

Klinické hodnocení

Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP v Olomouc



19. března 2009

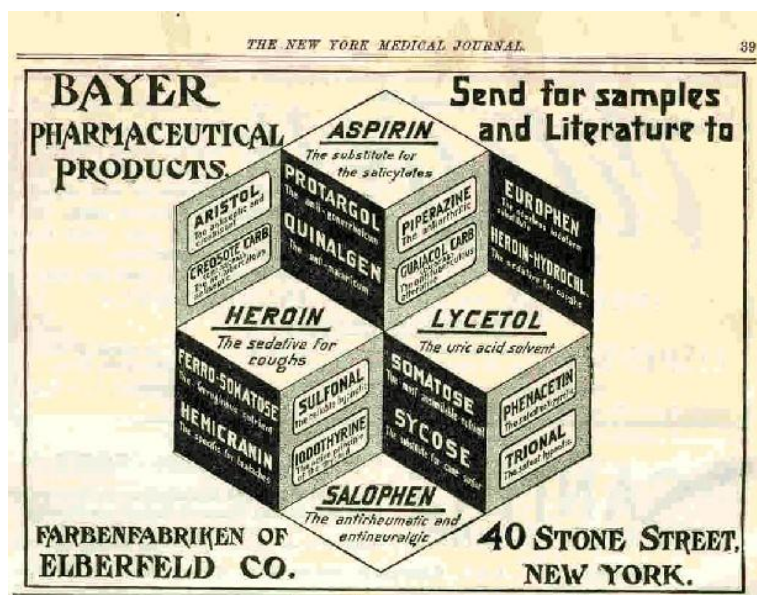
Co se dnes naučíte

- Něco málo historie
- Vývoj nových molekul
- Preklinické zkoušení
- Klinické hodnocení
- Základní pojmy KH
- Bioekvivalence, orphan drugs

- Objev léků v minulosti
 - často náhoda – přírodní látky – ASA, penicilin
 - vedlejší produkty – chlordiazepoxid
 - bez znalosti mechanismu
 - bez klinického zkoušení
 - neznámá rizika, neznámá účinnost

