

MUNI
PHARM

Preklinické a klinické zkoušení léčiv

PharmDr. Zuzana Šíroková, Ph.D.

Nová léčiva

Historie:

- Náhodné objevy léčiv, pozorování zvířat při selfterapii...
 - Hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiv metodou pokus/omyl (nesystémové, neprůkazné)
 - Až donedávna bez znalosti mechanismu účinku a metabolismu látek (nespolehlivost, interakce)
- Teprve na konci 19. století Paul Ehrlich přišel s myšlenkou chemoreceptorů a položil tím základy chemoterapie a imunologie. Vyslovil teorii o schopnosti specifické vazby receptoru a antigenu a na principu zámek - klíč. Na jeho práci navázal John Langley, který představil receptory jako přepínače funkcí

Nová léčiva

- Myšlenka, že biologická funkce je spojena s molekulární podstatou biologických procesů, udala v polovině 20. století nový směr vývoje léčiv - při znalosti tvaru a molekulární struktury receptoru můžeme porozumět a ovlivnit jeho funkci (enzymy a receptory začaly být chápány jako biologicky aktivní látky, které vazba s ligandem učiní aktivní/neaktivní), a začal výzkum i těchto ligandů
- S vývojem možností chemické syntézy nových látek (kombinatorická chemie) je spojen vznik velkých databází syntetizovaných chemických struktur i proteinů apod.

Nová léčiva

Nyní:

- Systematické zkoumání rostlinných (živočišných, bakteriálních, fungálních aj.) obsahových látek
- Syntéza sloučenin (nové struktury = lékový design, + deriváty stávajících léčiv)
- Zjišťování nových vlastností/účinků již používaných léčiv
- Racionální projektování na základě pochopení molekulární struktury látek a znalosti patofyziologie onemocnění
- Pro registraci nutné testování (získávání informací, zkoušení, hodnocení)

Nová léčiva

Proč vyvíjet nová léčiva:

- Léčba nemocí, které zatím nemají terapii
- Rozšíření spektra terapeutických zásahů (kauzální i symptomatická terapie)
- Nahrazování léčiv, k nimž vzniká rezistence (ATB, antiparazitika)
- Zvýšení bezpečnosti terapie (snížení nežádoucích účinků, méně interakcí apod.)
- Zlepšení compliance pacienta či snížení náročnosti nemocniční péče (např. výhodnější dávkovací schémata, jiné LF)
- Farmakoekonomické aspekty (nižší cena; ale i zvýšení kvality života = snížení nemocnosti = snížené náklady na sociální výdaje)

Nová léčiva

Míra inovačního stupně potenciálního léčiva

Vysoce inovativní farmakoterapeutický postup – nové látky:

- k léčbě onemocnění, dosud neovlivnitelného účinnou terapií
- představují zcela nový koncept léčby konkrétního onemocnění ve srovnání se stávající terapií
- na rozdíl od jiné terapie konkrétního onemocnění sníží podstatně úmrtnost a dojde k prodloužení střední doby přežití
- které jsou významně účinné v případě rezistence choroby na jinou terapii

Nižší inovační stupně – známé látky:

- modifikační úpravy lékové formy léčiva v praxi již používaného (ovlivnění farmakokinetických parametrů – např. retardované formy, v ústech dispergovatelné tablety, jinými způsoby programovaná absorpce léčiva z místa podání, „drug targeting“ - cílená biodistribuce léčivé látky do určitých struktur organismu)

Nejnižší inovační stupně – známé látky:

- úpravy lékové formy z hlediska organoleptických vlastností (chuťových, iritačních apod.), fixní kombinace známých léčiv aj.

