

Vývoj léků

Cesta inovativního léku k pacientovi

**Objevení
léku**

**Preklinická
fáze**

**Klinická
fáze**

Registrace

Marketing

Úspěchy inovace léčiv

HIV/AIDS

- pokles prevalence úmrtí o 70 %

Srdeční onemocnění

- pokles nutnosti hospitalizace o třetinu díky užívání statinů

Vředové onemocnění zažívacího traktu

- během posledních 20 let prakticky vymizela nutnost operací

Alzheimerova choroba

- prodloužení soběstačnosti pacienta v průměru o 30 měsíců

Astma

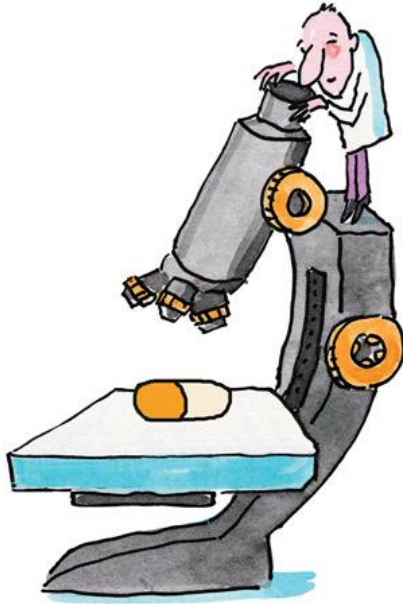
- nové léky minimalizují použití záchranné medikace

Inovace





LÉKY A HISTORIE



„jakost“

- ❑ Britský předpis na kontrolu léčiv (Jindřich VIII - 1540)
- ❑ vytvoření lékopisu – pharmacopeia
- ❑ návrh na systém evidence léčiv (Medical & Physical Journal, 1799, Londýn)

bezpečnost

- ❑ návrh na ustanovení nezávislého orgánu pro kontrolu bezpečnosti léčiv (Anglie 1880)
- ❑ Virus toxin Law (Biologics Control Act) (USA 1902)
- ❑ „Therapeutic Substances Act“ (Velká Británie 1925) -
vakcíny, séra, antitoxiny, arsphenamin, insulin,
hypofyzární hormony, šicí materiál 1906
- ❑ Food and Drug Act (USA 1906)

THALIDOMID

- 1956** uveden na trh v Německu jako bezpečné sedativum Contergan
- 1957** Voss prvně diagnostikoval u tří pacientů polyneuritis
- 1959** Weidenbach pozoroval zvýšený výskyt fokomelií a dával je do vztahu s thalidomidem
- 1961** 447 případů phokomelie v Německu
400 – 500 případů phokomelie ve Velké Británii

THALIDOMID

- 1961** **Lancet** zveřejnil souvislost mezi thalidomidem a malformacemi novorozenců.
Grünenthal stáhnul lék z trhu.
Průkaz souvislosti mezi malformacemi a podáváním thalidomidu na krysách králících
- 1962** **Kefauver-Harris Amendment**
NDA application- průkaz bezpečnosti účinnosti, hlášení AE
- 1963** ustanovení britské komise pro bezpečnost léků (Committee on Safety of Drugs“)

REGISTRACE LÉČIV

Každý léčivý přípravek musí před uvedením na trh prokázat svou kvalitu, kterou posoudí státní autorita

Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL

European Medicines Agency - EMA

Vývoj registračního systému - USA

- 1902 Virus toxin Law (Biologics Control Act)
- 1906 Food and Drug Act
- 1930 Založeno FDA jako součást „department of Health and Human Services“ - HHS
- 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act
- 1962 Kefauver-Harris Amendment - NDA application-
průkaz bezpečnosti, účinnosti, hlášení AE