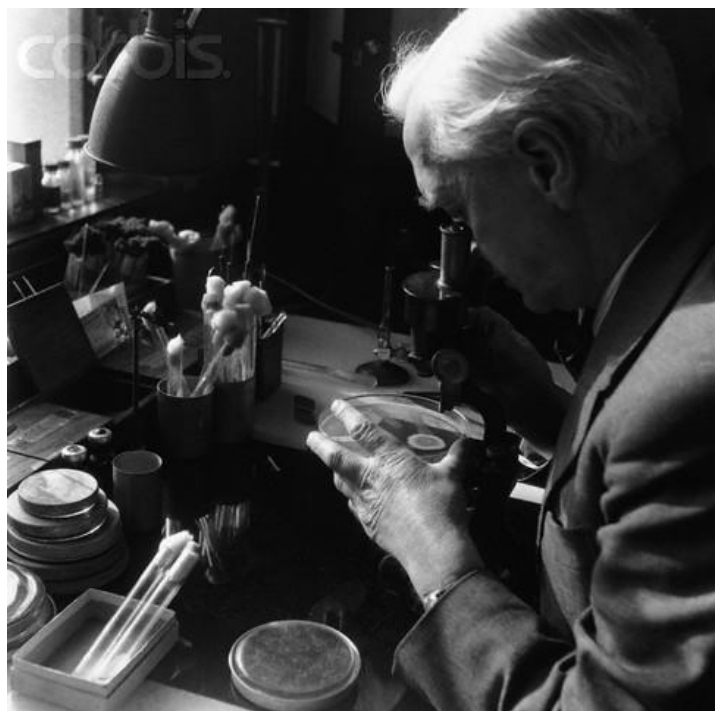
Historie

- Heroin
 - bezpečná náhrada morfinu pro děti



přelom 19./20. století

- Penicilin
 - náhodný objev – Sir Alexander Flemming



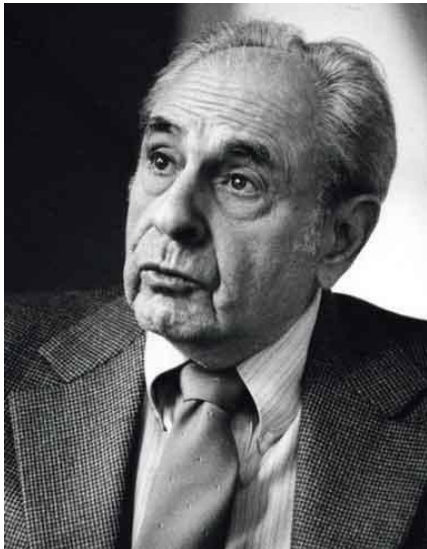
1928



1941

Historie

- Streptomycin
 - první účinné antituberkulotikum



1943

- Talidomid