Nová léčiva

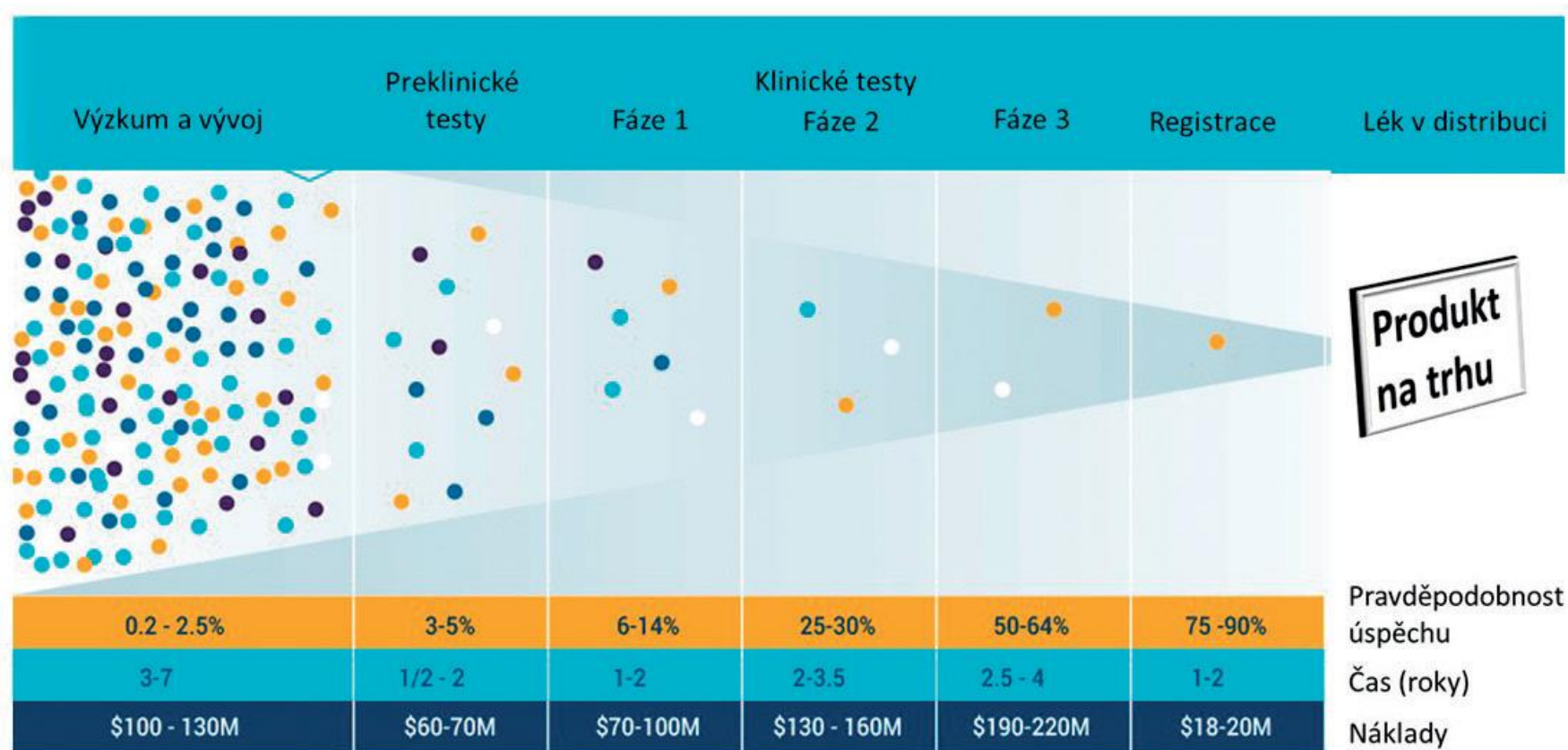
Jak probíhá vývoj a zkoušení:

- Laboratorní vývoj (nová struktura, stabilita, fyz.-chem. vlastnosti, potenciál k léčebnému účinku – chemické a *in silico* metody)
- Preklinické zkoušení (*in vitro*, *in vivo* = zvířata)
- **Klinické studie:**
 - Fáze I (Human pharmacology)
 - Fáze II (Therapeutic exploratory)
 - Fáze III (Therapeutic confirmatory)
- Pokud vše vychází správně, pak registrace a zavedení do praxe
- Poregistrační - Fáze IV (Farmakovigilance)

