

VÝVOJ NOVÉHO LÉČIVA

„Správné praxe“

Správná výrobní praxe

SVP, GMP

- Je soubor pravidel která zajišťují, aby se výroba a kontrola léčiv uskutečňovaly v souladu s požadavky na jejich jakost se zamýšleným použitím a s příslušnou dokumentací

Správné praxe

- Správná distribuční praxe (SDP)
- Správná laboratorní praxe (SLP, GLP)
 - Systém zabezpečení jakosti pro neklinické studie
- Správná lékárenská praxe
 - Systém pravidel pro přípravu, uchovávání a výdej léčiv s požadavky na jejich jakost bezpečnost, účinnost a informovanost pacientů a s příslušnou dokumentací
- Správná klinická praxe (SKP, GCP)

Správná klinická praxe

- Standard KH zajišťuje
- věrohodnost
- přesnost
- práva a integritu subjektů hodnocení
- důvěrnost údajů



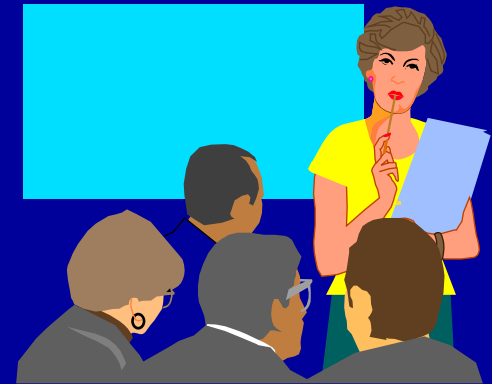
Správná klinická praxe

Není správný léčebný postup

- Je správné provádění klinického hodnocení
- je správné provádění klinického výzkumu
- Měla by být správná organizace klinické práce

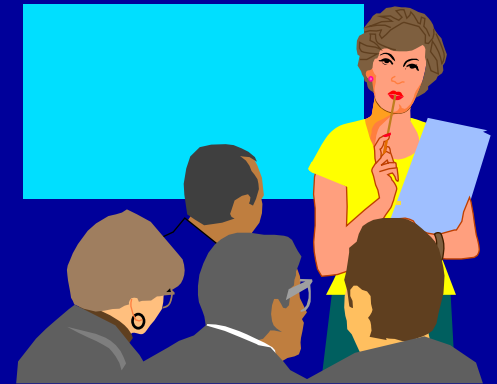
Zásady správné klinické praxe I

- Soulad s etickými a právními předpisy
- zvážit prospěch proti riziku
- zajistit práva subjektů
- informace o přípravku
- soulad KH s protokolem studie
- kvalifikace zkoušejících



Zásady správné klinické praxe II

- Informovaný souhlas
- standardní postupy
- záznamy
- důvěrnost
- skladování léčiv
- kontrola jakosti



