

## Výzkum a vývoj nových léčiv

### Životní cyklus léčiva

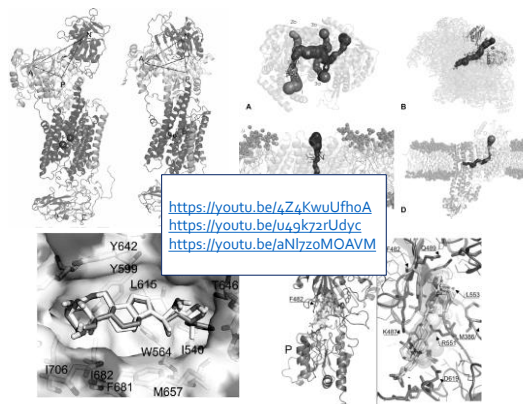
- Preklinický výzkum • Klinické hodnocení •
- Registrace • Propagace léčiv •

Mgr. Jana Merhautová, Ph.D.  
jmerhaut@med.muni.cz

- Výběr kandidátní látky, **lékový design**:
  - **Modifikace struktury** známých léčiv
  - Vyhledávání **nových účinků** známých léčiv
  - **Analoga endogenních látek**
  - Testování látek **přírodního původu**

### Výzkum a vývoj nových léčiv

- **In silico metody** – molekulové modelování
  - **Interakce** látek s enzymy, iontovými kanály, receptory...
  - Nutná znalost **struktury cílového místa účinku**
  - Fyzikální a fyz-chemické vlastnosti
  - Klíčové: **afinita, rozpustnost, přechod přes biomembrány**
- **Screeningové testy** – testování velkého množství látek
- Odhad účinků, vč. **toxických**



### Preklinický výzkum

- Cíl: **předpovědět terapeutický účinek a toxicitu látky**
- Nezbytný před prvním podáním člověku
- **In silico** – výpočetní technika (modelování, „superpočítače“)
- **In vitro** – mikroorganismy, buněčné a tkáňové kultury, izolované orgány
- **In vivo** – animální modely onemocnění
- **Farmakokinetické** a **farmakodynamické** vlastnosti
- **(Ne)bezpečnost**
- **Účinnost** u cílového onemocnění

### Preklinika: toxikologické testy

- **In vitro** a **in vivo** metody
- **Akutní toxicita** a letální dávka (LD<sub>50</sub>)
- **Subakutní** a **chronická toxicita**
- **Reprodukční toxicita, teratogenita**
- **Kancerogenita, mutagenita**
- **Speciální testy**: kožní a oční dráždivost apod.
- Člověk ≠ laboratorní zvíře

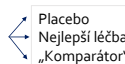
## Preklinika: využití zvířat

- 1986, závazné pokyny pro EU země k ochraně obratlovců užívaných pro experimentální účely
  - **Zásada 3R = replacement, reduction, refinement**
  - Zákon 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání
  - Vyhláška o ochraně, chovu a využití pokusných zvířat
- **Člověk ≠ hlodavec** → nutnost 1 nehlodavčího modelu
  - Savci:
    - Hlodavci (**mys, potkan**, křeček, morče)
    - Zajícovci (**králík**)
    - Šelmy (pes, kočka, fretka)
    - Opice (makak, kočkodan) × nikdy lidoopi

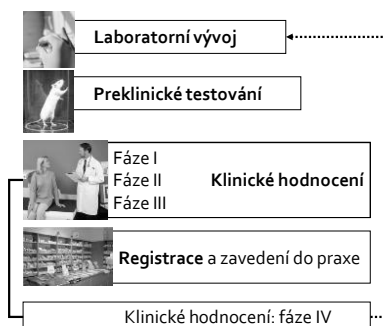
7

## Klinické hodnocení

- Systematické testování léčivých přípravků s **účastí lidských subjektů** – nemocných nebo zdravých osob
- Dobrovolná účast ve výzkumu
- Schvaluje etická komise a SÚKL
- Cíle:
  - **Získat informace o farmakokinetice**
  - **Zjistit správné dávkování**
  - **Ověřit účinnost**, ev. srovnat účinnost
  - **Zjistit bezpečnostní profil**



8



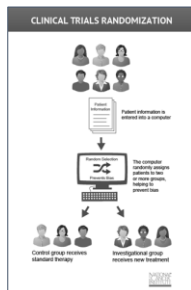
## Klinické hodnocení I. fáze

- První podání člověku
- Vždy za hospitalizace
- Hodnotí se **bezpečnost**, toxicita a farmakokinetika
- Stanovuje se **maximální tolerovaná dávka (MTD)**
  - Nejprve nižší dávka
  - Postupně se zvyšuje až k prvním projevům toxicity
  - **Navrhuje se dávka** pro další fázi výzkumu
- **Zdraví dobrovolníci**, příp. i nemocní
- Krátké trvání