Nová léčiva

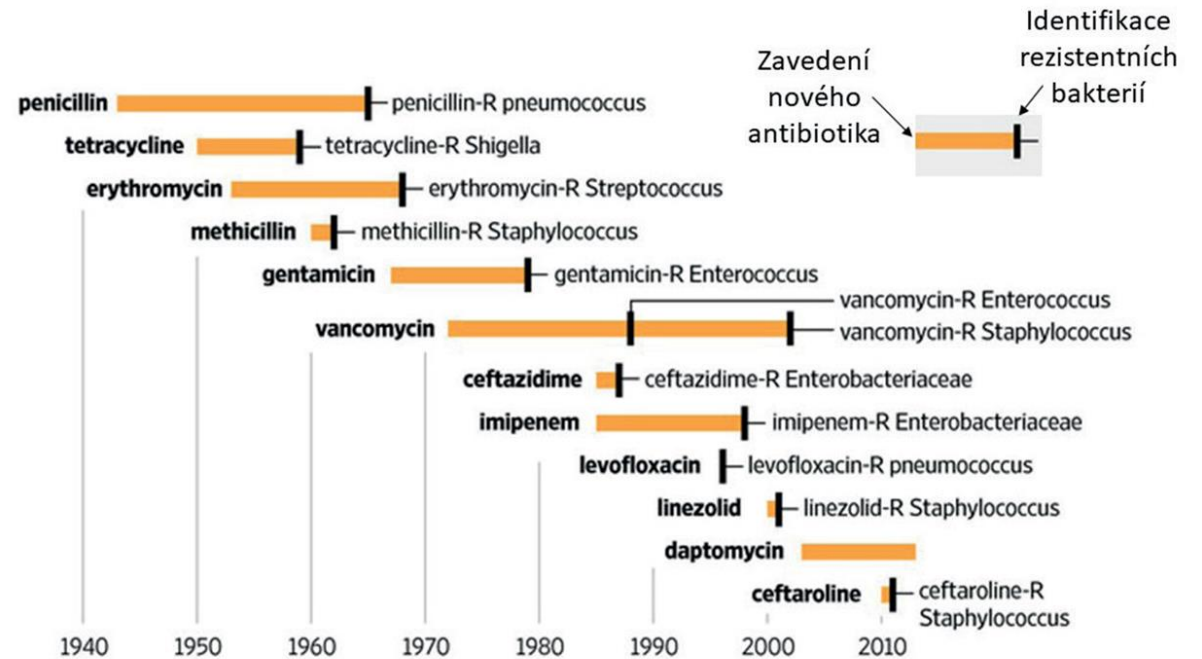
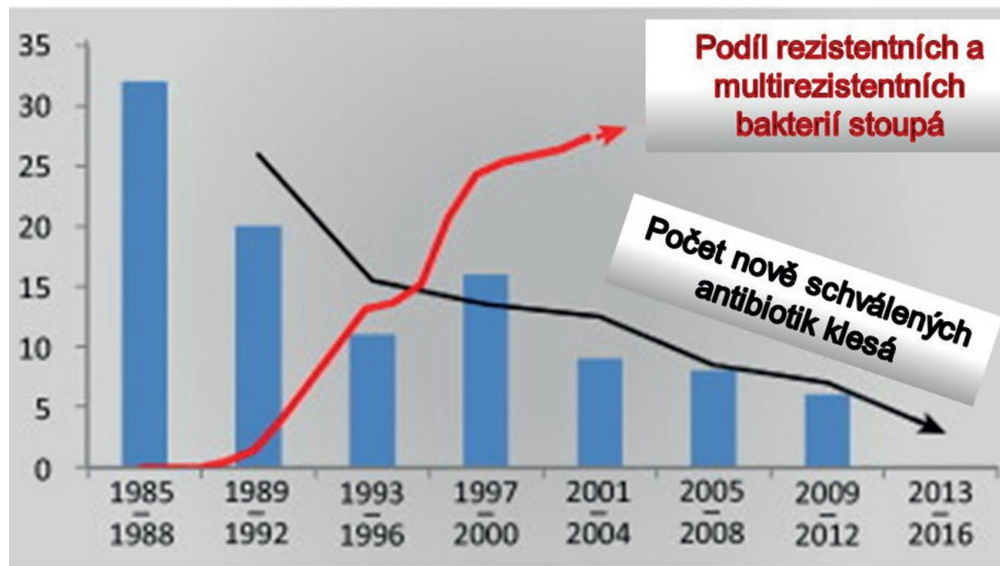
- Proces vývoje nových léčiv je značně časově a finančně náročný
- Obvykle zabere 12–15 let
- Náklady se pohybují v řádech jednotek miliard USD
- Vývoj úplně nových léčiv je tedy realizován hlavně velkými farmaceutickými koncerny (úč. látky i výzkumné instituce a menší firmy, preklinické a klinické zkoušení už jen koncerny)
- Časová a finanční náročnost se zvyšuje - bezpečnější a účinnější léčiva = detailnější a déletrvající testy, hodnocení ekologických dopadů používání léčiv
- NCE – New Chemical Entity = počet nových chemických sloučenin, který je nutno syntetizovat k získání jednoho nového originálního léčiva (koncem 20. století asi 10 000 NCE, s novými přístupy je nyní asi 4 000 NCE)