Vývoj nového léčiva

Vyhledávání nových léiv



Přírodní
látky

desítky tisíc
v průběhu desetiletí



Tradiční
chemie

stovky tisíc
v průběhu desetiletí



Combinatorická
Chemie

milliony za
rok

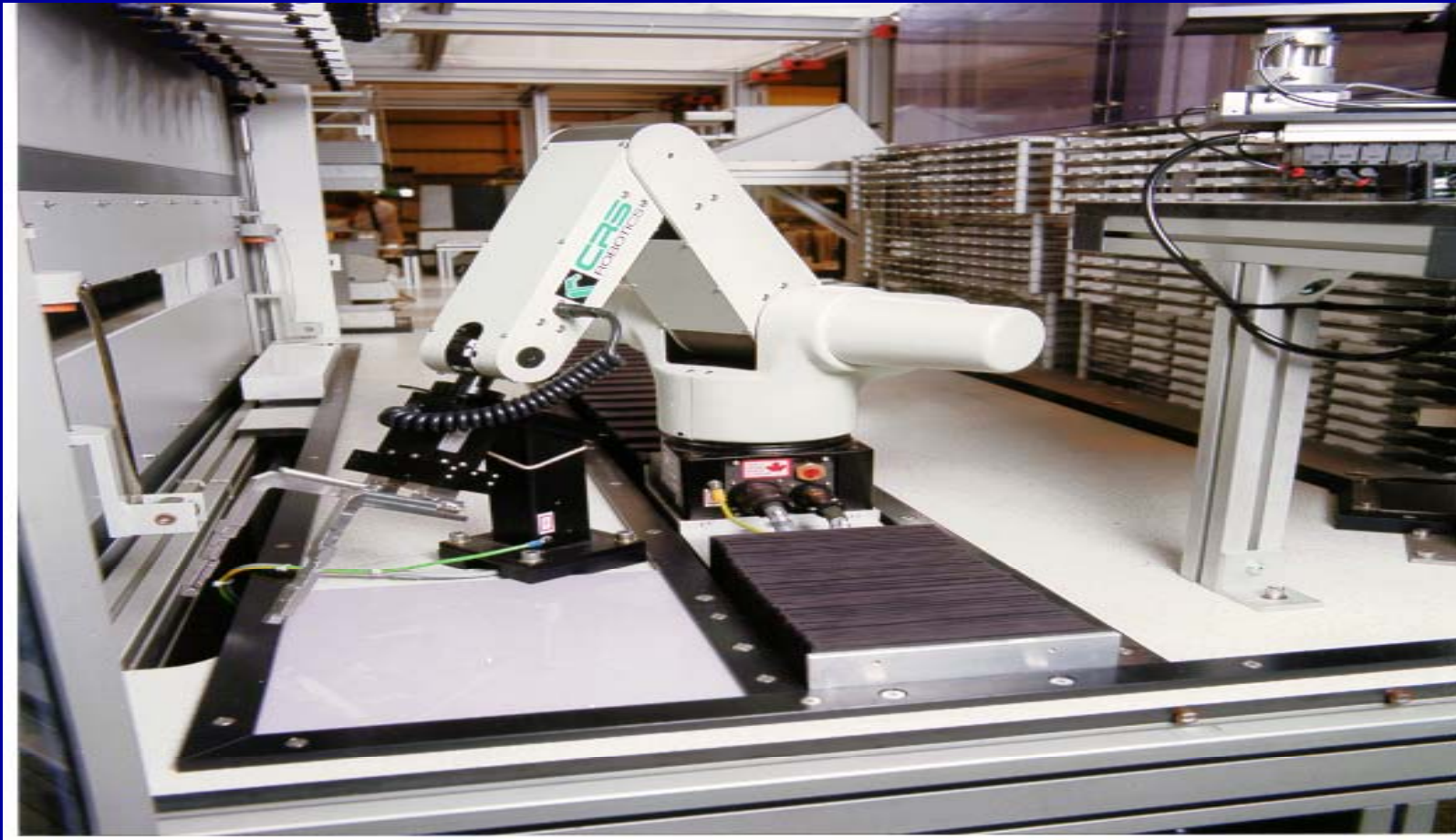
Hledání jehly v kupce sena

- $MV < 750$
- 10^{180} možných sloučenin
- 10^7 sloučenin které jsou známe
- 10^6 sloučenin v databázích
- 10^4 sloučenin s prokázanou farmakologickou aktivitou
- 10^3 vyráběných léčiv
- 10^2 “ziskových léčiv”

Orientační testování „screening“

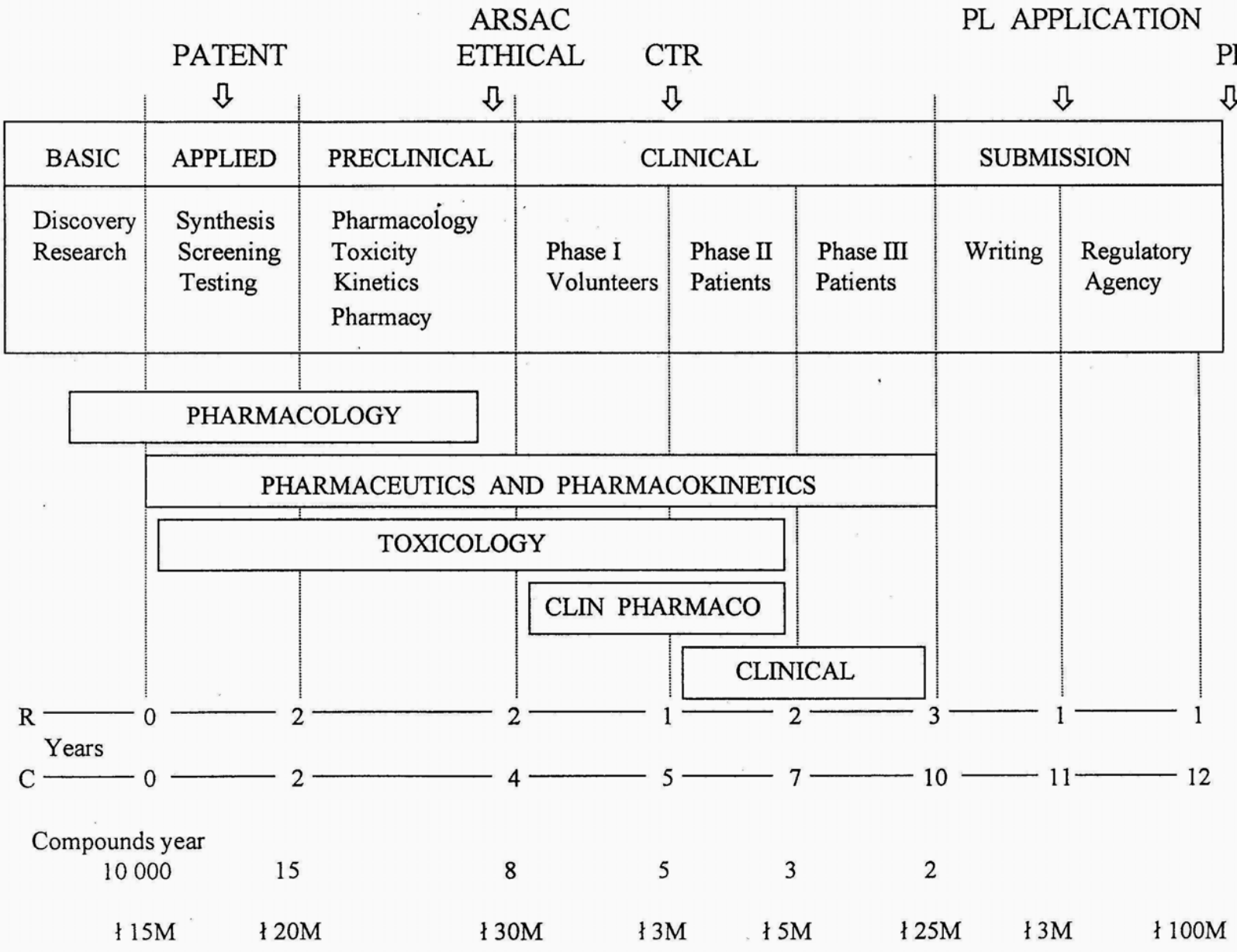
- Základní baterie testů které stanoví vlastnosti nové molekuly
- V současné době
 - Enzymatické systémy
 - Isolované receptory
 - Isolované umělé membrány
- Dříve
 - Isolované orgány
 - Isolované buňky