10

## Klinické hodnocení II. fáze

- Zjišťuje se **optimální dávkování**
- Ověřuje se **účinnost** na dané onemocnění
- Sledují se **nežádoucí účinky**
- **Nemocní** – desítky až stovky
- Často více **ramen a randomizace**
  - Náhodné přiřazení subjektu do ramene
  - Omezení zkreslení výsledků



11

## Klinické hodnocení III. fáze

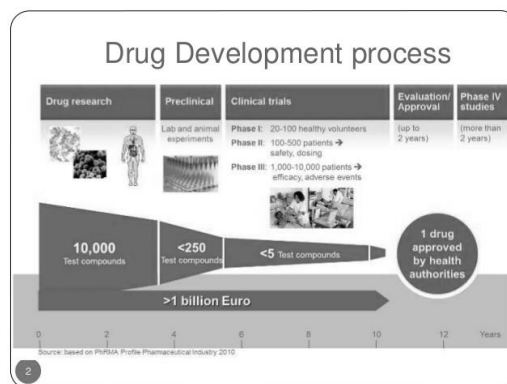
- **Srovnání účinnosti a bezpečnosti** HLP se standardem léčby nebo placebem
- Předchází registraci – posouzení SÚKL a uvedení na trh
- **Nemocní** – až tisíce → mezinárodní multicentrická KH
- Randomizace, **zaslepení klinického hodnocení**
  - Omezení zkreslení výsledků
  - **Dvojitě zaslepení** – ani zkoušející lékař ani subjekt neví, jakou léčbu dostává

12

## Klinické hodnocení IV. fáze

- Probíhá až po registraci přípravku
- Ověřují se účinky a bezpečnost v přípravku v **reálné klinické praxi** → velké a různorodé skupiny nemocných
- Zpřesnění lékových interakcí, léčby ve specifických populacích (děti, senioři, porucha funkce ledvin a jater)
- Vzácné nežádoucí účinky

13

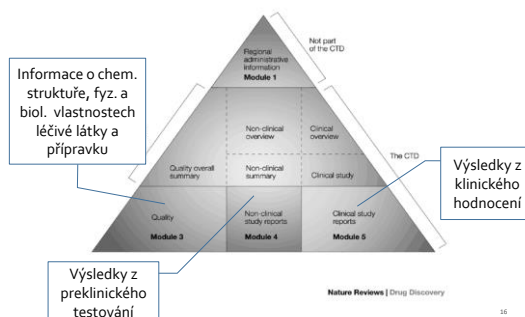


## Registrace nového LP

- = schvalovací řízení před uvedením na trh
- Schvalovatel: SÚKL / EMA
  - Žadatel: výrobce → budoucí držitel rozhodnutí o registraci
  - Dokumentace o LP – doklad bezpečnosti, účinnosti a jakosti
  - SÚKL dokumentaci posoudí → vydá pro něj rozhodnutí o registraci
  - Platí 5 let, poté ho lze prodloužit

15

## Dokumentace k registraci LP



16

## LP vs. doplňky stravy

### • Zákon o léčivech

„Má léčebné nebo preventivní vlastnosti [...] nebo lze použít za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku.“

### • Zákon o potravinách

„Potravina, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je konc. zdrojem [...] látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem [...] určená k přímé spotřebě v malých [...] množstvích.“

V praxi může být hranice mezi LP/DS tenká – např. <https://www.puurex.cz/>

## Doplňky stravy nejsou léky

### Léčivé přípravky:

- Klinická hodnocení
- Registraci provádí SÚKL/EMA
- Posuzuje se účinnost, bezpečnost a jakost přípravku
- **Národní/evropská autorita potvrdila, že léčivo léčí**
- Výroba – režim GMP: pravidelné kontroly obsahu přípravku, mikrobiologické čistoty, proškolení pracovníků atd.