Kontrola léčiv v Čechách

1918 Ústav pro zkoumání léčiv u farmakologicko-farmakognostického ústavu LK UK

8.11.1918 „Šrobárův fonogram“ nařizuje kontrolu vzorků odebíraných v lékárnách

1926 posuzování hromadně vyráběných léčivých přípravků

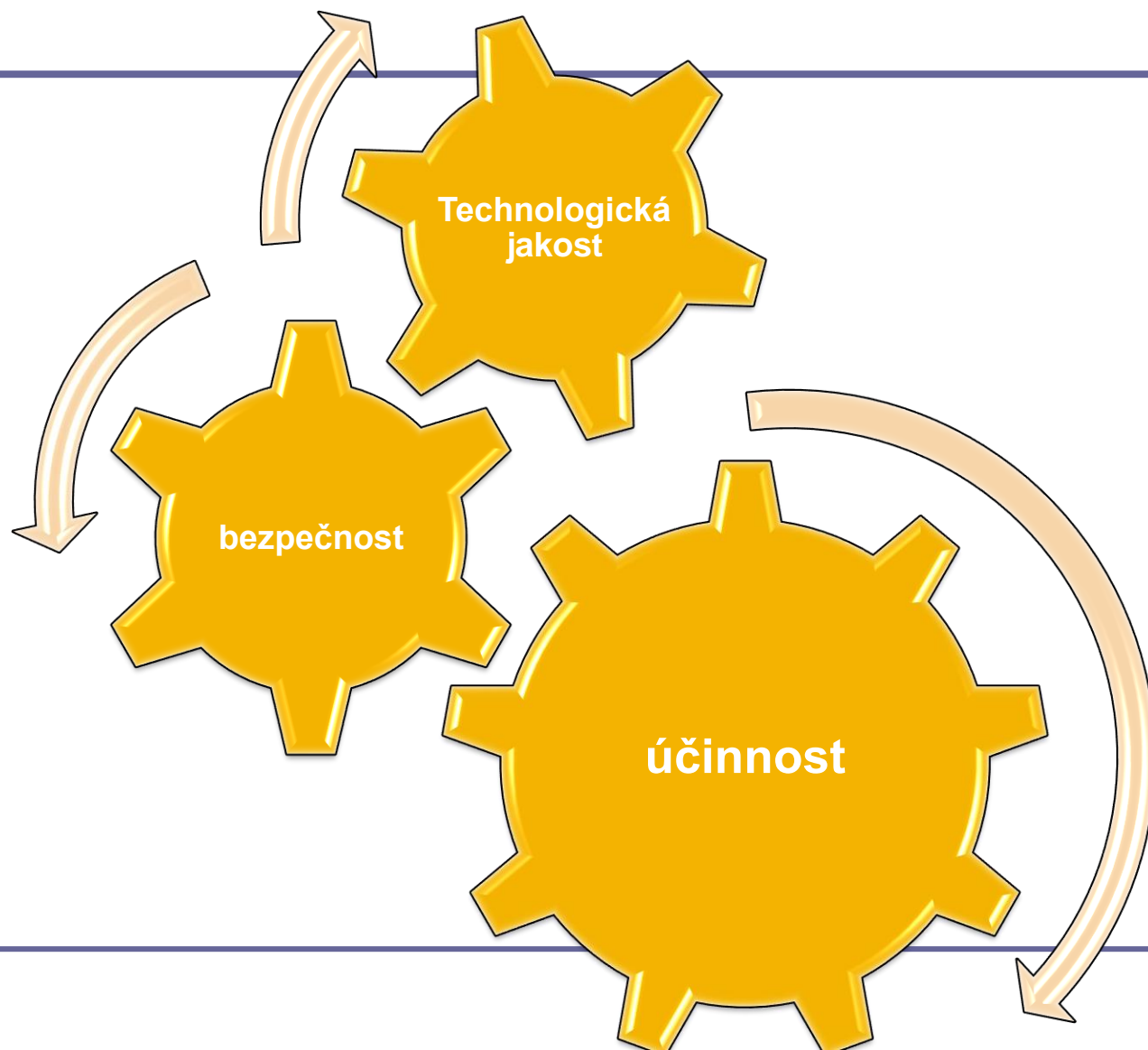
1942 začleněn do Zdravotního ústav Protektorátu