 - bezpečné hypnotikum a antiemetikum pro těhotné ženy

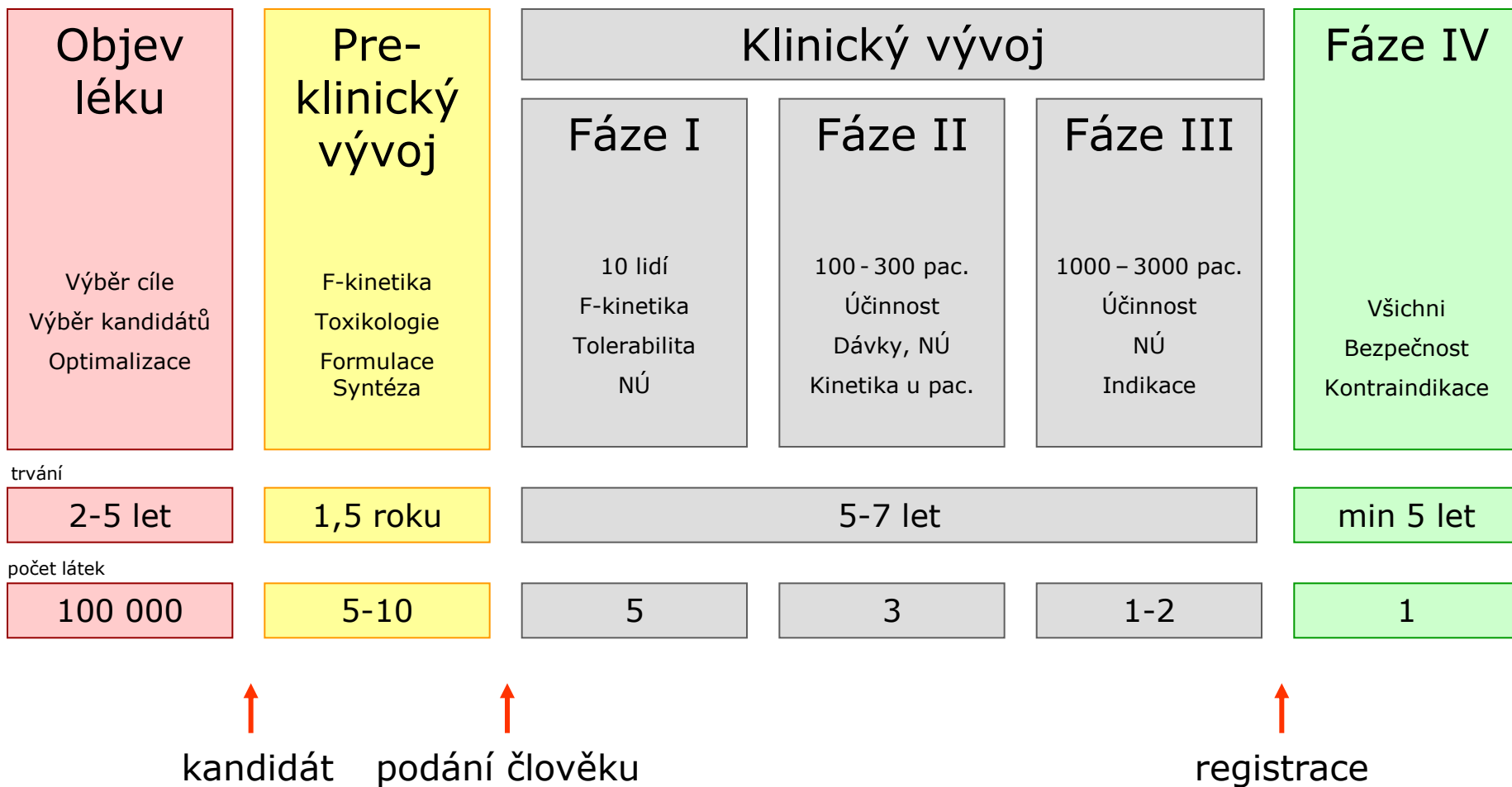


přelom 50./60. léta 20. století

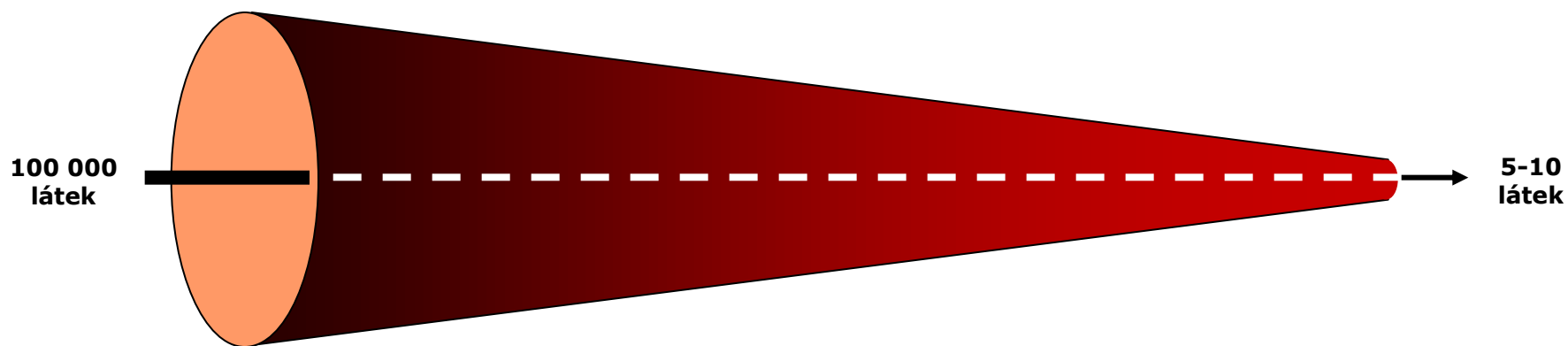
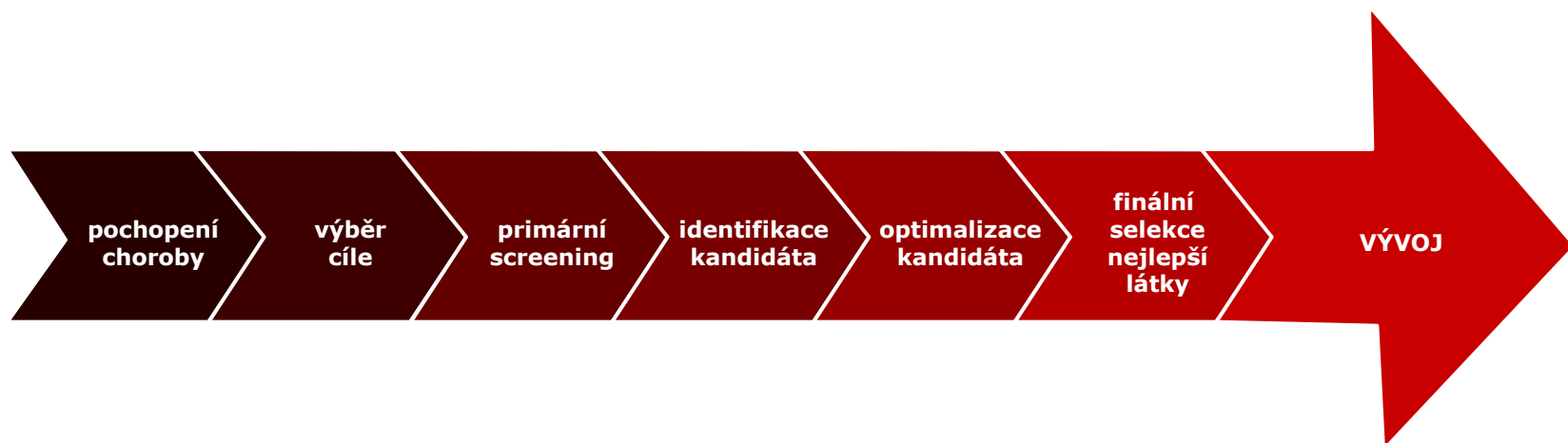
- Fáze moderního vývoje léku
 - Stanovení cíle
 - Objev účinné látky
 - Preklinická fáze
 - Klinická fáze
 - Registrace
 - Post-registrační hodnocení

