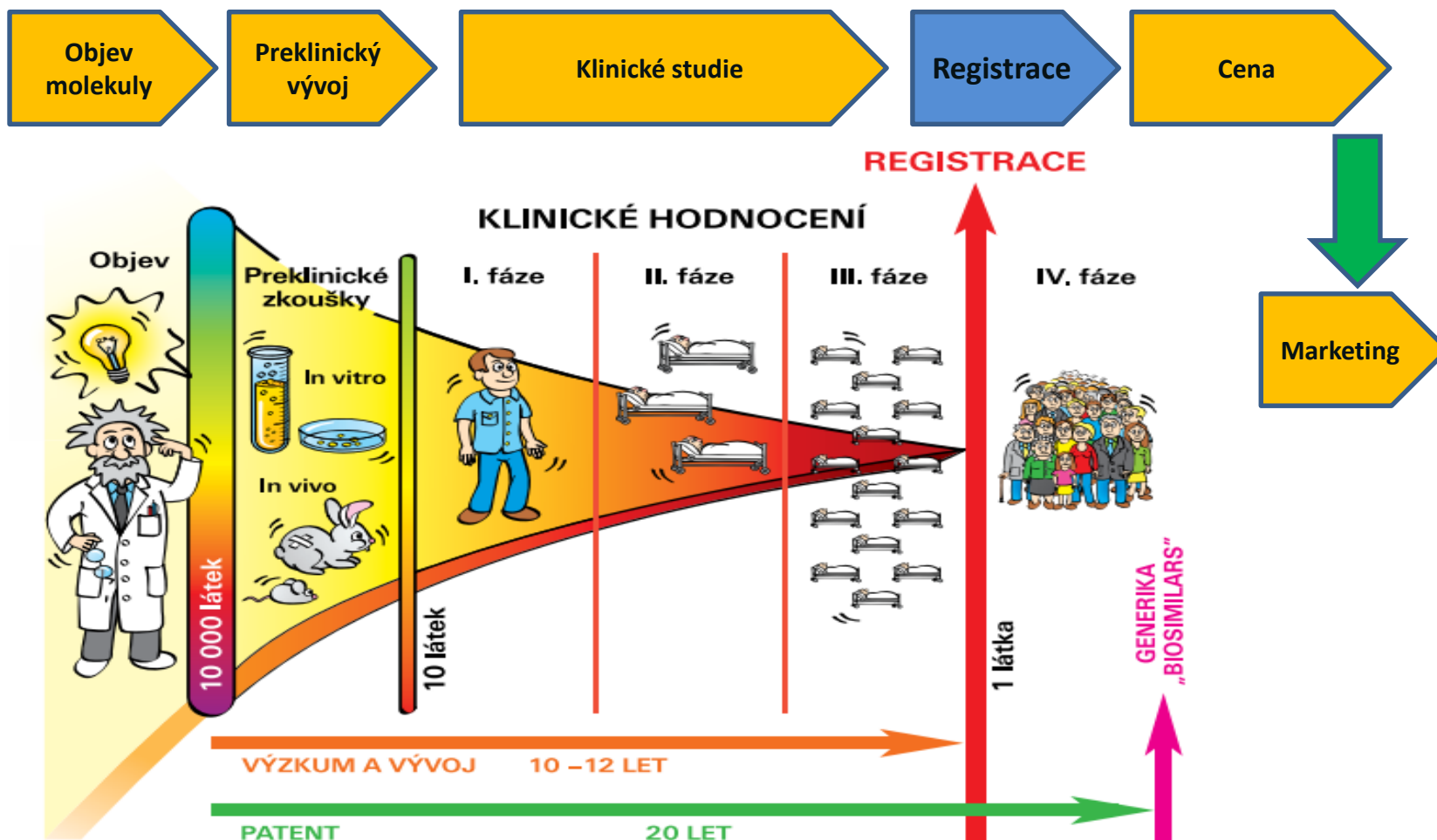
- The MHRA’s paved the way for a further independent report that made **22 recommendations to improve the safety of Phase 1 trials** — including that volunteers should not be dosed all in the same day.
- **New guideline for first-in-man clinical trials published 2007.**
- In 2015 it was revealed TGN1412 was making an **astonishing comeback** as a potential treatment for arthritis.
- The rights were bought by Russian company TheraMAB in 2006 and renamed it TABo8.
- Trials were once again being conducted on humans - but at just **5 % of the dose used in the Elephant Man tests.**