Vysoce výkonný screeningový robot



Discovery and Development of a New Medicine

- Regulations
- Phase
- Studies
- Time
- Success
- Cost



Fyzikálně chemické vlastnosti potenciálního léčiva

- Vzhled, barva, zápach
- Teplotní stabilita
- Stabilita v pevné fázi (účinek světla a tepla)
- Rozpustnost ve vodě, vliv pH
- Hygroskopické vlastnosti
- pKa
- Polymorfismus v pevné fázi
- Velikost krystalů, částic, jejich tvar
- Rozpustnost v širokém spektru rozpouštědel
- účinek pH, disociace
- Charakteristiky disoluce
- Kompatibilita s pomocnými látkami a obalovým materiálem

Farmaceutické vlastnosti

- **‘Možnost dalšího vývoje’**
 - ↳ **Dobrá biologická dostupnost a nízká variabilita absorpce**
 - ↳ **Ekonomika výroby**
 - ↳ **Možnost velkovýroby**
 - ↳ **Stabilita v různých podmínkách**

Příprava lékové formy „černá práce“

- Absorpce, zlepšení biologické dostupnosti
- Zlepšení stability (in vitro a in vivo)
- Úprava chuti a zápachu
- Omezení dráždivosti
- Úprava fyzikálně chemických vlastností

**Příprava výsledné lékové formy s
odpovídajícími charakteristikami**

PREKLINICKÁ FÁZE

animální výzkum

Cílem preklinických studií je určit farmakokinetický a farmakologický profil nové látky

- ✦ farmakodynamika**
- ✦ farmakokinetika**
- ✦ toxikologie**

První preklinické testy

- Orientační toxicita
 - Jak je sloučenina stabilní?
 - Jednorázová toxicita u krys
 - Akutní toxicita orientační u jiných zvířat
 - Buněčné mutagenní testy

- Chemický vývoj
 - Výroba z miligramů na kilogramy
 - Zjednodušení syntetické cesty – rychlejší, jednodušší, levnější
 - Odhad výrobních nákladů
 - Výzkum vlastností solí, esterů, isomerů

PREKLINICKÁ FÁZE

FARMAKODYNAMIKA

- ✧ mechanismus účinku
- ✧ reakce na dávku a na koncentraci látky
- ✧ systémová farmakologie včetně účinku na klíčové orgány a fyziologické odpovědi
- ✧ potenciální způsoby aplikace/ lékové formy