 - Bioekvivalence – generické kopie

Současnost

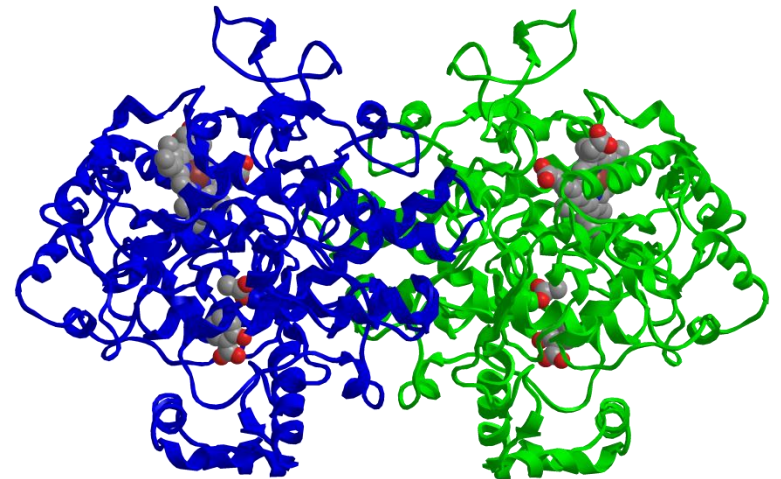


Objev látky



- Identifikace cíle

- např. blokáda ATII-R, IL-2, TNF, COX-2, ...
- známo cca 400 cílů
- genomika
- znalost patofyziologie chorob
- náhoda



- Nalezení kandidátů
 - klonování cíle (receptoru, enzymu, proteinu...)
 - screening obrovských databází
 - dissimilarity / similarity
 - kombinatorní chemie
 - znalost „drug-like molecules“



- Optimalizace kandidátů
 - potence
 - selektivita
 - stabilita
 - dostupnost
 - metabolismus

Preklinické hodnocení

- Hodnocení dynamiky
 - subcelulární struktury
 - buňky a tkáně
 - orgány
 - zvířecí modely
- Hodnocení kinetiky
 - A.D.M.E.
 - CYP450
 - Vztah dávka/koncentrace, dávka/účinek, koncentrace/účinek, dávka/toxicita, ...



- Studie toxicity

- jednotlivé podání, 14 dní, LD₁₀, LD₅₀, LD₉₀
- pitva zvířat – hlodavec a nehlodavec
- 6-9-12 měsíců
- reverzibilita
- mutagenicita, kancerogenita
- fetotoxicita, reprodukční toxicita
- vliv na imunitu, homeostázu a další...