1952 zřízen samostatný Státní ústav pro kontrolu léčiv

Evropský registrační systém

- 1965 první lékové předpisy EHS – registrace
- 1975 lékové předpisy pro uznávání registrací
- 1993 ustavení EMEA a „Nového systému“ registračních procedur
- Review 2001 příprava revize lékových předpisů EU, klinické hodnocení
- 2004 schválena revize lékových předpisů

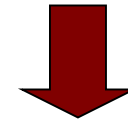
Kvalita léku



Lék jako zboží

Obvyklé tržní podmínky

Oblast léčiv



užívá - ZÁKAZNÍK

užívá - PACIENT

rozhoduje- ZÁKAZNÍK

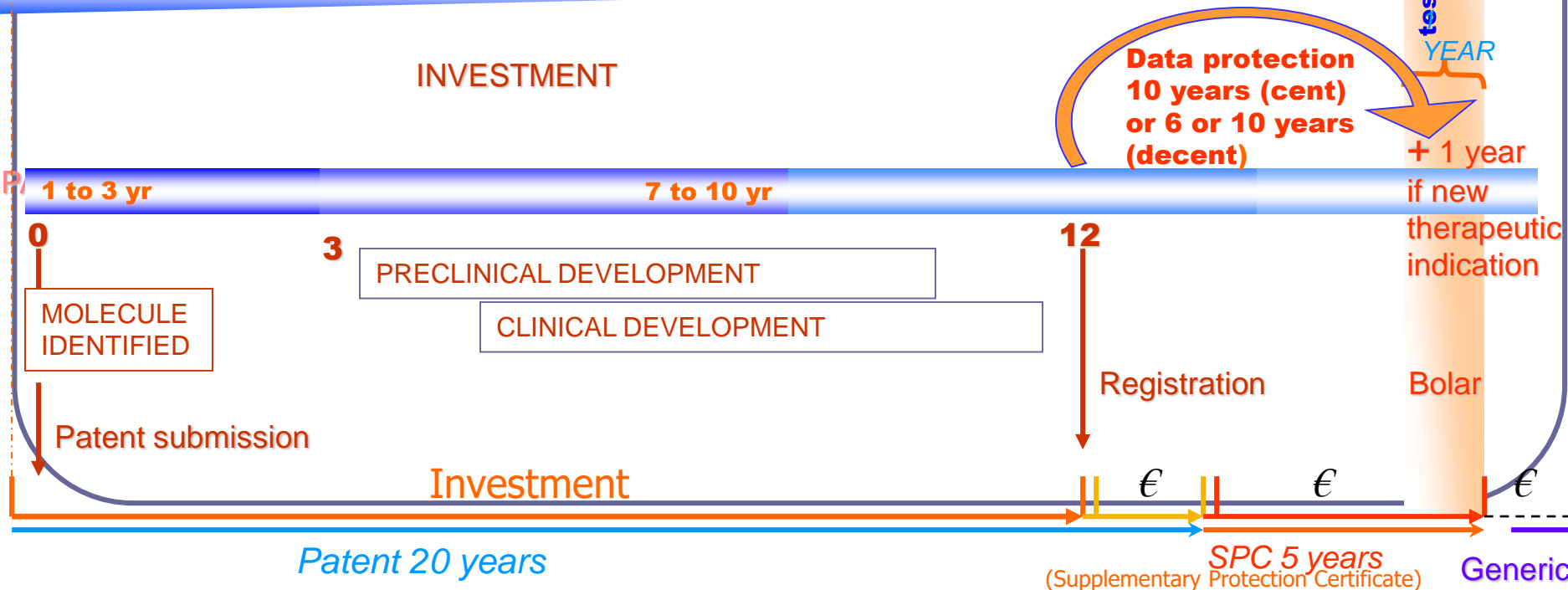
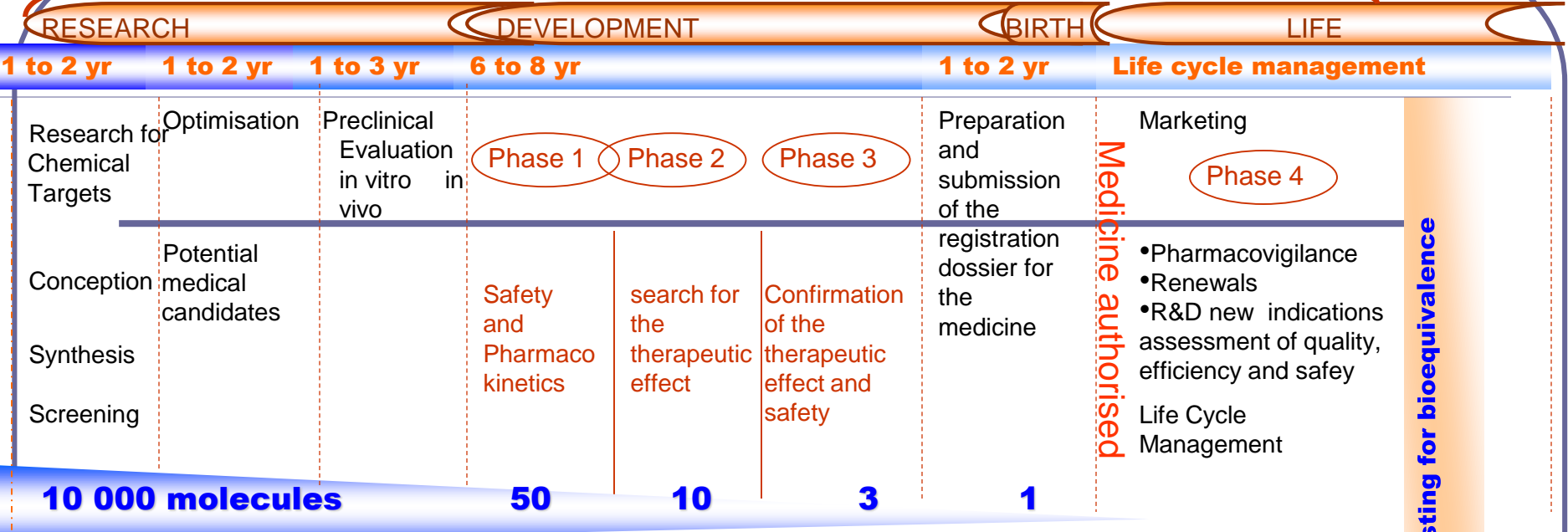
rozhoduje - LÉKAŘ