PREKLINICKÁ FÁZE

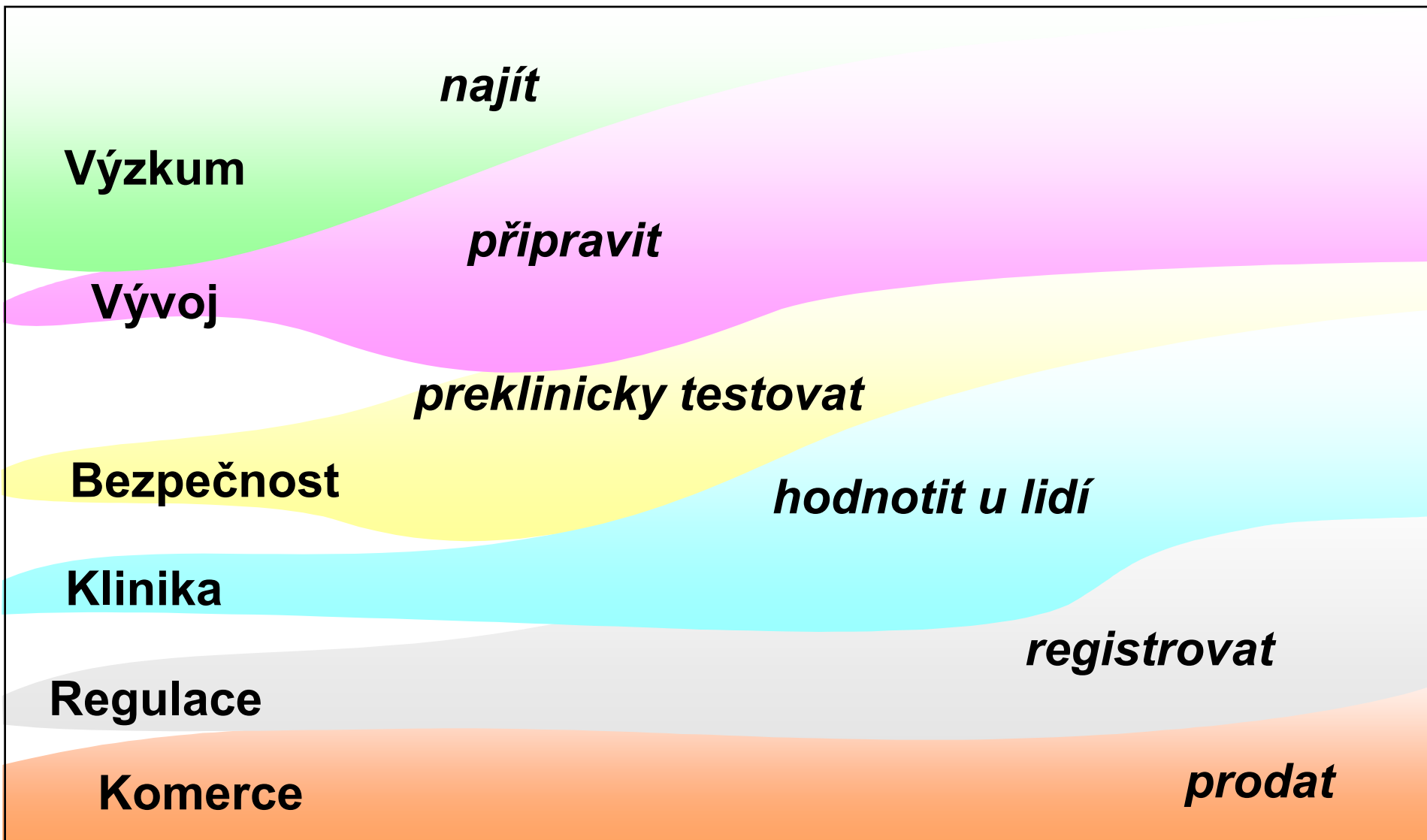
FARMAKOKINETIKA

- ✦ **absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece**

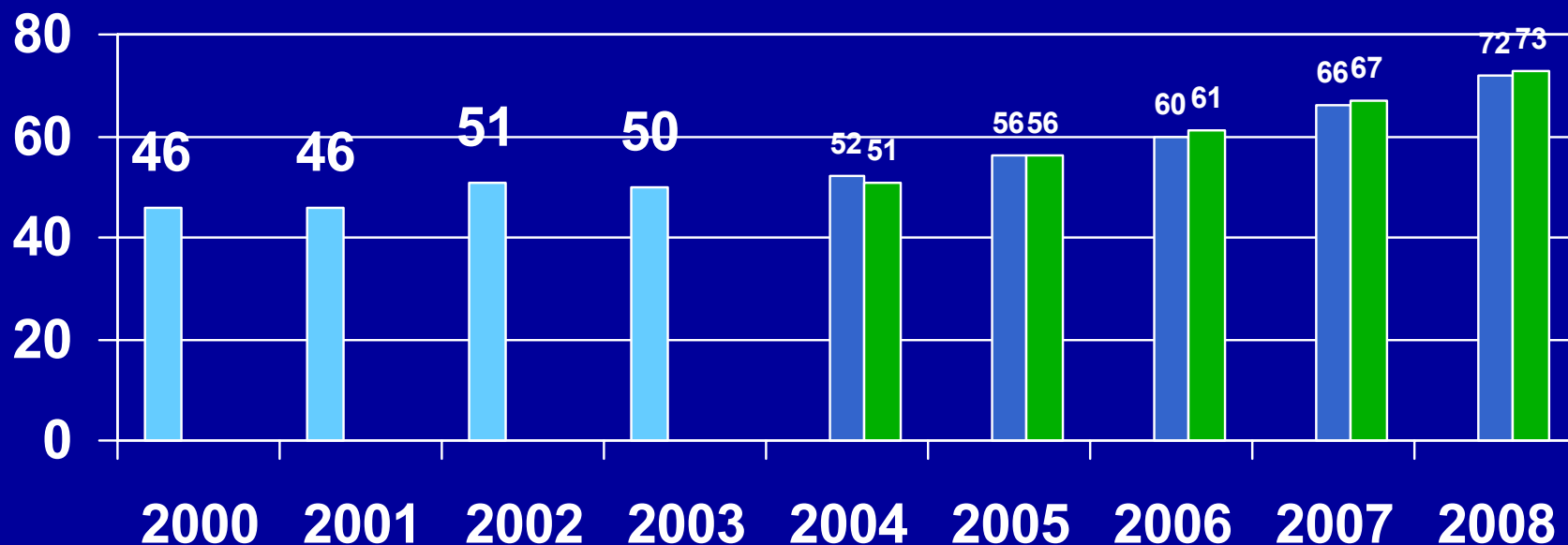
TOXIKOLOGIE

- ✦ **akutní, subchronická a chronická toxicita, základní testy mutagenity, teratogenita (při podání ženám)**

Vývoj léčiva



Předpověď počtu nově zavedených léčiv v Evropě



■ Aktuální

■ Předpověď založená na pravděpodobnosti změny z let 2002-2003

■ Předpověď založená na průměrné pravděpodobnosti změny z roku 1999

Zdroj: výpočet CRA založený na údajích IMS R&D.