Obsah

- **Historie léčiv a vývoj legislativy**
- **Současné regulační prostředí**
- **Farmaceutický trh**



Vývoj nového léku (1)



Vývoj nového léku (2)

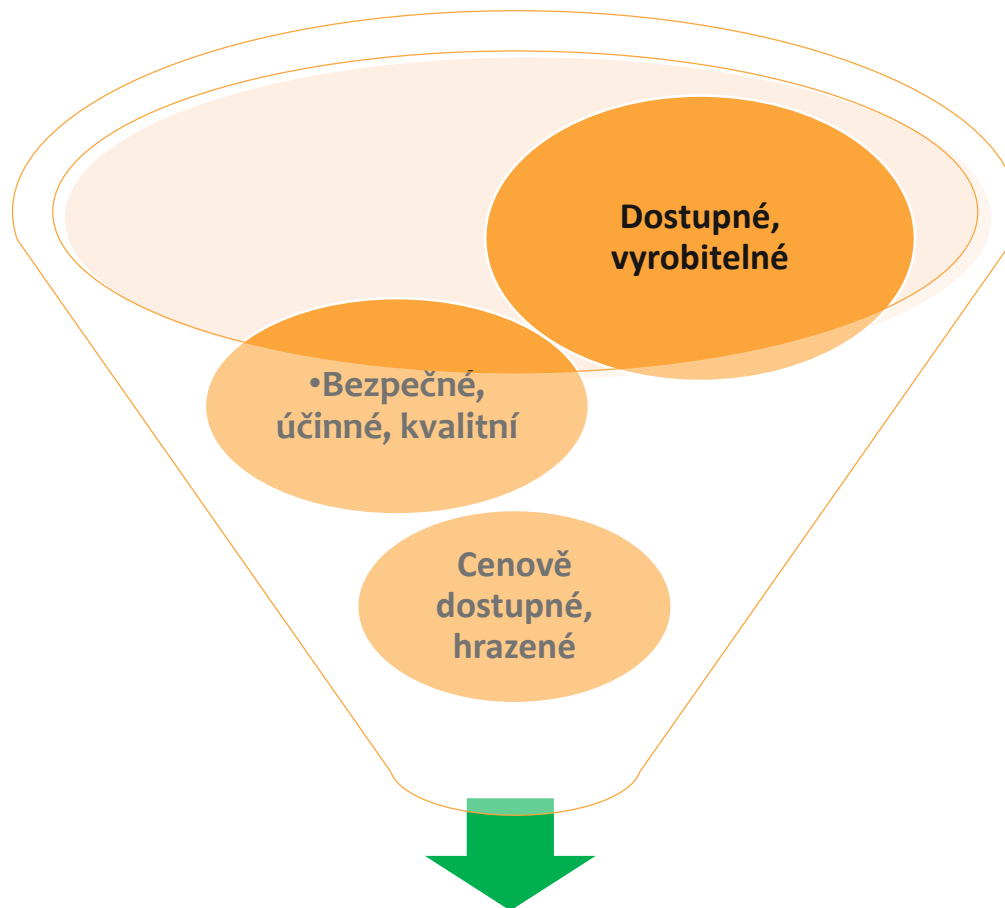
- V průměru pouze 1-2 z 10 000 látek, které jsou syntetizovány v laboratoři, projdou úspěšně všemi fázemi vývoje a dostanou se na trh.
- Cena vývoje 1 léku cca 8 miliard US dolarů

	Originální léčivo	Generikum	Biosimilars
Preklinické a klinické studie	ano	ne	částečně
Bioekvivalenční studie	ne	ano (biowaiver nebo klinická studie III.fáze)	ne
Délka vývoje	8-16 let	2 - 8 let	6 - 8 let