platí – ZÁKAZNÍK

platí – TŘETÍ STRANA

THE STORY OF A MEDICINE

Mini 10 years / Average 12 years / Maxi 16 years



Cesta léku

**Objevení
léku**

**Preklinická
fáze**

**Klinická
fáze**

Registrace

Marketing

SCORE

0

BONUS

8,463



GAMEHOUSE

TILES TO GO

400

FREE CELL



PREVIEW



RESHUFFLE

UNDO

FREECELL



DoubleGames

OBJEVENÍ LÉKU

- Hledání nových možností léčby v laboratořích
 - ovlivňování biologických a patofyziologických procesů
- Výběr kandidáta na úspěšný lék
 - metodami screeningu molekul z „chemických knihoven“
 - desetitisíce molekul
- Kandidát na úspěšný lék:
 - Vysoká farmakologická aktivita a nízká toxicita
 - Široké dávkové rozmezí a terapeutické okno
 - Možnost aplikace ústy (per os)
 - Malý potenciál interakcí

PREKLINICKÁ FÁZE

- Průkaz, že léčivo funguje v laboratorních podmínkách
- Farmakokinetika – vstřebávání, distribuce, metabolismus, vylučování
- Toxikologie – akutní, chronická, na potomstvo

- Ve zkumavkách
- Na zvířatech
- V počítačích

KLINICKÁ FÁZE



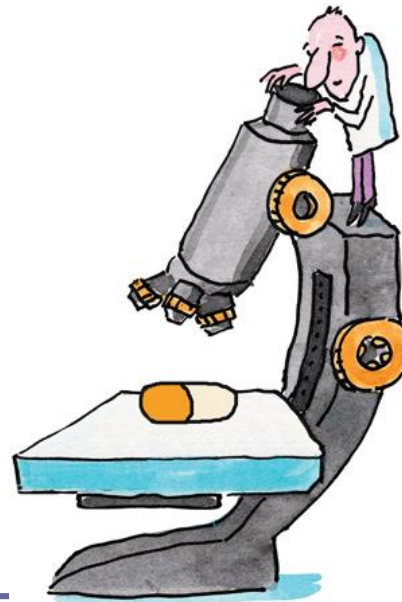
- potvrzení výsledků laboratorních studií na člověku
- vyhodnocení účinnosti a popis bezpečnostního profilu u lidského jedince
- dokončení laboratorních studií a provedení dalších speciálních

Klinická fáze

- Fáze I** farmakologie u lidských jedinců
tolerance, osud léku v organismu, účinek na orgány
- Fáze II** průzkumová fáze
zkoumání účinnosti, výběr dávky, výběr populace
- Fáze III** potvrzující fáze
potvrzení účinnosti a bezpečnosti u cílové populace
- Fáze IV** fáze terapeutického použití
hodnocení již registrovaného léku v souladu se
schválenými podmínkami, optimalizace použití