BIOTECHNOLOGIE

- od 1970 – ROZVOJ BIOTECH.
PRŮMYSLU
- 21. stol – ZÁKLAD PRO NOVOU
EKONOMIKU
- USA: 342 státních a 1115 privátních
biotechnologických společností

BIOTECHNOLOGIE

- Více než 130 biotech. léků a vakcín
- 350 biotech. léků a vakcín
 - klinické zkoušení
 - Ve vztahu k 200 nemocem
 - Ca, Alzheimerova choroba, kardiovaskulární choroby, diabetes, roztroušená skleróza, AIDS, artritida

BIOTECHNOLOGIE

- **Prognóza: v dalších 10 – 15 letech**
 - **Více než polovina nových aktivních substancí**
(na základě biotechnologické produkce)

ORPHAN DRUGS

Léky pro vzácná onemocnění

- Frekvence onemocnění 500 na 1 milion
- Nárůst, nezbytnost
- **Problémy: distribuce, cen a úhrad**
 - Aktuální problém v EU
 - **Ceny nových „orphan“**
 - návrh až **18 000 000 Kč** pro pacienta na rok

Problém výzkumu a uvádění nových druhů léků

- **Klinické hodnocení léků**
- **Náklady na vývoj nových léků rostou**
- **Počet nových molekul klesá**
 - r. 1997 – 200 mil USD – 52 nových léků
 - r. 2003 – 750 mil USD – 30 nových léků
 - r. 2006 – 1 300 mil USD – 25 nových léků

KLINICKÁ FÁZE

- ✧ fáze I - IV
- ✧ popisná koncepce klinické fáze vývoje, nikoli soubor požadavků

Klinické hodnocení (KH)

- Všechna klinická hodnocení podléhají
 - Povolené Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)
 - Souhlasu příslušné Etické komise
- SÚKL i Etické komise
 - Sledují a kontrolují průběh, provádí audit
 - Hodnotí výsledky KH
- Podmínky KH upravuje vyhláška MZ z r 2000

Klinické studie

klinické hodnocení, klinické zkoušení

- **Kontrolované klinické studie**
 - **Kontrolní skupina (skupiny)**
 - Účinné léčivo „standardní“
 - Placebo
 - **Zaslepené x otevřené studie**
- **Kohortové studie**
 - **Sledovací**
 - **Nejsou plně srovnatelné skupiny**
- **Kontrolované kasuistické studie**
- **Sekvenční studie**

Klinické studie

Zásady

- **Odstranění „bias“ – předpojatosti**
 - Placebový účinek x Nocebový účinek
 - Účinky na CNS (20 – 30 % populace)
objektivní a měřitelný účinek
- **Placebo – etické problémy**
 - Prázdné léčivo
 - Vzhled naprosto shodný se srovnávaným

Kontrolované klinické studie

- Skupiny musí být ve všech směrech srovnatelné
 - Počty, pohlaví, věk, tíže onemocnění
 - Náhodný výběr – randomizace
- Zaslepení studií
 - Jednoduše slepá
 - Dvojitě slepá

Klinické studie

Zásady

Uspořádání studie

- Průběžné x zkřížené
- Větvené

Typ studie

- Kontrolovaná ,randomisovaná, dvojitě slepá,
- Prospektivní plán KS včetně cílů a statistického vyhodnocení

Klinické studie

- Intervenční
 - Plán prikazuje jasnou léčbu
 - Přesné termíny vyšetření
 - Rozsah laboratorních vyšetření
 - Výběr pacientů – omezení
- Neintervenční
 - Není ovlivněna léčby ani její sledování
 - Prospektivní
 - Retrospektivní

klinické hodnocení FÁZE I

- ✧ první podání látky lidským subjektům
- ✧ nemají terapeutický cíl
- ✧ obvykle se týkají humánní farmakologie
- ✧ subjekty jsou dobrovolníci nebo pacienti
- ✧ Otevřené nekontrolované studie

1. fáze klinického hodnocení

= první podání léku člověku (obvykle zdravý dobrovolník v neterapeutickém výzkumu)

Cíl :