Fáze klinického hodnocení

Fáze I (Farmakologie)	Fáze II (Therapeutic exploratory)	Fáze III (Therapeutic confirmatory)	Fáze IV (Poregistrační)
První podání léku Bezpečnost Vztah mezi dávkou a účinkem	Definice dávky a dávkování Odpověď na dávku Bezpečnost Indikace	Účinnost Bezpečnost Risk-Benefit	Nežádoucí účinky Risk-Benefit
Zdraví dobrovolníci Pacienti	Pacienti	Pacienti	Pacienti
Farmakokinetika Farmakodynamika Tolerabilita ADME	Farmakodynamika Farmakokinetika Tolerabilita ADME	Kontrolovaná, randomizovaná, komparator a placebo Klinické bezpečnostní Studie mortality/morbidity	Bezpečnostní profil Kvalita života Farmako-ekonomika
10-100	100-500	500-10 000	+ 100 -

Kritéria pro nové léčivo



Prospěch je vyšší než riziko

Plán řízení rizik

Posuzování vlivu na životní prostředí

Proč registrujeme ?

- Léčivý přípravek nesmí být uveden na trh, pokud mu nebyla udělena tzv. registrace (marketing authorisation = MA) kompetentní regulační autoritou.
- Regulační autorita posuzuje předloženou registrační dokumentaci z hlediska kvality, bezpečnosti a účinnosti.
- Během celého životního cyklu přípravku musí držitel registračního rozhodnutí a regulační autorita trvale posuzovat **poměr riziko - prospěch** pro každý přípravek.

Současné regulační prostředí



ICH (International Council for Harmonisation, od 1990)
EU+ EFPIA+ FDA+ PhMRA + JPMA + MH Jap + WHO + Swissmedic +
Health Canada (Q,E,S,M)

Národní a mezinárodní standardy

EDQM – Ph. Eur.,
FDA – USP/NF

Pharmacopoeia = přijatá pravidla týkající se výroby, kvality, testování, uchovávání a výdeje léčivých přípravků a léčivých látek použitých k jejich výrobě.

Zákony - Závazné (hard law)

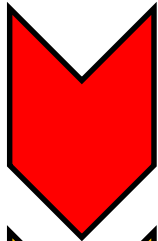
Eudralex (EU)

Code of Federal Regulations (USA)

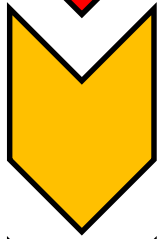
Předpisy – Rules and Regulations

Doporučení (soft law)

Hierarchie législative



- **Regulations:** Binding legislative acts that must be applied in their entirety across the European Union.



- **Directives:** Legislative acts that sets out goals that all EU countries must achieve. BUT it is up to the individual member states to devise their own laws on how to reach these goals.



- **Decisions:** Binding on those to whom they are addressed. This could for example be an EU country or an individual company.



- **Recommendations:** Not binding and allows the various EU institutions to make their views known and to suggest a line of action without imposing any legal obligation to do so.



- **Opinions:** Allows EU institutions to make a statement in a non-binding fashion without imposing any associated legal obligations.

Regulační autorita

Každá země má oprávněnou národní autoritu, která je zodpovědná za regulaci léčivých přípravků (event. zdravotnických prostředků, doplňků stravy a potravin), např.

- SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) je autoritou zodpovědnou za regulaci humánních léčivých přípravků v České republice.
- EMA (European Medicines Agency) je centrální regulační autoritou v Evropské unii. Je zastřešujícím, dohlížecím, dozorčím a poradním orgánem pro národní regulační authority v EU. Sídlo: Holandsko
- FDA (Food and Drug Administration) je zodpovědná za regulaci léčiv, potravin, doplňků stravy a kosmetiky v USA.

Evropské instituce - Legislativa

Návrh



Evropská komise



Evropská rada

Schválení



Evropský parlament

Implementace zákonů



Evropská komise



Komise EU členských států

Interpretace v případě sporů



Evropský soudní dvůr

Role WHO - World Health Organisation

- **WHO** is the directing and coordinating authority for health within the **United Nations** system.
- **WHO** cooperates very actively with national regulatory authorities of all of its Member States.
- It is responsible for providing leadership on global health matters, shaping the health research agenda, setting norms and standards, articulating evidence-based policy options, providing technical support to countries and monitoring and assessing health trends.

