

Vývoj léčiva

FarmPres06

Klinické zkoušení

Fáze klinického zkoušení

Povolování (registrace) léčiv

Poregistrační sledování

Patentová ochrana léčiv (FarmPres6-Pat)

Vyhledávání patentových informací

Zdroje informací o léčivech (FarmPres06-Info)

Biologické zkoušení léčiv

Nová léčiva (NCE - nové chemické entity)

účinná a bezpečná – velký rozsah zkoušení

Generika

bioekvivalentní a bezpečná

Ověření účinnosti a bezpečnosti

preklinické („neklinické“) zkoušky

klinické zkoušky

fáze I

fáze II

fáze III

poregistrační sledování (surveillance, fáze IV)

Evropské směrnice týkající se zkoušek

- **Directive 2001/83/EC, as amended.**
- Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals EMEA/CHMP/ICH/646107/2008 (ICH S9)
- Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins CHMP/EWP/89249/2004
- Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Patients with Impaired Hepatic Function - CPMP/EWP/2339/02
- Guideline on the investigation of drug interactions, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1
- Points to Consider on Adjustment for Baseline Covariates - CPMP/EWP/2863/99
- Points to Consider on Multiplicity Issues in Clinical Trials - CPMP/EWP/908/99
- Guideline on the choice of non-inferiority margin - CPMP/EWP/2158/99
- Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants EMA/CHMP/SAWP/72894/2008 Rev.1
- Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection EMA/CHMP446337/2011
- Reflection paper on pharmacogenomics in oncology EMEA/CHMP/PGxWP/128435/2006.
- Guideline on clinical trials in small populations-CPMP/EWP/83561/2005
- Choice of Control Group in Clinical Trials CHMP/ICH/364/96 (ICH E10)
- Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents - CPMP/EWP/1119/98
- Note for guidance on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports - CPMP/ICH/287/95 (ICH E2B)
- Points to consider on application with 1. Meta-analyses 2. One pivotal study - CPMP/EWP/2330/99
- Reflection paper on methodological issues in confirmatory trials planned with an adaptive design – CHMP/EWP/2459/02

Klinické zkoušení

Výsledek preklinických zkoušek → zpřesnění indikace
→ způsob podání léčiva
→ základní návrh dávky

Po úspěšných preklinických zkouškách následuje žádost o první podání člověku (o povolení klinického hodnocení)

Dokumentace:

Souhrn informací pro zkoušejícího (údaje o fyzikálních, chemických a farmakokinetických vlastnostech léčiva, výsledky preklinických zkoušek, pokyny pro zkoušející)

Plán a způsoby zkoušení

Způsob hodnocení (cílové parametry)

Dokumentace výsledků

Finanční zajištění

Nábor subjektů

Informovaný souhlas účastníků zkoušek

Dokumenty o pojištění účastníků

Vyjádření etické komise

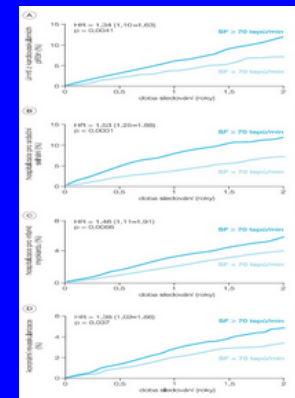


Klinické zkoušení

Zásady zkoušení - správná klinická praxe

Způsoby provedení zkoušek

- proti placebo (přípravek bez účinné látky)
- proti nejlepší dostupné terapii
- **jednoduše zaslepená zkouška**
pacient neví zda dostává léčivo nebo placebo
- **dvojitě zaslepená zkouška**
co pacient dostává neví ani lékař
- **zkřížená zkouška**
podávání léku a placebo se v určitých intervalech střídá
- **zařazení pacientů do skupin:**
náhodně (randomizace), do „kohort“ (podle věku, pohlaví, jiného onemocnění atd.)
- **multicentrická studie**
- **sponzor zkoušení, monitor (dohled) nad zkouškou**



Hlášení závažných nežádoucích příhod

- **výskyt závažných vedlejších účinků → ukončení zkoušení**

Etapy (fáze) klinického zkoušení

- Fáze I**
- bezpečnost léčiva (zlomek max. tolerované dávky)
 - zvyšování dávky (dose escalation study)
 - několik desítek (zdravých) dobrovolníků, ~ 1 rok



- Fáze II**
- terapeutická hodnota léčiva
 - poměr přínosů a rizik
 - farmakokinetika



- Fáze III**
- terapeutická hodnota léčiva za podmínek blízkých praktickému využití
 - stovky až tisíce dobrovolníků - pacientů, ~ 3 roky
 - multicentrické, dvojité zaslepené studie



Souhrnná zpráva po každé etapě klinických zkoušek
– rozhodování o pokračování nebo ukončení zkoušení

- Fáze IV** - poregistrační (postmarketingové) sledování (farmakovigilance), min. 5 let



Speciální případy klinických zkoušek

Generika - pouze zkoušky bioekvivalence

standardní biologické zkoušení se nahrazuje odkazem výsledky zkoušek běžně používaného („referenčního“) přípravku se stejnou účinnou látkou

„Biogenerika“ - „bionapodobeniny“ (biosimilars)

úplná shoda chemických, fyzikálních a biologických vlastností biopolymerů je nepravděpodobná ⇒ je proto požadován určitý rozsah klinických zkoušek

Rozšíření indikace

některé zkoušky není třeba opakovat

Léčiva pro vzácná onemocnění (orphan drugs)

jde o léčiva určená pro terapii onemocnění postihující méně než 0,05% populace (EU), resp. méně než 200 tis. obyvatel (USA)

registrace již po fázi II

podpora výrobců – monopol i bez patentové ochrany : USA 7 let, EU 10 let

Homeopatika, „potravinové doplňky“

prokazuje se pouze bezpečnost, nikoliv účinnost (FDA ale nyní požadavky na potravinové doplňky zpřísňuje)