### Doplňky stravy:

- Nemusí se provádět žádné klinické studie
- Notifikace Min. zemědělství + posudek SZU:
  - Soulad složení a označení s platnou legislativou
  - Schválená zdravotní tvrzení
  - Laboratorní zkouška zdravotní nezávadnosti
- Nesmí deklarovat, že léčí
- **Národní autorita potvrdila, že produkt je zdravotně nezávadný**
- Výroba: aplikuje se HACCP, někteří výrobci mají i GMP

## Reklama na léčivé přípravky

= prezentace LP za účelem podpory zvýšení předepisování a spotřeby

- Formy: internet, televize, tisk, rádio, návštěvy medicínských reprezentantů...
- **Z. 40/1995 Sb., o regulaci reklamy**
- Předmětem reklamy může být **pouze registrovaný LP**
- Informace v reklamě musí být **v souladu s SPC**

19

## Reklama: LP na Rp. × OTC

- LP na předpis – **reklama pouze pro odborníky**
- **Odborníci:** osoby oprávněné LP předepisovat či vydávat = lékař, lékárník (ne sestra, ostatní zdravotníci, studenti)
- Šíření pouze komunikačními prostředky určenými pro odborníky
  - **Omezení** neplatí pro vakcíny – lze i pro veřejnost
- Reklama **musí** obsahovat informaci o způsobu hrazení ze zdravotního pojištění
- Informace musí být **přesné, aktuální, ověřitelné a úplné**
- **Medicínský reprezentant** = obchodní zástupce firmy

20

## Reklama: LP na Rp. × OTC

- Volně prodejné LP (OTC) – **reklama pro širokou veřejnost**
- **Nesmí** obsahovat odborné pojmy, doporučení odborníka, odb. společnosti či veřejně známých osobností
- **Nesmí** být zaměřena na děti
- **Musí** obsahovat určité povinné informace:
  - Výrobek je určen pro člověka
  - Název LP
  - Informace nezbytné pro správné použití
  - Čitelná výzva k pečlivému **pročtení PIL**
- I plakáty/televizních spoty v čekárnách u lékaře a materiály lékáren

21

## Reklama na doplňky stravy

- **Léčivé přípravky:**
  - SÚKL (Oddělení dozoru nad reklamou)
  - Rada pro rozhlasové a televizní vysílání
- **Doplňky stravy**
  - Krajské živnostenské úřady, Státní zemědělská a potravinářská inspekce (SZPI)
  - **Nesmí uvádět v omyl** = doporučovat potraviny k prevenci či léčbě onemocnění, odvolávat se na nekonkrétní klinické studie
  - Musí obsahovat dobře čitelný text „**doplňek stravy**“
- Z. 110/1997 Sb., o potravinách
- Vyhl. 446/2004 Sb., požadavky na doplňky stravy

22

### PRO ZAJÍMAVOST

#### Nežádoucí a zakázané prvky reklamy

- Reklama v **rozporu s dobrými mravy** – def. Z. o regulaci reklamy
  - Užití motivu obav, strachu o zdraví jako motivace ke koupi výrobku
  - Rasismus, sexismus, pornografie v reklamě
- **Nekalé obchodní praktiky** – def. Z. 634/1992 Sb., o ochraně spotřebitele
  - Jednání vůči spotřebiteli, které je v rozporu s požadavky odborné péče a je způsobilé ovlivnit rozhodování spotřebitele tak, že může učinit obchodní rozhodnutí, které by jinak neučinil.
- **Agresivní obchodní praktiky** – def. Z. o ochraně spotřebitele
  - „**šmejdí**“ - Obtěžování, donucování, včetně použití síly nebo nepatřičné ovlivňování, které zhoršuje možnost rozhodnutí spotřebitele.
- **Klamavá reklama** – def. v Občanském zákoníku (NOZ)
  - „*Klamavou reklamou je taková reklama, která klame nebo je způsobilá klamat...*“ ©
  - Klamavost = vlastnost, kterou je možné způsobit představu odlišnou od objektivně vnímané skutečnosti
  - Informace nepřesné, částečně pravdivé, mnohoznačné, zavádějící... 23

### PRO ZAJÍMAVOST

#### Vztah firem a odborníků

- Dar/odměna **nesmí** být stimulem, který ovlivní **objektivitu odborníka** při předepisování či výdeji léčiv
- Dar/odměna k podpoře předepisování, výdeje/prodeje LP musí být **nepatrné hodnoty = do 1500,- Kč/rok** a musí mít vztah k vykonávané odborné činnosti
  - Např. kancelářské potřeby, odb. pomůcky, odb. literatura...
  - Nepřípustné: věcné dary, výlety, návštěvy koncertů, divadel – nesouvisí s odbornou činností
- Lze sponzorovat účast na odborných akcích (cestovné, registrační poplatky, ubytování apod.), ale pouze do roční výše stanovené SÚKL
- Firmou sponzorovaná akce:
  - Rozsah bezplatného pohoštění a ubytování musí být přiměřený a nesmí zastinit hlavní účel setkání, tj. výměnu nekomerčních odborných informací
  - „Satelitní sympozia“ na kongresech 24