- Splnění požadavků pro podání člověku
 - farmakodynamika
 - toxicita
 - kinetika
 - farmaceutická formulace
 - stanovení dávky

$$MELD_{10}(mg/m^2)_{dog} = \frac{Km_{dog} \times Km_{mouse}}{LD_{10}mouse} \quad 10 \% \quad \uparrow\uparrow \quad \text{Toxic Dose Low} \quad 1/3$$

Povolení klinického hodnocení

- Regulační autority
 - EMEA
 - SÚKL
 - FDA
- Etická komise
- GCP – good clinical practice
- Preklinická fáze pokračuje!
- Typicky 4 klinické fáze



Fáze I

- První podání člověku

- (zdraví) dobrovolníci
- nejdřív JEDEN
- celkem jen pár lidí (10)

- I. fáze

- 20-80 jedinců
- bezpečnost
- tolerabilita
- kinetika – nově metoda tzv. microdosing
- (dynamika)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412

Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P., Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A., Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltsis, M.D., Ph.D.

SUMMARY

Six healthy young male volunteers at a contract research organization were enrolled in the first phase 1 clinical trial of TGN1412, a novel superagonist anti-CD28 monoclonal antibody that directly stimulates T cells. Within 90 minutes after receiving a single intravenous dose of the drug, all six volunteers had a systemic inflammatory response characterized by a rapid induction of proinflammatory cytokines and accompanied by headache, myalgias, nausea, diarrhea, erythema, vasodilatation, and hypotension. Within 12 to 16 hours after infusion, they became critically ill, with pulmonary infiltrates and lung injury, renal failure, and disseminated intravascular coagulation.



Hell of human guinea pigs

How the drug trial horror unfolded

By MICHAEL SEAMARK, Daily Mail 17th March 2006

A red banner for the Sun newspaper. On the left, the word 'Sun' is written in a large, white, stylized font with 'ONLINE' in smaller letters above it. Below 'Sun' is the date 'Saturday, June 17, 2006'. To the right of the logo, a list of categories is displayed in white, uppercase letters: 'NEWS SPORT BIZARRE LIFE FUN TV' on the top line and 'HOME WOMAN PAGE3 FREE ADS BINGO MOVIES MUSIC' on the bottom line. On the far right of the banner is the England flag (St. George's Cross) with the text 'COME ON ENGLAND' below it. At the bottom of the banner, a row of navigation links is listed in white, uppercase letters: 'DREAM TEAMS | GAMES | MOBILE | HOLIDAY DEALS | BETTING | SUN MONEY | ARCHIVE | SUN POKER | SUN SHOP OFFERS'.

We saw human guinea pigs explode

Victims tearing at shirts

By NICK PARKER, EMMA MORTON and JACQUI THORNTON

16th March 2006

- Průkaz účinnosti na chorobu
 - podávání pacientům s danou chorobou
 - 100 - 300 pacientů
 - různé indikace, dávky, režimy
 - pokračování základních studií

- Průkaz účinnosti na chorobu
 - dvojitě slepé randomizované kontrolované studie
 - 1 000 - 3 000 pacientů
 - srovnání s placebem, zlatým standardem
 - nákladné, časově náročné
 - farmakoekonomika
 - GCP
 - výsledkem je žádost o registraci (marketing)