Broken Chair is a monumental sculpture in wood by the Swiss artist Daniel Berset, constructed by the carpenter Louis Genève. ... It symbolises opposition to land mines and cluster bombs, and acts as a reminder to politicians and others visiting Geneva.

Registrační procedury pro schválení léčiv (1)



Evropská Unie

Národní procedura

Procedura vzájemného uznávání

Decentralizovaná procedura

Centralizovaná procedura

OTC monografie (Německo)



Latinská Amerika

Národní procedura

“Acknowledgment schemes”

(léčiva registrovaná ve vysoce regulovaných zemích - USA, EU, Švýcarsko, Kanada, Austrálie).

Registrační procedury pro schválení léčiv (2)



ASIE/MENA

Národní procedura

“Acknowledgment schemes”

Procedura vzájemného uznávání pro některé arabské země (GCC procedura)

OTC monografie

ASEAN harmonizace



USA

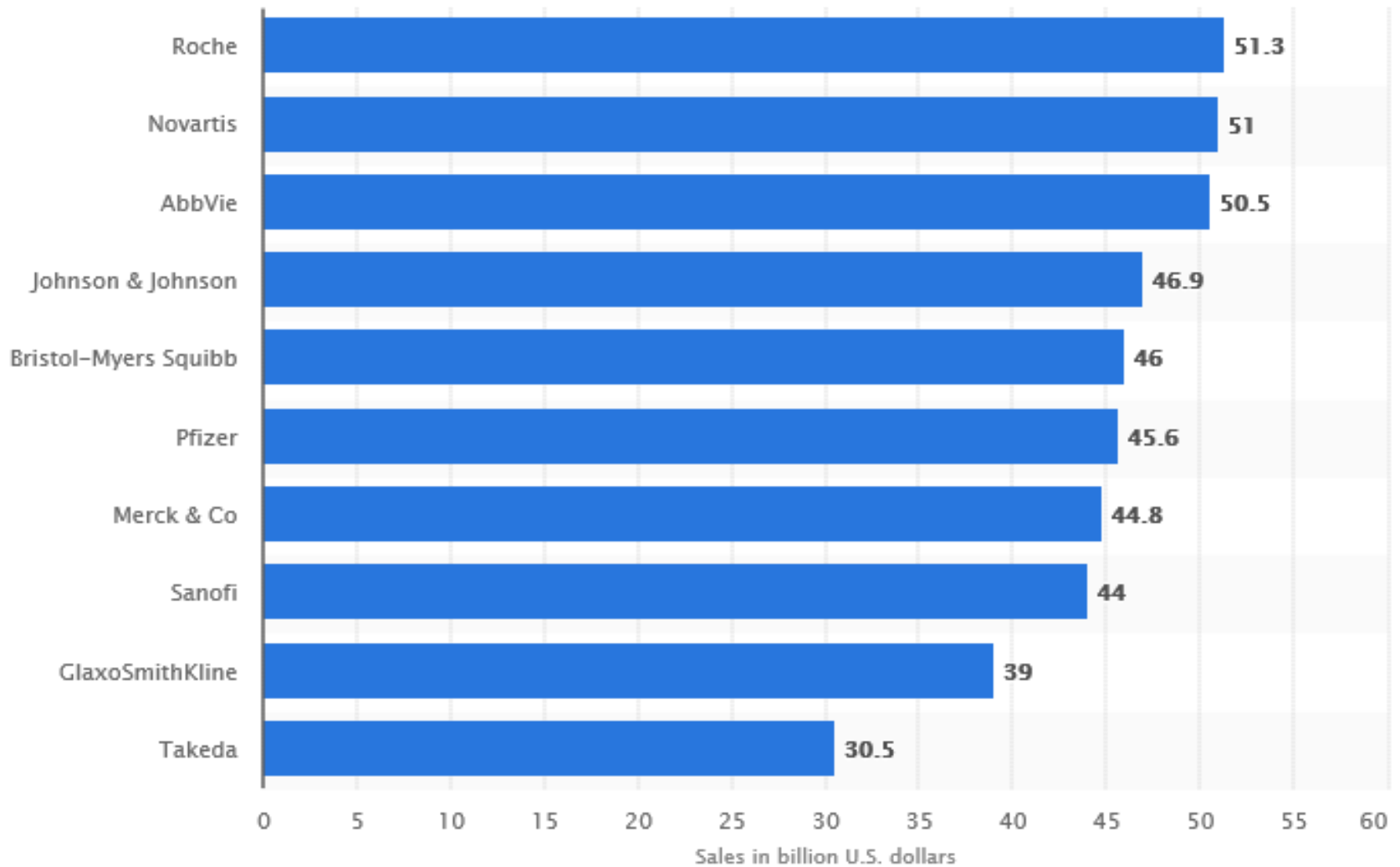
Národní procedura

OTC monografie

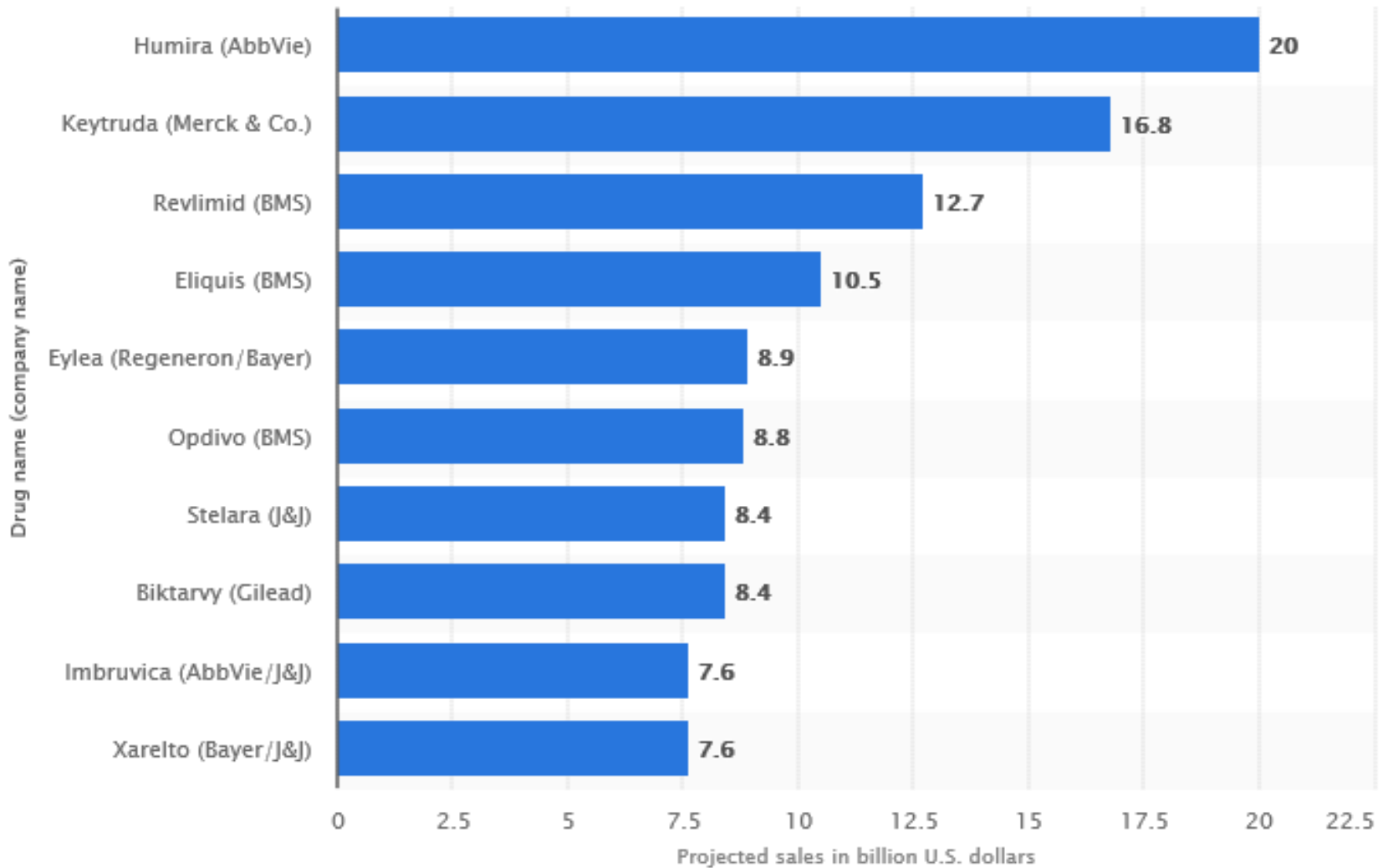
Obsah

- **Historie léčiv a vývoj legislativy**
- **Současné regulační prostředí**
- **Farmaceutický trh**