Nová léčiva



Nová léčiva

- U některých léčiv velký problém v návratnosti vývoje nových léčiv – např. ATB = antibiotická krize



Zkoušení látek

1) Nové látky = výzkum léčiva v léčebné praxi dosud zcela nepoužitého

- dosud neznámá chemická struktura
- nelze pominout žádnou z fází uvedeného ve slidu 8
- systematika a metodika se vytvářela na základě dlouhodobých farmakologických vývojových zkušeností

2) Známé účinné látky = vývoj lékové kopie (lékového generika)

- inovace nižšího stupně
- jde o léčivou substanci, která se ve farmakoterapii již osvědčila a u které skončila patentová ochrana
- hodnocení zaměřeno pouze na průkaz „bioekvivalence“, tj. na vzájemnou farmakologickou podobnost mezi původním léčivem v původní lékové formě a novým generikem

Základní vývoj nových léčiv a *in silico* metody

- Nejprve izolace nebo syntéza molekul

HTS – High Throughput Screening

- nástroj k provádění velkého množství chemických a biologických testů v krátkém čase - automatizované hodnocení biologických aktivit velkého množství sloučenin získaných z mikro-kvantitativních experimentů (prováděných roboty) na buněčné a molekulární úrovni
- Využívá knihovny chemických a přírodních látek
- Dnes i možnost virtuálního HTS
- Neumí stanovit toxicitu látek ani jejich biodostupnost (nutnost propojení s dalšími testy/programy)
- Neumí obvykle najít samotné léčivo, ale hledá vůdčí struktury s výhodnými vlastnostmi, které se dále testují a ev. poté optimalizují a upravují

Základní vývoj a *in silico* metody

- Poté následuje screening a testování vůdčích struktur – hledání prototypů s potenciálním farmakologickým efektem (molekula, u které se předpokládá dostatečný léčebný účinek a současně nízká toxicita)
- Následná syntéza dalších modifikací této molekuly a opětovné testování vybraných kandidátů
- U těch se studuje i předpokládaný mechanismus účinku na buněčné a receptorové úrovni
- K tomu se využívají počítačové programy – *in silico* metody (viz následující slide) - umožňují lépe určit a sledovat změnu účinků látky v závislosti na její struktuře a lépe filtrovat chemikálie, které mají terapeutický potenciál, pro další experimenty – CADD (computer aided drug design)

Základní vývoj a *in silico* metody

- K tomuto účelu byly vyvinuty metody typu QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), které definují vztah mezi strukturou a funkcí – jde o matematické regresní modely, kdy jsou fyzikálně-chemické vlastnosti a struktury zkoumaných sloučenin i cílových molekul vyjádřeny číselně, čímž se stává snazším hledat mezi nimi matematické vztahy (kvantitativní závislosti)
- Obecně se předpokládá, že podobné struktury budou mít podobné aktivity, ale není to pravidlem vždy (SAR paradox)
- Také byly definovány požadované vlastnosti bioaktivních látek pomocí ADME (absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece - předurčují schopnost účinné látky dosáhnout místa působení v organismu) a později R05 (Lipinského pravidlo pěti pro vhodné charakteristiky chemické struktury – platí spíše pro malé molekuly a kationty a látky bez náboje, ne pro anionty)

Nalezení vhodného kandidáta

- Poté, co bylo nalezeno potenciální nové léčivo, následuje syntéza této účinné látky a optimalizace tohoto procesu, což je předpokladem pro navržení výrobního procesu dané látky a jeho validace v dalších krocích
- Identifikují se a izolují jeho rozkladné a metabolické produkty
- Provádí se zrychlené a dlouhodobé stabilitní studie v různých podmínkách
- Hledá se také ideální možná léková forma a navrhuje se technologie výroby vybrané lékové formy
- Po výrobě a validaci lékové formy se opět provádí stabilitní testy
- Veškeré procesy musí být provedeny v souladu se správnou laboratorní praxí a závěrečná fáze výroby léku musí probíhat v podmínkách správné výrobní praxe
- O všem se vypracovává dokumentace (DMF – Drug Master File), která slouží jako podklad pro případnou registraci léčiva

Preklinické zkoušení

- Cílem preklinických studií je zhodnocení nové účinné látky z hlediska **bezpečnosti (toxicita)** a **účinnosti** a potenciálu pro klinické použití
- Je nezbytným podkladem pro projektování „designu“ klinických fází