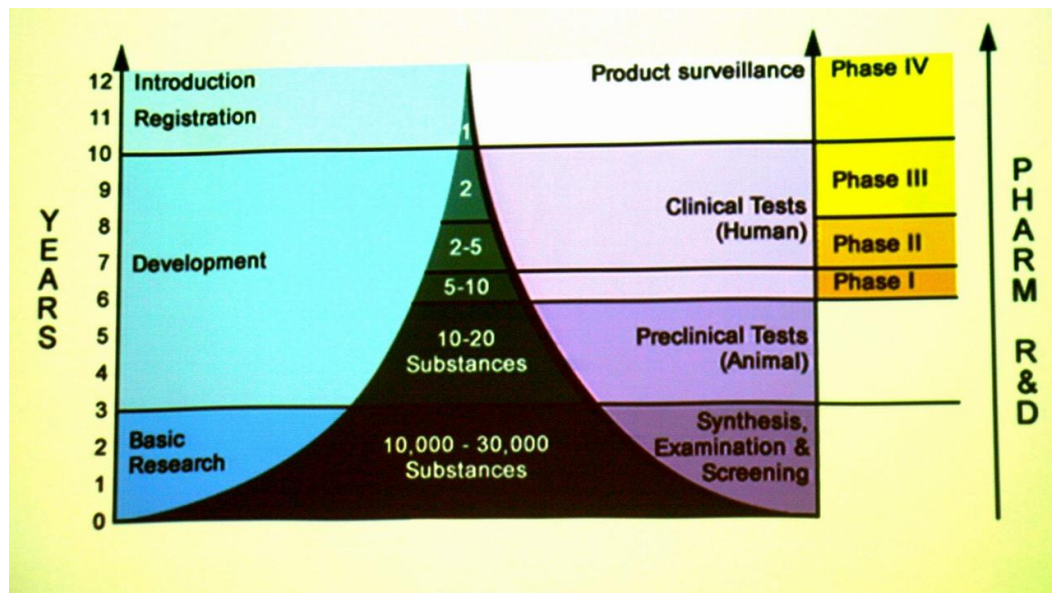
- Umožňuje používání léku mimo studie
 - SPC a PIL
 - léčivo
 - indikace
 - léková forma
 - dávky
 - NÚ, KI
 - těhotenství, řízení



- Postmarketingové sledování
 - alespoň 5 let (**není pravda!**)
 - farmakovigilance
 - tisíce a tisíce pacientů
 - může dojít k omezení indikací, dávek
 - aktualizace NÚ o vzácné jevy
 - v nejhorším zrušení registrace (COX-2, cerivastatin, cisaprid, ...)
 - rozšíření použití