Top 10 farmaceutických firem 2021



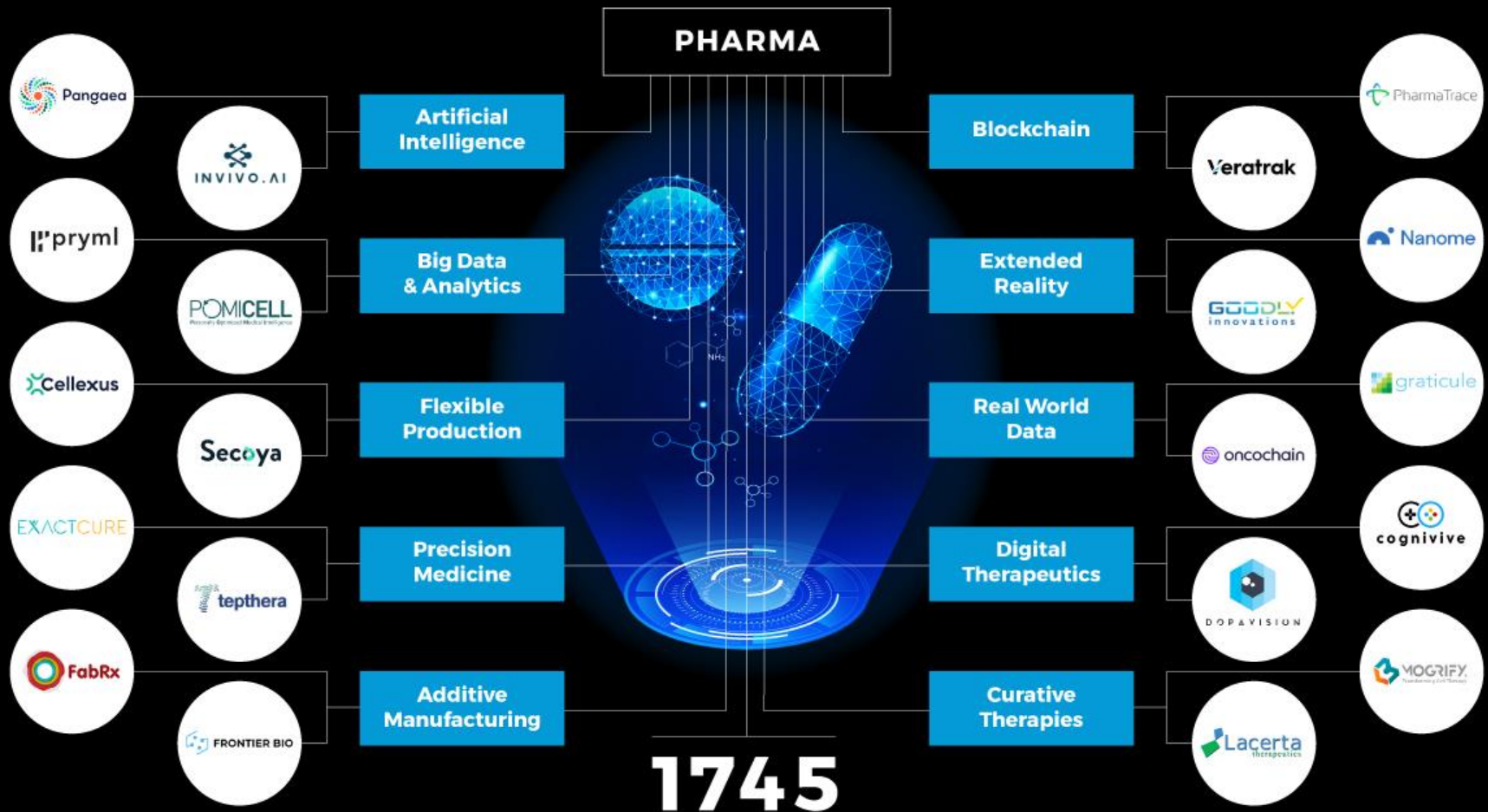
Top 10 farmaceutických přípravků 2021



Top 5 přípravků 2024 – předpověď

Název přípravku	Mechanismus účinku	Hlavní indikace
Humira (Adalimumab)	Humánní protilátka proti faktoru nekrotizujícímu tumory (TNF-a),	Revmatoidní artritida, psoriatická artritida (PsA) a ankylozující spondylitida.
Keytruda (Pembrolizumab)	Humánní monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (programmed cell death-1)	Karcinom močového měchýře a močových cest, melanom, nemalobuněčný karcinom plic, Hodgkinův lymfom
Revlimid (Lenalidomid)	Inhibuje proliferaci některých krvetvorných nádorových buněk a zvyšuje imunitu zprostředkovanou T-lymfocyty a přirozenými zabíječi (NK-buňkami), (derivat thalidomidu)	Mnohočetný myelom, myelodysplastické syndromy, lymfom z plášťových buněk