Výsledkem preklinického hodnocení je:

- Získání argumentů, na jejichž základě je možné rozhodnout, zda je žádoucí ve vývoji léčiva pokračovat – etické a ekonomické důvody
- Stanovení předpokládané terapeutické indikace
- Zhodnocení jeho předpokladatelných vedlejších účinků
- Zjistí se možné způsoby jeho podávání / aplikace do organismu
- Získá se základní odhad jeho základního dávkování
- Vytipuje sledovatelné funkce a parametry (biomarkery) pro projekt první fáze následných klinických studií

Preklinické zkoušení

In vitro testy

- Používají se izolované buňky, tkáně, organoidy, orgány
- Účinná látka se testuje z hlediska **toxicity a farmakologických vlastností**
- Detailněji se zkoumá a ověřuje **mechanismus účinku** a vliv dávky na toxicitu a snášenlivost
- Nelze jimi kompletně nahradit testy na celých organismech - je nutné ověřit účinnost a bezpečnost na orgánových systémech se všemi vazbami, které existují pouze v komplexním živém organizmu, ne v buněčné kultuře
- Jsou ale nutné k včasnému vyloučení neperspektivních látek

Preklinické zkoušení

In vivo testy

- Obvykle na zdravých zvířatech, ale v některých případech rovněž i na zvířatech s modelovým onemocněním, u nichž se uměle navozuje patologický stav
- Studují se základní **farmakokinetické** vlastnosti, vyvíjejí se **analytické metody** na stanovení dané látky z plazmy/moči - nastavení metodiky detekce u lidí
- Stanovují se **vhodné dávky**, hledáme vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků
- Vždy je potřeba provést výše zmíněné testy **na minimálně dvou zvířecích druzích**
- Jeden z nich musí být hlodavec a druhý nehlodavec (králík, kočka, pes, prase, primáti)

Preklinické zkoušení

5 Etap:

- farmakodynamický screening
- toxikologické testy
- experimentální farmakoterapie
- farmakokinetika
- komparativní farmakokinetika

Preklinické zkoušení

1) Farmakodynamika

„farmakodynamického agens“ (předpokládaný vliv na některou funkci makroorganismu)

- Zaměřuje se na co nejširší škálu fyziologických funkcí (buňky, tkáně, organismy)
- Účinky hodnocené látky se srovnávají se známými léčivy

„chemoterapeutika“ (vliv na parazity a patogeny)

- Vstupní testování - antimikrobní, antivirové, antiparazitární účinnosti - obvykle *in vitro*
- Následuje etapa hodnocení vlivu látky na hostitele

Preklinické zkoušení

2) Toxikologie

In vivo testy

- Výsledkem jsou údaje o akutní toxicitě (letální dávka při jednorázovém podání), subchronické toxicitě (účinek opakovaných dávek léčiva, zejména u chronicky podávaných léčiv), účinku na reprodukci (studie fertility a teratogenity, perinatální a postnatální studie), karcinogenitě (nádorové bujení), mutagenitě (ovlivnění genetické informace), orgánové toxicitě (v minulosti zjištěny velmi nebezpečné vedlejší účinky u thalidomidu, terfenadinu, benoxaprofenu, flekainidu, cerivastatinu či rofecoxibu), testech na místní dráždivost a údaje o mechanismu toxického účinku
- odhad „terapeutického indexu“, hodnocení risk/benefit poměru

Preklinické zkoušení

3) Experimentální farmakoterapie

- Už tušíme, jaké může mít látka účinky - hodnocení efektu substance při určitém cíleně navozeném patofyziologickém stavu, který by měla zkoušená substance léčebně ovlivňovat
- Navození orgánově či systémově cílené patofyziologické změny – př. hyperglykémie, hypercholesterolémie
- Geneticky experimentálně vypěstované zvířecí kmeny (tzv. „knock-out“ kmeny)
- Obtížné, když není známa přesná etiologie/patofyziologie nemoci – hodnotí se vybrané markery, které se vztahují k symptomatologii onemocnění/poruchy

Preklinické zkoušení

4) **Farmakokinetika** = osud léčiva v organismu

a) mechanismy pohybu látky v organismu

b) časové dimenze v biodistribučních pohybech látky - časový průběh hladin látky v krvi (sérum/plasma) - experimentálně na zvolených druzích pokusných zvířat, závisí na cestě/způsobu podání látky do organismu