REGISTRACE LÉČIVA

Proces posouzení kvality léčiva lékovou agenturou a povolení k uvedení na trh



Cesta léku

**Objevení
léku**

**Preklinická
fáze**

**Klinická
fáze**

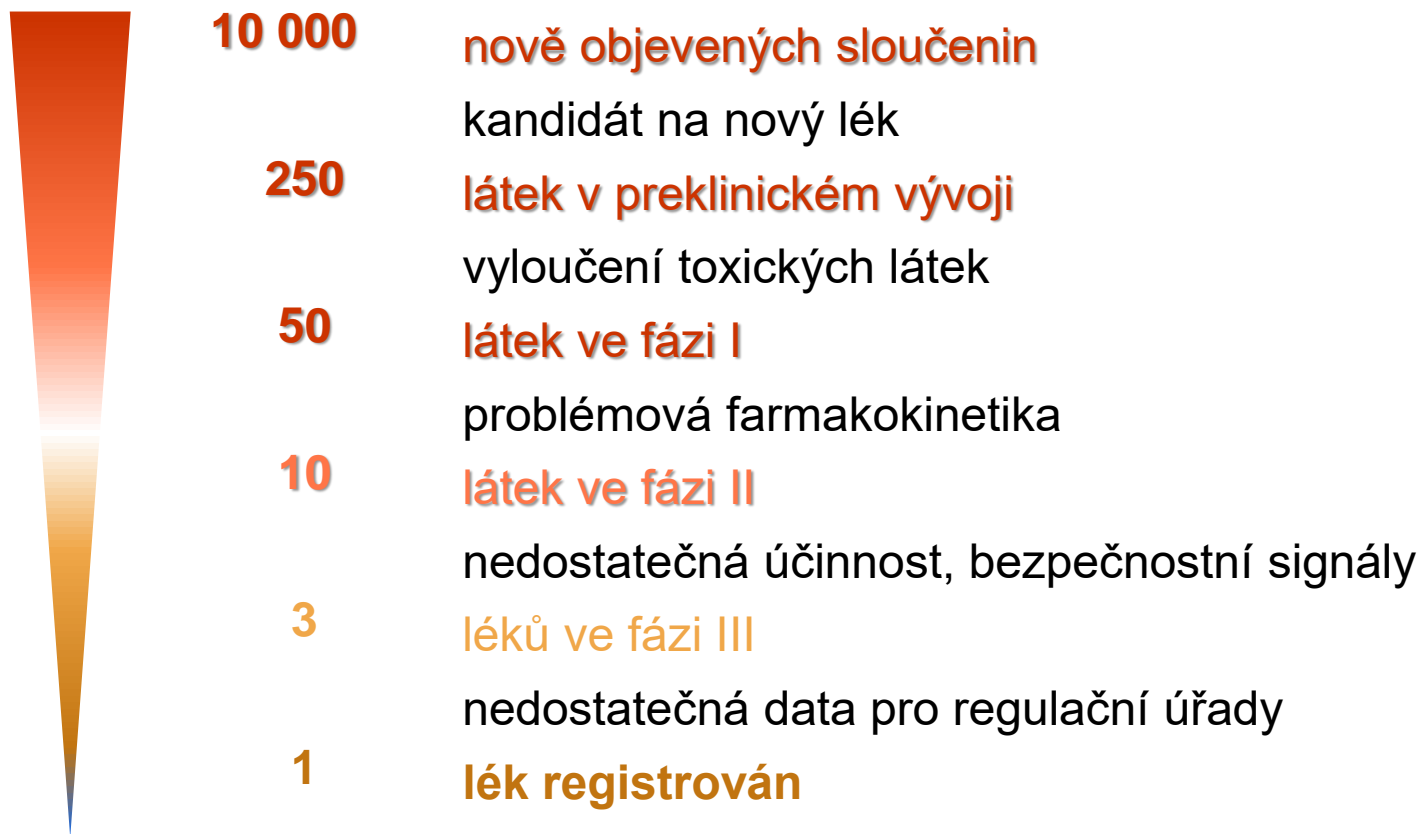
Registrace

Marketing

Vývoj léku je dlouhodobý a „rizikový“

Trvá průměrně 12 let

Postupné ověřování dosud prokázaných vlastností léčiva na lidech



Spolupráce průmyslu s „regulátory“

- ❑ zvýšení efektivity
- ❑ snížení rizika
- ❑ zaměření na oblasti s vysokým „unmet medical need“
- ❑ **směrnice lékových agentur pro klinický vývoj léčiv v jednotlivých terapeutických oblastech**
 - ❑ „study endpoints“, kontrolní skupina
 - ❑ rozsah studií – velikost vzorku, délka léčby
 - ❑ standardizace hodnocení a externí nezávislé posuzování
- ❑ **konzultační činnost**

