

5. Fáze vývoje nového léčiva (1)

Vyhledávací výzkum (*Drug Discovery*) :

- Identifikace cíle (*Target Identification*)
 - **High throughput screening** (v případě chemických knihoven)
Cílem je nalezení biologické aktivity (v podstatě jakékoliv) → **hit**
 - **Hit-to-lead chemistry**
Extenzivní modifikace struktury vybraných **hitů** (např. s využitím metod QSAR).
Cílem je nalezení vůdčí struktury (**lead**).
Podrobné biochemické testování *in vitro* subcelulární úroveň
 tkáňové preparáty
 orgány
U nadějných látek studie *in vivo*: základní farmakologické vlastnosti (farmakokinetika, metabolismus).
- Výsledkem je nalezení několika (cca 10 – 15) potenciálních léčiv (*drug candidates*).**
- Tato fáze trvá obvykle 2 – 10 let. **75 % zahájených projektů bývá zastaveno do 2 let !**
 - V této fázi bývá syntetizováno 5 – 10 tisíc nových sloučenin.

5. Fáze vývoje nového léčiva (2)

Vývoj léčiva (*Drug Development*)

Preklinické testy :

Provádějí se na zvířatech. Jejich výsledkem jsou následující údaje o potenciálním léčivu:

- akutní toxicita (letální dávka při jednorázovém podání),
- subakutní toxicita (účinek opakovaných dávek léčiva),
- účinek na reprodukční funkce včetně zjištění teratogenity,
- údaje o kancerogenitě
- údaje o mutagenitě
- mechanismus toxického účinku.

Většina preklinických testů se provádí *in vivo*. Jejich provedení včetně analýzy výsledků vyžaduje několik let a jejich cena se pohybuje řádově v desítkách milionů dolarů.

Preklinickými testy úspěšně pojde okolo 50 % sloučenin.

Fáze I klinických testů :

Provádí se na lidech – zdravých dobrovolnících na specializovaných pracovištích.

Cílem je zjistit, zda neexistují významné odchylky od účinků zjištěných v preklinických testech (důsledek druhové specifity účinku).

Otevřené studie – lékař i účastník testu vědí, jaká látka je podávána.

K zahájení fáze I klinických testů musí vydat souhlas příslušný státní regulační orgán

(USA: FDA, Česká republika: SÚKL)

5. Fáze vývoje nového léčiva (3)

Fáze II klinických testů :

- Provádí se na omezeném počtu dobrovolníků (obvykle 100 – 200 osob) trpících chorobou, k jejímuž léčení je léčivo určeno.
- Provádí se opět pouze na specializovaných pracovištích.
- **Jednoduché slepé studie** - účinky látky se srovnávají s **placebem** nebo s účinky známého staršího léčiva; pacient neví, kterou z výše uvedených látek dostal, ví to však ošetřující lékař.

K zahájení fáze II klinických testů musí vydat souhlas příslušný státní regulační orgán.

Fáze III klinických testů :

- Provádí se stovkami až tisíci pacientů za podmínek blížících se běžné klinické praxi.
- Provádí se opět pouze na specializovaných pracovištích.
- **Dvojitě slepé studie** - účinky látky se srovnávají s **placebem** nebo s účinky známého staršího léčiva; ani pacient ani ošetřující lékař neví, která z látek byla aplikována.
- **Zkřížené uspořádání klinických testů** střídavé podávání nového léčiva, placebo a známého léčiva několika skupinám pacientů v určitých časových intervalech podle předem stanoveného plánu.

Tato fáze klinických testů bývá nejdelší, nejnáročnější na korektní zpracování získaných experimentálních dat a také nejnákladnější.

Cílem této fáze testů je vyloučit efekt placebo a podchytit vliv případné variability.

K zahájení fáze III klinických testů musí vydat souhlas příslušný státní regulační orgán.

5. Fáze vývoje nového léčiva (4)

***Microdosing* (fáze 0 klinických testů) :**

Přístup, který se začal používat v posledních letech. Poskytuje cenné informace o farmakokinetice potenciálního léčiva. Tím usnadňuje např. volbu dávkování látky pro fázi I klinických testů.

Princip:

- podá se max. 1 % předpokládané terapeutické dávky
- látka je značena ^{14}C , což usnadňuje její monitorování po podání

5. Fáze vývoje nového léčiva (5)

Uvedení na trh

Po úspěšném ukončení fáze III požádá výrobce příslušný státní regulační orgán o udělení **rozhodnutí o registraci**. V případě kladného rozhodnutí může být léčivo uvedeno na trh.

Nutná podmínka pro udělení rozhodnutí o registraci:

Zajištění **postmarketingového monitorování (postmarketing surveillance, pharmacovigilance)**, označované často jako **fáze IV klinického hodnocení**.

Výrobce musí zajistit monitorování v terénu a zachycení všech případných vedlejších účinků, které by mohly souviset s používáním nového léčiva. Na základě výsledků postmarketingového monitorování lze:

- rozšířit indikace
- zúžit indikace či rozšířit kontraindikace
- stáhnout léčivo z trhu (příklady z posledních let:
 - r. 2001 cerivastatin (LIPOBAY),
 - r. 2004 rofecoxib (VIOXX), valdecoxib (BEXTRA), celecoxib (CELEBREX)