- zjištění snášenlivosti ve farmakodynamicky účinném rozsahu dávkování
- stanovení základních farmakokinetických parametrů u člověka
- navržení předběžného dávkového schématu pro další fáze KH

klinické hodnocení FÁZE I

- ✧ **různé uspořádání - otevřené, srovnávací ale i zaslepené a randomizované, paralelní i zkřížené**
- ✧ **obvykle krátkodobé**
- ✧ **malý počet zařazených subjektů**
- ✧ **flexibilita protokolu**

klinické hodnocení FÁZE I

CÍLE

- ✧ **tolerance - dávkovací rozmezí, typ nežádoucích účinků**
- ✧ **farmakodynamika - vztah dávka/odpověď**

klinické hodnocení FÁZE I

✧ farmakokinetika

**absorpce, distribuce, metabolismus,
exkrece,**

clearance

možná akumulace

biologický poločas

biologická dostupnost

klinické hodnocení FÁZE II

- ✧ **první/průzkumové léčebné podání léčiva**
- ✧ **obvykle krátkodobé**
- ✧ **malý počet pacientů (desítky až stovky)**
- ✧ **různé uspořádání**
- ✧ **úzká kritéria / homogenní soubor**
- ✧ **pečlivé sledování**

klinické hodnocení FÁZE II

CÍLE

- ✧ **dávka/dávky a dávkovací režim pro
III. fázi, odpověď na dávku**
- ✧ **cílová populace, dávkování při
souběžné léčbě...**

klinické hodnocení FÁZE III

- ✧ **studie potvrzující účinnost/bezpečnost léčiva na populaci podobné populaci cílové**
- ✧ **velký počet pacientů (stovky až tisíce)**
- ✧ **populace studie blíží se cílové populaci**
- ✧ **multicentrické**

klinické hodnocení FÁZE III

- ✧ **různé uspořádání, ale obvykle**
 - ✧ **srovnávací s placebem nebo aktivním konkurenčním léčivem**
 - ✧ **dvojitě slepé**
 - ✧ **paralelní, sekvenční**

klinické hodnocení FÁZE III

CÍLE

- ✧ adekvátní základ pro registraci (potvrdit účinek na široké populaci, v různých stadiích onemocnění, stanovit profil bezpečnosti)**
- ✧ doplnit všechny informace pro oficiální instrukci pro použití**

REGISTRACE

Kvalita

Účinnost

Bezpečnost
(risk/benefit)

klinické hodnocení FÁZE IV

- ✧ **hodnocení léčiva v podmínkách běžné lékařské praxe**
- ✧ **po registraci léčivého přípravku ve schválené indikaci**
- ✧ **takové, které nebyly nutné pro registraci, ale jsou důležité pro optimalizaci použití**

klinické hodnocení FÁZE IV

- ✧ **jakékoli uspořádání, ale musí mít validní vědecký cíl – obvykle neintervenční**
- ✧ **často otevřené**
- ✧ **minimum „omezujících“ vstupních kritérií**
- ✧ **krátký protokol, krátké záznamové listy**
- ✧ **zkoušející - prakticky orientovaní**