Opdivo (Nivolumabid)	Humánní monoklonální protilátka	Melanom, nemalobuněčný karcinom plic, renální karcinom, Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku, uroteliální karcinom
Eliquis (Apixabanum)	Přímý inhibitor faktoru Xa	Prevence žilních tromboembolických příhod, prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie, léčba hluboké žilní trombózy, plicní embolie

Top 10 Pharma Industry Trends & Innovations in 2021



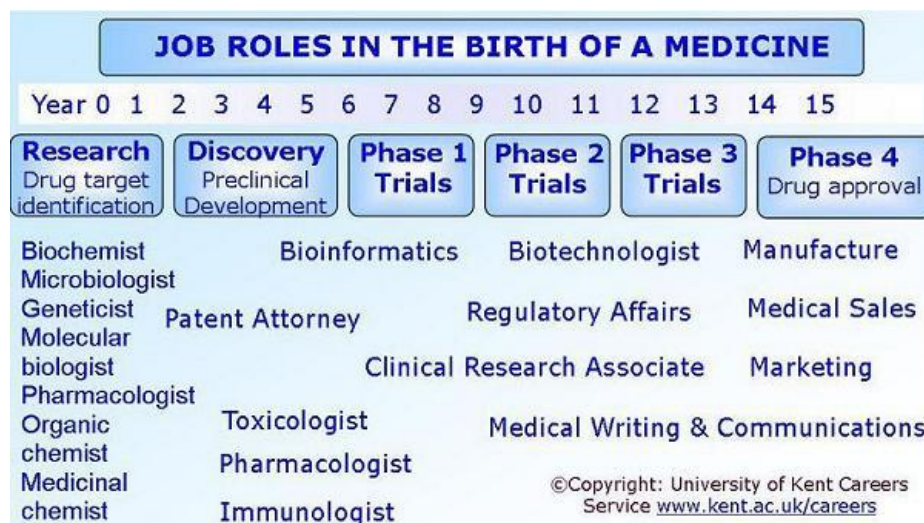
1745

Startups & emerging companies analyzed

Pracovní příležitosti



- Preklinický & Klinický Vývoj & Výzkum
- Výroba a technologie léčiv
- Marketing & Prodej
- Kvalita
- Registrace
- Pharmacovigilance
- Medical
- Projektové řízení
- Regulatory operations



Děkuji vám za pozornost.