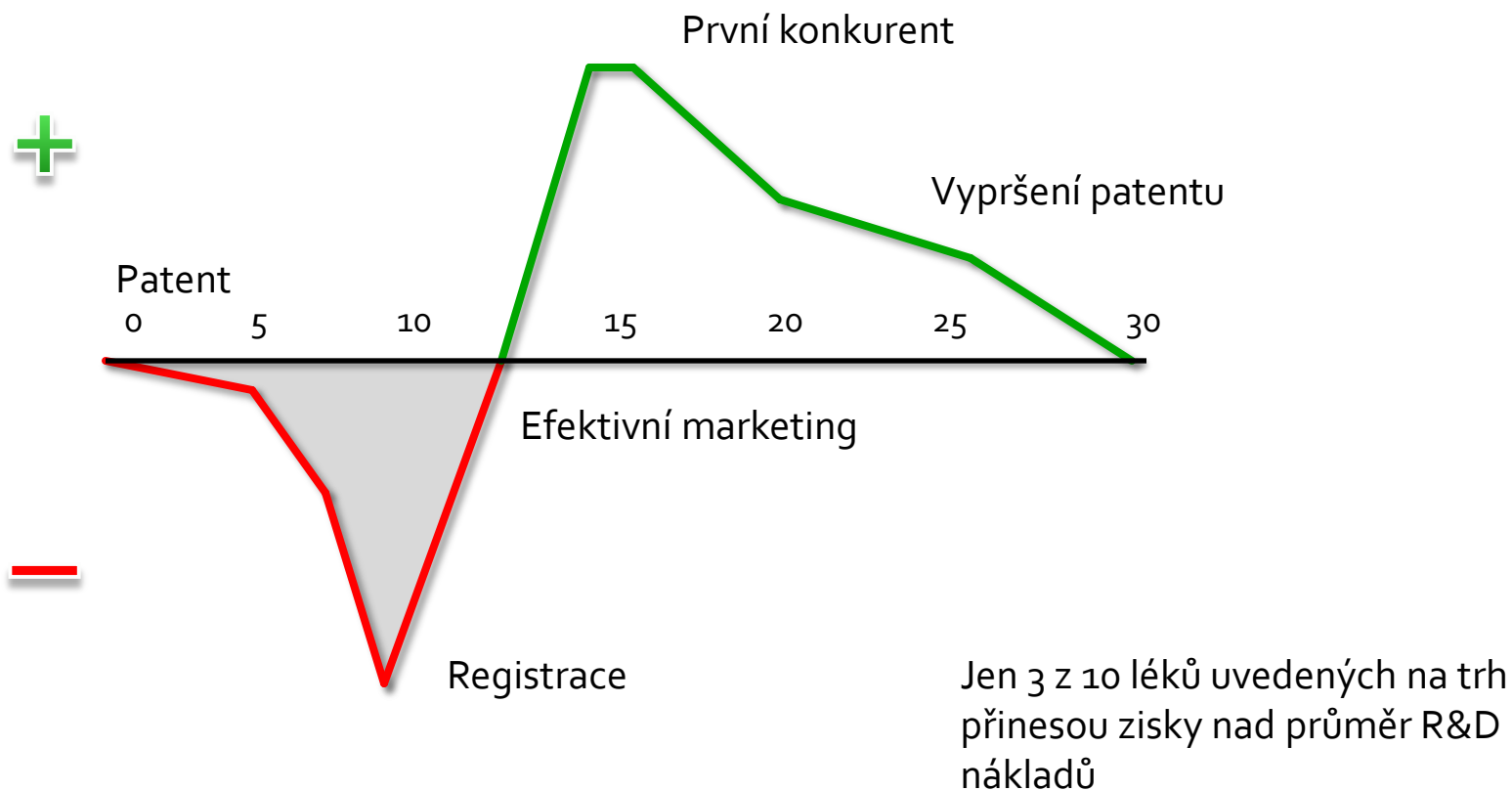
Komerční aspekty

- **Cena uvedení na trh – 1.700.000.000 dolarů**
 - musí zaplatit sebe a neúspěšné
 - za posledních 10 let strmý růst
 - zkracuje se efektivní doba chránění patentem



Rok schválení	Patentová ochrana
1966	13,6
1979	9,5
1984	7,0
1987	<7,0
1996	~5 ??

Komerční aspekty



- Subjekt = pacient
 - Předmět hodnocení
- Informace pro pacienty/Informovaný souhlas
 - poučení a souhlas subjektu
- Etická komise (EK)
 - hodnotí protokol, chrání pacienty
- Monitor
 - dohlíží na provádění studie, dodržování protokolu

- Protokol
 - Dopředu jasně stanovuje průběh
- Zkoušející (investigator)
 - Zodpovídá za klinické hodnocení
- Lékař provádějící hodnocení
 - Léčí pacienty, vyšetřuje, dokumentuje
- Vědecká rada
 - dohlíží na průběh studie, může ji zastavit

- **Helsinská deklarace**

- 18th World Medical Assembly 1964
- vědecký design
- risk / benefit
- informovaný souhlas
- nezávislost
- autonomie
- beneficence
- non-maleficence
- rovnost



- Originál
- Generikum (generická kopie)
 - chemická ekvivalence (farmaceutická)
 - biologická dostupnost
 - c_{\max} , t_{\max} , lag time, AUC
 - „essentially similar product“
 - 90% CI spadá do 0,80-1,25
 - terapeutická ekvivalence



Apo-Ome, Gasec, Helicid, Lomac, **Losec**, Loseprazol, Omepirex, Omeprazol Galmed, Omeprazol AL, Omeprazol Genim, Omeprazol E, Omeprazol Ratiopharm, Omeprazol Teva, Omeprol, Onprelen, Ortanol, Ultop

- „Sirotci“ pro léčbu vzácných chorob
 - incidence méně než 5 z 100 000
 - samy by se nezaplatily
 - jednodušší řízení
 - i látky, které jsou v jiných indikacích ziskové (sildenafil)

- Metody výzkumu molekul
- Preklinické testování
- Klinické testování
 - Fáze I – IV
- Základní pojmy KH
- Bioekvivalence
- Orphan drugs

Děkuji za pozornost