klinické hodnocení FÁZE IV

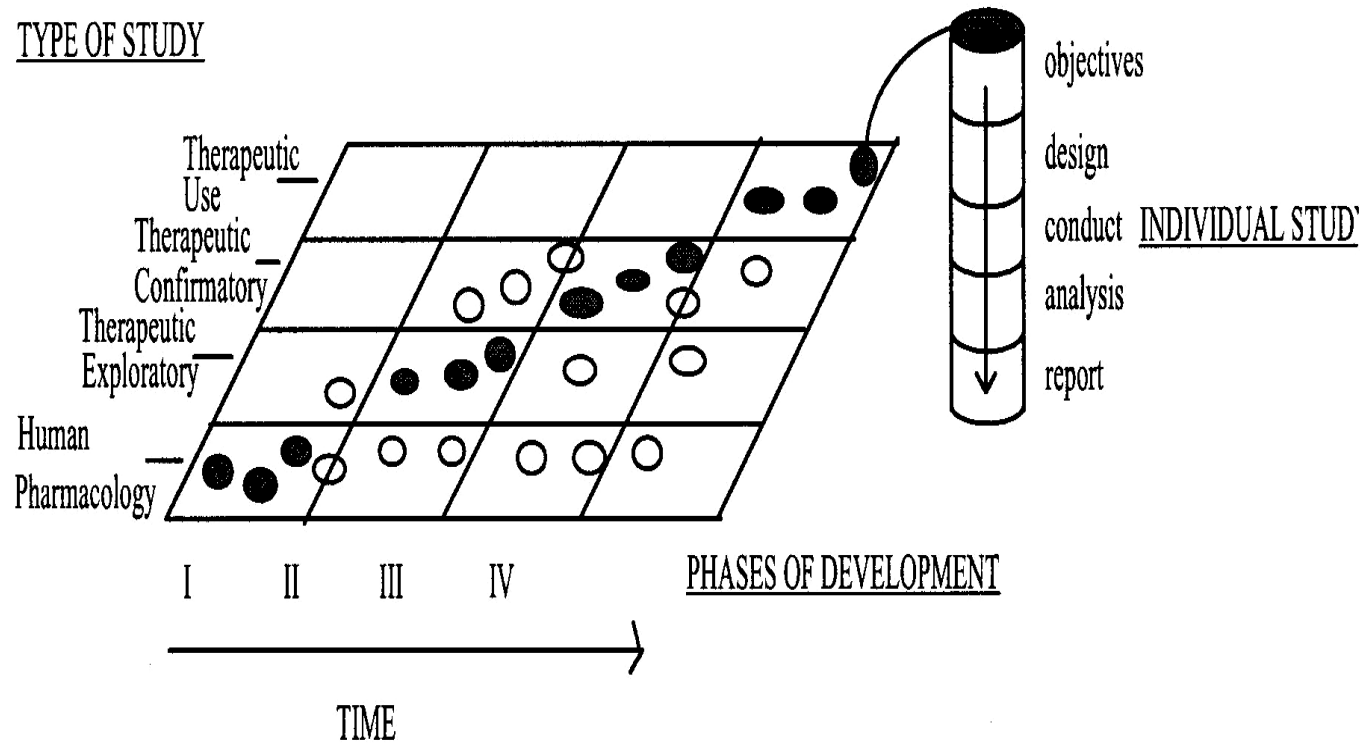
CÍLE

- ✧ **srovnání s jinými léčivy**
- ✧ **lékové/potravinové interakce**
- ✧ **„cost /benefit“**
- ✧ **použití v kombinaci s jinými léčivy**
- ✧ **profil bezpečnosti**
- ✧ **kvalita života**
- ✧ **otázky vzniklé během fáze I - III**

TYPY KLINICKÝCH HODNOCENÍ

- ✧ **Lidská farmakologie**
 - ✧ Human Pharmacology
- ✧ **Terapeutická vyhledávací**
 - ✧ Therapeutic Exploratory
- ✧ **Terapeutická potvrzující**
 - ✧ Therapeutic Confirmatory
- ✧ **Bežně terapeutické používání**
 - ✧ Therapeutic Use

korelace mezi typem studie a fází klinického vývoje



Lidská farmakologie

„HUMAN PHARMACOLOGY“

CÍLE

- ✧ zhodnocení tolerance
- ✧ definovat/popsat metabolismus látky a lékové interakce
- ✧ odhadnout aktivitu

PŘÍKLADY

- ✧ FK a FD studie jednotlivé a opakované dávky
- ✧ studie lékových interakcí
- ✧ bioekvivalenční studie

TERAPEUTICKÁ VYHLEDÁVACÍ

„THERAPEUTIC EXPLORATORY“

CÍLE

- ✧ vyzkoušet užití pro cílovou indikaci
- ✧ stanovit dávku pro další studie
- ✧ vytvořit bázi pro metodiku, cíle studií konfirmačních

PŘÍKLADY

- ✧ časné studie krátkého trvání na malé homogenní skupině subjektů
- ✧ studie odpovědi na dávku

TERAPEUTICKÁ POTVRZOVACÍ „THERAPEUTIC CONFIRMATORY“

CÍLE

- ✧ ukázat a potvrdit účinnost
- ✧ stanovit profil bezpečnosti
- ✧ vytvořit adekvátní základ pro registraci

PŘÍKLADY

- ✧ kontrolované srovnávací studie účinnosti
- ✧ studie bezpečnosti
- ✧ studie na speciálních skupinách subjektů

TERAPEUTICKÉ POUŽÍVÁNÍ

„THERAPEUTIC USE“

CÍLE

- ✧ ověřit a upřesnit vztah risk/ benefit v normální populaci a u zvláštních skupin, nebo za zvláštních podmínek
- ✧ identifikovat méně obvyklé nežádoucí účinky
- ✧ upřesnit dávkovací doporučení

PŘÍKLADY

- ✧ kohortové studie, epidemiologické studie
- ✧ studie mortality/morbidity
- ✧ farmakoeconomické studie

Etické problémy klinického hodnocení

ETICKÉ PRINCIPY BIOMEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU

- **Ohled na zúčastněné osoby**
 - respektování autonomie
 - ochrana osob se sníženou autonomií
(závislé, zranitelné osoby)
- **Prospěch**
 - Nihil nocere Risk /benefit
- **Spravedlnost**
 - zranitelné osoby

Co bylo špatné?

- Norimberg 1947
- Thalidomid 1961

Vývoj názorů

- 1947 Nuremberg**
- 1948 WHO Geneva**
- 1949 World Medical Association**
- 1964 Helsinki**

Deklarace světové lékařské asociace (1949)

**- Nesmí se provádět hodnocení u
člověka pokud :**

- je pravděpodobné poškození**
- pokud jde pouze o prospěch
společnosti**
- pokud jde pouze o vědecký zájem**

Hlavní etické zásady při klinickém hodnocení léků

**Respektování základních lidských práv
nemocného i lékaře**

Dodržování zásad Helsinské deklarace:

- **ohled na zúčastněné osoby a jejich osobní volbu**
- **prospěšnost, neškodlivost**
- **ochrana integrity účastníka studie**
- **riziko pro pokusnou osobu nesmí převažovat nad prospěchem pro jednotlivce i společnost**

Thalidomide 1961 (in America)

- US Drug Amendments Act 1962 (+1)
- US IND Regulations 1963 (+2)
- US General Accounting Office
 - Investigation 1971 (+10) Report 1976 (+15)
 - “Federal control of New Drug Testing is not adequately protecting human test subjects and the public”
- FDA Proposals on GCP 1977 (+16)
- FDA Proposals on IRB 1978 (+17)
 - institutional review board/independent ethics committee (IRB/IEC) (also known as ethical review board)