- Poskytuje znalosti nezbytné pro stanovení terapeutického režimu léčiva (s cílem stanovit velikost dávky a frekvenci jeho dávkování)

- Studie komplikovány mezidruhovými rozdíly

Preklinické zkoušení

5) Komparativní farmakokinetika

- a) na změny osudu látky v organismu po navození patologických stavů, které mohou ovlivnit biodistribuci a biotransformaci xenobiotik (tzv. „patologická farmakokinetika“); např. navození hepatopatie, nefropatie
- b) porovnání osudu látky v organismu různých pokusných zvířecích druhů
 - Slouží k odhadu farmakokinetického chování v lidském těle a při komorbiditách
 - Pak následuje porovnání farmakokinetiky čisté účinné látky jako chem. individua a její farmakokinetiky v zamýšlené podávané lékové formě

Preklinické zkoušení

Při testování na zvířatech je nutno dodržet **Pravidlo 3 R!**

- 1. Replacement** – nahrazování zvířat v pokusech jinými metodami (*in vitro* – není utrpení, není nutno schválení)
- 2. Reduction** – snížení počtu pokusných zvířat
- 3. Refinement** – zmírnění utrpení zvířat při pokusech

- V případě experimentů na zvířatech je nutno mít schválené testovací zařízení, podat projekt pokusu a ten schvaluje etická komise dané instituce + etická komise Ministerstva zemědělství. Dodržování pravidel a zacházení se zvířaty kontroluje Krajská veterinární správa.

Preklinické zkoušení

- Při provádění testů *in vivo* je důležité postupovat v souladu se Zákonem na ochranu zvířat proti týrání (Zákon č. 246/1992 Sb.) a Vyhláškou o ochraně pokusných zvířat (Vyhláška č. 419/2012 Sb.)
- Testy pro komerční účely se u nás provádějí v akreditovaných laboratořích, v rámci prvotního screeningu pak i na univerzitách, Akademii věd apod.
- Standardizace testů (ISO, OECD) – redukce opakování a použitých zvířat

Preklinické zkoušení

- Při posuzování získaných výsledků preklinických zkoušek je třeba stále mít na paměti jejich modelový charakter
- Na základě jejich výsledků se vypracovává žádost o povolení prvního podání léčiva člověku – o Klinické zkoušení
- Žádost se spolu s výsledky preklinických zkoušek předkládá příslušné lékové agentuře, kterou je v ČR SÚKL, nadnárodním orgánem pro země EU je EMA, European Medicines Agency, která je posoudí a povolí/nepovolí zahájení klinických zkoušek
- Žádost musí být posouzena i nejméně jednou etickou komisí
- Posuzuje se splnění požadavků na správnou klinickou praxi a další parametry

Klinické zkoušení

Klinické hodnocení na lidech (*in homo*) se řídí následující legislativou:

- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)
- Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
- Helsinská deklarace
- Guidelines for Good Clinical Practice FDA, EMA
- SÚKL, etické komise

Klinické zkoušení

- Velice přísné, v posledních letech se podmínky ještě zpřísnily (aféra s protilátkou - TGN1412

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964774/>)

- Každý léčivý přípravek před registrací musí projít klinickým hodnocením
- Probíhá dle předem určeného plánu, tzv. protokolu
- Zvláštní případy z hlediska organizace klinických zkoušek představují tzv. orphan drugs, tj. léčiva určená k terapii vzácných onemocnění
- I po registraci léčiva existují důvody, proč provádět studie (nové indikace, úpravy dávkování, nové kombinace léčiv)

Klinické zkoušení

Zákon o léčivech:

- Klinickým hodnocením se rozumí jakékoli systematické testování prováděné na subjektech hodnocení za účelem:

1. zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky
2. stanovit nežádoucí účinky
3. studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování

jednoho nebo několika LP s cílem **ověřit bezpečnost nebo účinnost**

Subjektem hodnocení je fyzická osoba, která se účastní klinického hodnocení, buď jako příjemce hodnoceného přípravku, nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není hodnocený léčivý přípravek podáván. Může jím být pacient nebo zdravý dobrovolník. Podepisuje informovaný souhlas, který může kdykoliv odvolat

Klinické zkoušení

Fáze I:

- Léčivý přípravek se poprvé podává lidem, obvykle **několika málo zdravým dobrovolníkům** (jednotky až desítky)
- Pouze výjimečně je hodnocený léčivý přípravek ve fázi I podáván pacientům (např. v onkologii = podání hodnocené látky zdravému člověku je vysoce nevhodné)
- V okamžiku prvního podání neznáme efekt na člověka (pouze aproximace ze zvířat) = extrémní opatrnost (aplikace pod přísným lékařským dohledem na tzv. klinicko-farmakologických jednotkách)
- Podání bývá jednorázové či krátkodobé
- Do této fáze nesmějí být zařazovány tzv. zranitelné osoby (děti, těhotné ženy, osoby s limitací v právní způsobilosti)

Klinické zkoušení

Fáze I:

- Zpravidla se nehodnotí účinnost testovaného léčiva
- Zaměřeno na **hodnocení bezpečnosti, tolerance a snášenlivosti** hodnoceného léčivého přípravku (výskyt nežádoucích účinků a tolerance podávaných dávek)
- Dalším cílem bývá **získání základních farmakokinetických a farmakodynamických informací**
- Začíná se podáváním nízkých dávek, které se postupně zvyšují
- Srovnává se osud léčiva v lidském těle s jeho osudem v organismu zvířete, sledují se interakce s potravou aj.
- Z výsledků farmakokinetických studií se předběžně určují terapeutické dávky a intervaly podání hodnoceného léčivého přípravku pro další fáze zkoušení

Klinické zkoušení

Fáze II:

- Pouze pokud je hodnocené léčivo na základě výsledků z fáze I vyhodnoceno jako dostatečně bezpečné
- Žádost o povolení další fáze klinického hodnocení musí obsahovat podobné údaje jako žádost o první podání léčiva člověku, shrnutí dosavadních výsledků a plán dalších zkoušek a opět vyjádření etické komise
- Testovaná látka se poprvé podává v dané indikaci malému počtu vybraných, přesně definovaných nemocných (desítky až stovky)
- Cílem je **poprvé ověření a zhodnocení farmakodynamického účinku** léčiva na lidský organizmus. Současně se hledá vhodná dávka
- Shromažďují se i další údaje (detailní farmakokinetika – jak daná nemoc ovlivní osud léčiva v lidském těle)

Klinické zkoušení

Fáze II:

- Monitorují se plazmatické hladiny účinné látky a jejích metabolitů
- **Hlavním zaměřením fáze II však stále zůstává hodnocení bezpečnosti a tolerance**
- Registrují se a vyhodnocují nežádoucí účinky po jednotlivém a opakovaném podání v různých dávkách (toleranční studie)
- U cytostatik se stanovuje maximální tolerovatelná dávka (při jejímž podání jsou nežádoucí účinky akceptovatelné)

- Dobrá účinnost a přijatelně nízký výskyt nežádoucích účinků (risk/benefit ratio) = postup do fáze III

Klinické zkoušení

Fáze III:

- mezinárodní klinické studie, které probíhají v mnoha centrech (*multicentrické studie*), jejichž cílem je prokázat **účinnost** hodnoceného léčivého přípravku **na velkém počtu pacientů**

1) kontrolované – léčivý přípravek je srovnáván s tzv. kontrolou, kterou může představovat placebo (obsahující neúčinnou látku upravenou do stejné lékové formy), případně tzv. aktivní komparátor (konkurenční léčivo, které je považováno za standard léčby daného onemocnění) nebo i jiná dávka hodnoceného léčivého přípravku

Klinické zkoušení

Fáze III:

2) *randomizované* – subjekty jsou do jednotlivých skupin/ramen (experimentálních či srovnávacích/kontrolních) přiřazovány metodou náhodného výběru

3) *zaslepené* (dvojitě zaslepené) – pacient (u dvojitě zaslepených i lékař) neví, do jaké skupiny/ramene byl zařazen a jakou léčbu tedy bere

- Cílem je získat dostatek podkladů potřebných pro registraci přípravku.