REGISTRACE LÉČIVA V EVROPĚ

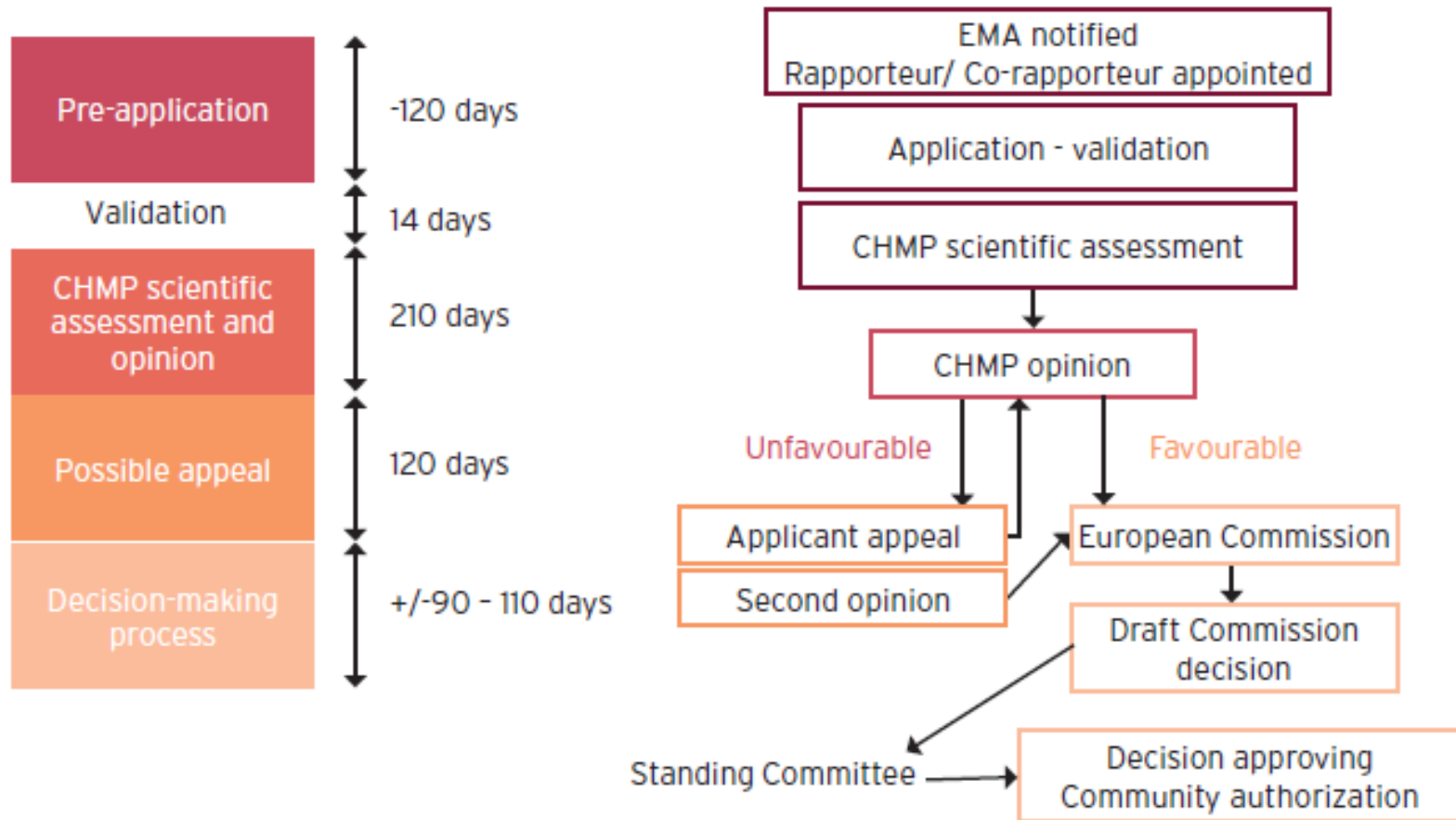
- **centralizovaná procedura**
 - Léčivo posuzuje evropská agentura a pak je schválen v celé EU
- **národní registrace**
 - Léčivo je registrováno u SÚKLu pro ČR

CENTRALIZOVANÁ PROCEDURA

Povinná pro:

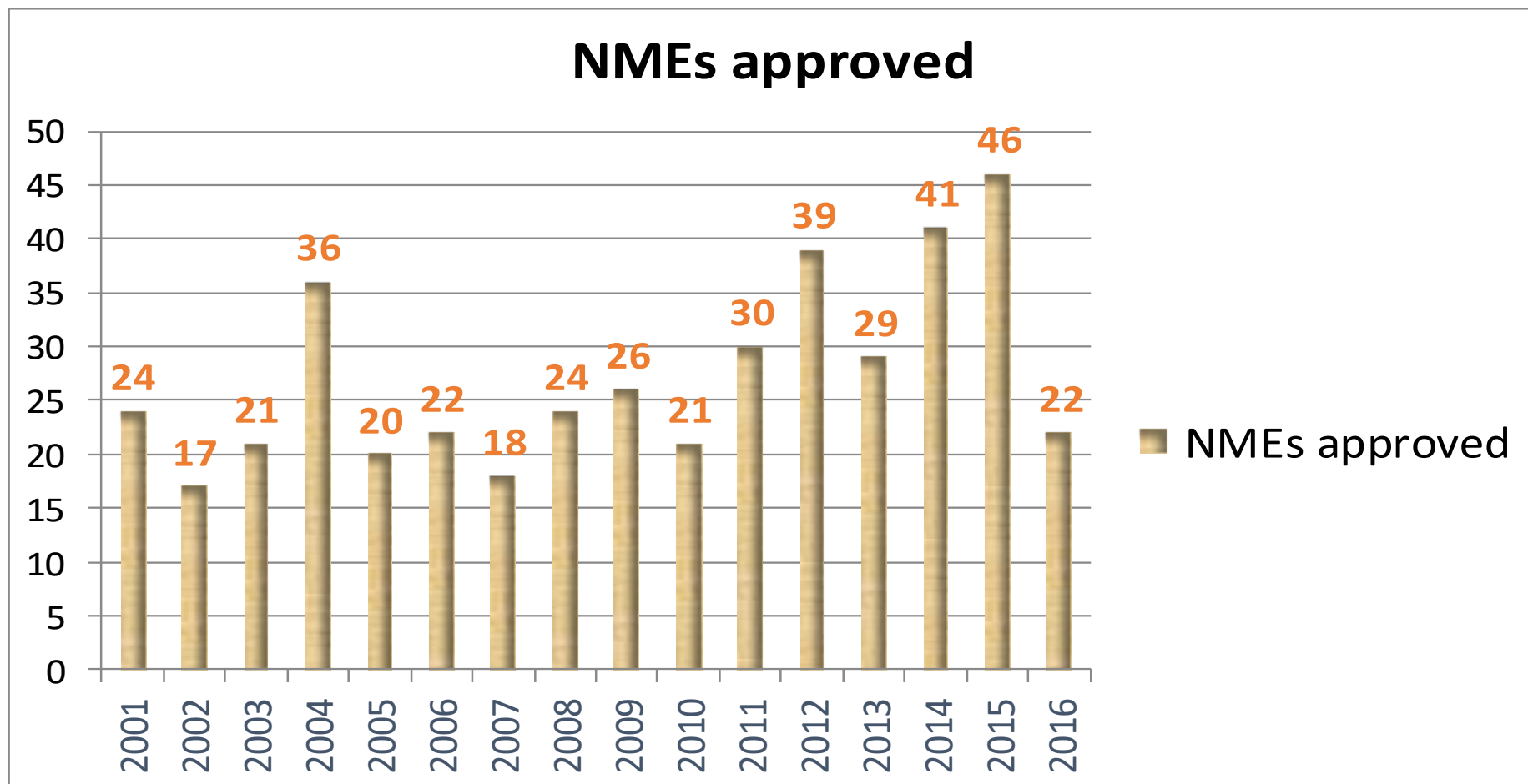
- Biologické léky vyrobené biotechnologickým procesem
- Nové léčivé látky pro vyjmenovaná onemocnění - AIDS, karcinomy, neurodegenerativní choroby, diabetes, autoimunní onemocnění a další poruchy imunity; virová onemocnění
- Vzácná onemocnění

Exhibit 2: Centralized procedure



Source: European Commission, *Pharmaceuticals in the European Union*,
http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/cf/document.cfm?action=display&doc_id=1684&userservice_id=1&request.id=0

NME (*New Molecular Entities*) schválené v USA - FDA



Zdroj: Center for Drug Evaluation and Research FDA, FDA Food and drug administration