Thalidomid 1961 (in Europe)

- **EC Nařízení 1965 (+4)**
- **Skandinávská doporučení Guidelines**
- **Francouzská doporučení**
- **Základní doporučení pro provádění klinického hodnocení 1988 (+27)**
- **GCP 1990 (+29)**

Předpisy pro SKP (GCP) 1990

- USA**
- Evropa**
- Japonsko**

(Místní) Etická komise

- **nezávislá multidisciplinární komise, > 5 osob, kvórum**
- **uděluje souhlas s prováděním KH**
- **hodnotí odbornou způsobilost zkoušejících, vhodnost používaných zařízení, zvolených postupů, subjektů hodnocení**
- **vykonává dohled na průběhem KH z hlediska bezpečnosti a zachovávání práv subjektů hodnocení**

(Zák.č.79/97Sb.,§34; vyhl.č.230/99Sb.,§2,3)

Etická komise

- Hodnocení z hlediska
 - Vědeckého
 - Lékařského
 - Etického
- Složení (obvykle nejméně 5 členů) veřejně dostupné
 - Nejméně jeden bez zdravotnického vzdělání
 - Nejméně jeden není v pracovním poměru ke zřizovateli
- Mlčenlivost o všech skutečnostech KH
 - Včetně ochrany osobních údajů

Etická komise posuzuje

- **personální a technické vybavení**
- **morální a odbornou způsobilost**
- **benefit : risk**
- **uspořádání studie**
- **získávání pokusných osob**
- **přiměřenost a srozumitelnost informací**
- **získání a formu informovaného souhlasu**
- **opatření k odškodnění**
- **podmínky pro publikaci výsledků**
- **informaci pro praktického lékaře**

Etická komise

- Zřizuje zdravotnické zařízení, ale ve svém rozhodování musí být na zdravotnickém zařízení nezávislá
- vydává písemná rozhodnutí
- Vydává pracovní postupy kterými se musí řídit a musí je na požádání předat zkoušejícímu i organizátorovi (spozorovi)

INFORMOVANÝ SOUHLAS

- IS je dobrovolné vyjádření vůle subjektu hodnocení (pacienta), popř. zákonného zástupce zúčastnit se KH, které musí být učiněno po předchozím poučení (informaci)

Informovaný souhlas

= písemný souhlas s dobrovolnou účastí ve výzkumné studii

Dobrovolná účast na základě poučení :

- o účelu výzkumné studie,
- o přínosu studie a možném riziku,
- o způsobu jejího provedení (protokol),
- o důvěrnosti údajů,
- o alternativní léčbě,
- o možnosti kdykoli odmítnout další účast

INFORMOVANÝ SOUHLAS - VÝVOJ

- 1947 - Norimberský protokol
- 1964 - Helsinská deklarace
- 1966 - Mezinárodní úmluva o občanských a politických právech - Valné shromáždění OSN

„Nikdo nesmí být podroben mučení nebo krutému nelidskému či ponižujícímu zacházení nebo trestu. Nikdo nesmí být podroben zejména lékařskému nebo vědeckému experimentování bez svého dobrovolného souhlasu.“

- 1982 - Návrh směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské účastníky - WHO + CIOMS

POŽADAVKY NA INFORMACE

- Informaci o KH včetně jeho cílů
- Možný přínos KH pro subjekt hodnocení
- Předvídatelná rizika a možné obtíže
- Jiné možnosti léčby
- Zabezpečení důvěrnosti
- Práva a povinnosti subjektu
- Informaci o možnosti kdykoliv odstoupit

POŽADAVKY NA INFORMACE DLE CIOMS

- Kdo se může výzkumu účastnit
- Jak dlouho se bude subjekt KH účastnit
- Jaký prospěch lze očekávat
- Jaká jsou rizika resp. nevýhody
- Jaké jsou alternativní léčebné postupy
- Jak bude zajištěna důvěrnost záznamů
- Jaký je rozsah odpovědnosti zkoušejícího
- Jak bude odškodněn SH nebo jeho příbuzní
- Možnost svobodně odmítnout účast nebo odstoupit z KH
- U neregistrovaných léků, poskytnout informace, zda jim bude i nadále lék poskytován zdarma nebo k úhradě

Etické komise práva pacientů

- Pacient má právo ve kterékoliv fázi klinického hodnocení odvolat svůj souhlas bez udání důvodu
- Toto odvolání nesmí mít žádný vliv na způsob léčby ani na vztah se zdravotnickým zařízením

KH BEZ LÉČEBNÉHO CÍLE

Klinické hodnocení od něhož se nepředpokládá preventivní nebo léčebný přínos se nedovoluje provádět na:

- osobách**
 - zbavených způsobilosti
 - jejichž souhlas nelze vzhledem k jejich zdr. stavu zajistit
 - které jsou občany cizího státu
- těhotných ženách a kojících matkách**
- osobách závislých**
 - osoby ve výkonu trestu
 - vojáci - základní, náhradní i civilní voj. služba
 - osoby, jimž je poskytována zdr. péče bez jejich souhlasu