 Vypracovává se dokumentace potřebná pro registraci

- Hodnotí se a potvrzuje, zda je hodnocený léčivý přípravek účinný u zvoleného onemocnění, u určené skupiny pacientů a při zvoleném způsobu podávání

- Nepřetržitě se ověřuje bezpečnostní profil léčivého přípravku, stanovení kontraindikací, interakcí

Registrace

- Pokud je v rámci klinického hodnocení léčivo vyhodnoceno jako účinné a nežádoucí účinky jako tolerovatelné, pak lze požádat o registraci
- V rámci registračního procesu se předkládá dokumentace - budoucí držitel registračního rozhodnutí prokazuje bezpečnost, účinnost a kvalitu přípravku
- Posuzují se indikace, kontraindikace a dávkování přípravku
- Posuzují se také návrhy souhrnu údajů o přípravku (SPC), který slouží lékařům a zdravotnickým odborníkům jako klíčový zdroj informací o léčivém přípravku i návrhy příbalové informace pro pacienta a návrhy textů na obal léčivého přípravku
- Výstupem je hodnotící zpráva a příslušné regulační/správní rozhodnutí – Rozhodnutí o registraci. Po získání registrace je možné nový léčivý přípravek uvést na trh a zahájit jeho používání

Poregistrační sledování a zkoušení (farmakovigilance)

Fáze IV:

- Zajišťuje sledování dlouhodobé bezpečnosti při užívání nového léku v reálné populaci v podmínkách běžné klinické praxe (nejméně 5 let od registrace)
- Během fáze IV se shromažďují **informace o výskytu nežádoucích účinků**, o účincích při dlouhodobém podávání, **nové informace o možných interakcích** s jinými léky, výskytu rezistence či intolerancí
- V těchto dlouhodobých studiích se např. sleduje, jak léčivo ovlivňuje mortalitu pacientů (zda prodlužuje jejich život a zlepšuje jeho kvalitu)
- Probíhá zpravidla v souladu s rozhodnutím o registraci = studie je prováděna v souladu s předem schváleným protokolem, který definuje kritéria výběru pacientů, plánované návštěvy, dodatečné odběry atd.
- Zjistí-li se dodatečně další nežádoucí vedlejší účinky, musí výrobce aktualizovat dokumentaci o léčivu (SPC, PIL). V závažných případech musí dokonce přistoupit ke krajnímu opatření – stažení léčiva z trhu

Bioekvivalenční studie generik

„Přípravky jsou bioekvivalentní, jestliže jsou farmaceuticky ekvivalentní a jestliže jejich biologická dostupnost je po podání stejné dávky natolik podobná, že lze předpokládat stejnou účinnost i bezpečnost přípravku“

- Platí zásada chemické totožnosti účinného agens v originálním a generickém přípravku a stejná léková forma u generického a originálního přípravku. -

Podklady pro registraci „generika“:

a) detailní farmaceutická a analytická dokumentace, chemická a technologická ekvivalence

b) průkaz klinické podobnosti („bioekvivalence“) mezi „generikem“ a přípravkem originálním (referenčním)

- porovnání farmakokinetických parametrů (standardně AUC, c-max při p.o. podání v rozmezí 80–125 % - tzn. difference v parametrech biologické dostupnosti účinné látky)

Co kdo od nového léčiva očekává

- **Pacienti** - aby jim léčiva pomáhala zlepšit kvalitu života, tj. vyléčila onemocnění, ev. odstranila symptomy, prodloužila dobu života, zmírnila bolesti atd., měla minimum nežádoucích vedlejších účinků + aby byla také levná a/nebo hrazená pojišťovnamí a aby jejich podání bylo snadné a komfortní
- **Lékaři** - jako pacienti, ale požadují i minimum kontraindikací a lékových interakcí
- **Lékárníci a distributoři léčiv** požadují reprodukovatelnou kvalitu a co největší stabilitu, běžné skladování, fungující dodavatelský řetězec bez výpadků + zisk
- **Pojišťovny** – aby finanční zátěž spojená s podáním léčiva byla co nejnižší
- **Farmaceutické firmy** - široké uplatnění léčiva (rozsáhlé indikace, využitelnost u co nejvíce onemocnění, minimální konkurence), co nejdelší patentovou ochranu, nízkou nákladovost a vysokou ziskovost výroby + příznivý obraz firmy u veřejnosti

Děkuji za pozornost

Informace o dušení vlastnictví

- Tento materiál je autorským dílem vytvořeným zaměstnanci Masarykovy univerzity.
- Studenti kurzu/předmětu mají právo pořídit si kopii materiálu pro potřeby vlastního studia.
- Jakékoliv další šíření prezentace nebo její části bez svolení Masarykovy univerzity je v rozporu se zákonem.

Copyright notice

- This material is copyrighted work created by employees of Masaryk university.
- Students are allowed to make copies for learning purposes only.
- Any unauthorised reproduction or distribution of this material or its part is against the law