Význam postmarketingového sledování

Cíl: Eliminace chybné preskripce

častou příčinou medicínských chyb jsou vedlejší účinky léčiva

- **Zjišťují se vedlejší účinky léku u specifických skupin pacientů, které ze statistických důvodů nemusely být odhaleny při klinických zkouškách**

výskyt určité poruchy u 1% populace - pro spolehlivé zjištění účinku na tuto skupinu by bylo třeba provádět zkoušky na souboru 1800 pacientů; u 0,1% u 18.000 pacientů (pro ilustraci: výskyt vrozené srdeční vady – u cca 1% populace, rozštěpu patra u 0,14%)

- **Zjišťuje se, zda nedochází k nežádoucím lékovým interakcím**
pacienti s více chorobami mohou užívat léčiva ovlivňující metabolizující enzymy
- **Zjišťují se potravinové a další interakce**
- **Zjišťují se důsledky nedodržování předepsaného léčebného režimu**

Opatření při zjištění závažných problémů:

rozšířené varování před vedlejšími účinky, v krajním případě i stažení léčiva z trhu (cerivastatin - rhabdomyóza, rofecoxib, valdecoxib – poruchy činnosti srdce)

Povolování (registrace) léčiv

Žádost o registraci

- musí obsahovat předepsané podklady
- musí být dodrženy standardy elektronického podání
- postup registrace je předepsaný zákony a předpisy
- musí být předem uhrazeny předepsané poplatky



Registraci provádí a registrační výměry vydává

- v ČR: SÚKL
- v EU: EMA (dříve EMEA)
 - registrace národní cestou v jednotlivých členských státech
 - registrace decentralizovanou procedurou
 - registrace v referenčním státě + procedura vzájemného uznání registrací
 - registrace centralizovanou procedurou
 - povinně: „biologická“ léčiva, léčiva pro určité nemoci (nádorová onemocnění, AIDS, diabetes, neurodegenerativní onemocnění, vzácná onemocnění)



- v USA: FDA



Žádost o registraci nového léčiva

Podává se po fázi III (výjimečně po fázi II)

Žádosti mají 4 části:

1. Souhrnná úvodní část („administrativní údaje“)

- informace pro lékaře (souhrn údajů o přípravku - SPC = Summary of Product Characteristics)
- informace pro pacienta (návrh příbalového letáku)
- návrh štítku

2. Chemická, farmaceutická a biologická dokumentace

- složení, výroba, DMF substance, analytické a kontrolní metody
- stabilita
- biologická dostupnost resp. bioekvivalence
- posouzení rizikovosti léku pro životní prostředí

3. Farmakologicko-toxikologická dokumentace

- výsledky preklinických studií
- farmakokinetika u člověka

4. Klinická dokumentace – výsledky klinického zkoušení

Posouzení žádosti – tým odborníků

Úhrada poplatků – ČR: 250/350 tis. Kč; EU (EMA): 251.500 tis. €

Posouzení žádosti o registraci

Standardní posouzení nového léčiva

- **Doba posuzování: asi 30 měsíců**
- **Otázky, které posuzovatelé musí zodpovědět:**
 - poskytují výsledky dostatečný průkaz účinnosti?
 - ukazují výsledky, že léčivo bude při navrženém použití bezpečné?

Možnosti zrychlení procesu posuzování

- **FDA: 4 různé kategorie kandidátů pro zrychlené posouzení**
Fast Track, Accelerated Approval, Breakthrough Therapy, Priority Review
- **I při zrychleném posuzování musí být splněny všechny standardy FDA**
- **Zrychlené posouzení možné jen pro určité skupiny léčiv**
léky pro onkologii, léčbu HIV, léky „sirotci“ (= léky pro vzácná onemocnění)
 - po fázi 2 – předběžné schválení
 - pokračující zkoušky mají potvrdit účinnost a bezpečnost nového léčiva – podmínka řádného a definitivního schválení
 - při nesplnění požadavků na účinnost a bezpečnost může být registrace (povolení prodeje) po určité době zrušena
- **EMA: zatím spíše návrhy, kritika návrhů z Německa**

Registrační dokumentace - generika

Žádost o registraci - „registrace s odkazem“

První a druhá část registrační dokumentace podobná jako u NCE

Třetí a čtvrtá část může být nahrazena výsledky zkoušek potvrzujících „zásadní podobnost“ generika s originálním léčivem (bioekvivalenci) a odkazy na údaje o původním léčivu

Doba ochrany farmaceutických dat

starý zákon ČR o léčivech (č. 79/1997 Sb.): 6 let

legislativa EU/zákon 378/2007 Sb.: 8 + 2 + 1 let

Registrační poplatky nižší než u nového léčiva:

ČR - SÚKL: 200 tis. Kč, EMA: 97.600 €

Změny v registrační dokumentaci

Žádost o změnu - změna musí být povolena!

- za změny se platí!!!



malé změny – administrativní údaje

zpřísnění specifikace, změna velikosti šarže, zařízení, místa výroby, velikosti balení, tvaru a velikosti tablet atd.

velké změny – 70 tis. Kč/75.500 €

změna výrobního postupu, složení, specifikace a postupů kontroly

změna primárního obalu

prodloužení expirace, změna způsobu skladování

povolení volného prodeje (přípravek OTC = Over-the-Counter)

Rozšíření registrace

nová indikace

změna lékové formy, způsobu podání, „síly“, doby uvolňování léčiva

poplatek: 100 tis. Kč

Prodlužování registrace

každých 5 let, poplatek: 150 tis. Kč/12.500 €