

Jak se vyvíjí nový lék

Lenka Součková¹, Hana Kostková¹, Regina Demlová^{1,2}

¹Farmakologický ústav LF MU Brno

²Masarykův onkologický ústav Brno

Proces výzkumu a vývoje nových léčiv je značně časově a finančně náročný. Od zahájení výzkumu až po uvedení nového léku na trh zabere vývoj jednoho nového léčiva v průměru 12–15 let a průměrné náklady se pohybují okolo 2,6 miliard USD. Stále se zvyšující časová a finanční náročnost úzce souvisí se snahou uvádět na trh stále bezpečnější a účinnější léčiva a s tím spojenými požadavky, jako jsou např. detailnější a déletrvající bezpečnostní preklinické testy. V článku jsou popsána jednotlivá na sebe navazující stadia vývoje léku (in silico, in vitro, in vivo a in homo). Detailněji se článek věnuje charakteristikám jednotlivých fází klinického hodnocení humánních léčivých přípravků.

Klíčová slova: vývoj a výzkum léčiv, preklinické hodnocení, klinické hodnocení, registrace.

How are new drugs developed

The process of research and development of new drugs is very time and financially demanding. Since the start of research to placing the new drug on the market the development of the one new drug takes 12–15 years and the average cost is worth about – 2,6 billions. USD. The constantly increasing time and financial demand is closely linked with efforts to be marketed safer and more effective drugs and associated requirements, such as detailed and prolonged preclinical safety testing. The individual successive stages of drug development (in silico, in vitro, in vivo and in homo) are described in the article. The article discusses the characteristics of the individual phases of clinical trials for human medicines in more detail.

Key words: drug research and development, preclinical tests, clinical trials, registration.

Prakt. lékař. 2015; 11(4): 144–147

Přestože pro výzkum a vývoj nových léčiv bylo zásadní a průlomové minulé století, kdy byla vyvinuta např. převratná léčiva ze skupin antibiotik, očkovacích vakcín a v neposlední řadě antineoplastik, jejichž podávání vedlo k zásadnímu snížení mortality u dříve smrtelných onemocnění, vývoj nových léčiv nepolevuje. V dnešní době je však významněji orientován na léčiva, která jsou schopna ovlivnit spíše příčinu nemoci nežli její příznaky a také je směřován do oblasti tzv. vzácných onemocnění (onemocnění, která se vyskytují vzácně, respektive s prevalencí nižší než 5 nemocných na 10 tis. obyvatel), kde stále vhodná léčiva postrádáme.

Finanční prostředky vynaložené do výzkumu a vývoje nových léčiv stále rostou. Prohlubující se znalosti o patologických příčinách nemocí a pokrok v medicíně jsou pak hnacím motorem pro farmaceutické společnosti (vědce) hledající stále nová léčiva, na která jsou kladeny požadavky větší bezpečnosti, účinnosti. V neposlední řadě se přihlíží i k samotné nákladnosti léčby tak, aby bylo možné zajistit její dostupnost pro maximum pacientů.

Při výzkumu a vývoji nových léčiv se uplatňuje v současné době několik základních charakteristik:

- **Víceoborovost** – na výzkumu a vývoji nových léčiv se dnes vždy podílí široký mezioborový tým vědeckých pracovníků a odborníků s vysokou expertízou a specializací například z oblasti chemie (or-

ganická syntéza, analytická chemie, fyzikální chemie, biogemie), biologie (molekulární biologie, biotechnologické inženýrství), medicíny a farmacie (farmakologie, farmaceutické technologie), ale také výpočetní techniky (molekulová mechanika a dynamika, metody optimalizace biologické aktivity) či statistiky, legislativy, ekonomie, etiky a dalších vzájemně propojených oborů.

- **Systematická a racionální přístup** – mezi základní postupy a metodiky, kterých se dnes využívá při výzkumu a vývoji potenciálního léčiva a které v řadě příkladů vedly k objevům dodnes používaných léčiv, patří (1, 2):

- Modifikace chemické struktury již známého léčiva – kombinatorní chemie ve spojení s automatizovaným hodnocením biologických aktivit na receptorové úrovni (HTS – High Throughput Screening) (3)
- Screening nově objevených přírodních látek a jejich farmakologických vlastností
- Objevení nových vlastností již známých chemických látek
- Cílená syntéza zcela nových chemických látek, jejichž struktura byla navržena na základě porozumění biologickým mechanismům účinku (lékový design)
- Systematický screening vybraných molekul s určitou biologickou aktivitou při využití moderních počítačových techno-

logií (Computer Aided Molecular Drug Design) (4)

- Screening molekul na základě korelace jejich strukturálních a charakterových vlastností s jejich biologickou aktivitou (QSAR – Quantitative Structure Activity Relationship) (5)
- **Časová náročnost** – dlouhé období mezi zahájením výzkumu a aplikací jeho výsledků do klinické praxe. Proces vývoje jednoho léčiva až po jeho registraci a uvedení na trh trvá průměrně 12–15 let (6).
- **Rizikovost** – jednou z metodik měření efektivity výzkumu nových léčiv se udává počet nových chemických sloučenin (NCE – New Chemical Entity), který je nutno syntetizovat k získání jednoho originálního léčiva. V 90. letech 20. století se tento počet odhadoval na 10 000 NCE. Přestože počet NCE klesá a na začátku 21. století byl (zejména díky rostoucímu využívání racionálních metod výzkumu a rozšiřujícím se znalostem o patologických procesech nemoci na molekulární úrovni) odhadován na necelé 4 000 NCE, je vývoj nového léčiva stále považován za vysoce rizikový (7). Efektivita preklinického testování se pohybuje kolem 50%. V rámci klinických hodnocení efektivita klesá pouze na 20%, což úzce souvisí s finanční nákladovostí vývoje léčiv, protože fáze klinického hodnocení je finančně nejnáročnější. Procento úspěšnosti se navíc může lišit

i v jednotlivých oborech medicíny, například v oblasti onkologie je úspěšnost při vývoji nových léčiv pouze 5% (8).

- **Vysoká finanční nákladovost** – vzestupný trend nákladů na výzkum a vývoj léčiv je ovlivněn stále se zvyšujícími nároky a požadavky na bezpečnost nových léčiv, které vyvolávají rozsáhlejší preklinické a klinické testování hodnoceného léčivého přípravku v průběhu jeho vývoje. Průměrně se náklady na vývoj jednoho léčivého přípravku pohybují okolo 2,6 miliard USD. Náklady v roce 2014 dosáhly ojediněle skoro až 20 miliard USD, na druhou stranu lze najít příklady, kdy je částka řádově nižší (9).

Vývoj nového léku probíhá obvykle ve třech na sebe navazujících stadiích, viz obrázek 1 (10, 11):

1. Stadium základního výzkumu
2. Stadium preklinického výzkumu
3. Stadium klinického výzkumu

Nově se setkáváme v literatuře s rozdělením vývoje léčiv do čtyř fází – in silico, in vitro, in vivo, in homo (12).

In silico (Stadium základního výzkumu):

Vývoj léku začíná obvykle vyhledávacím výzkumem, kde jsou uplatňovány metody jako docking, izolace či syntéza, který je následován screeningem a testováním vůdčích struktur (leading structure) směřujícím ke strukturálním prototypům s potenciálním farmakologickým efektem. Hledá se vůdčí molekula, u které se předpokládá dostatečný léčebný účinek a současně nízká toxicita. Následně dochází k syntéze dalších modifikací a testování vybraných kandidátů. Studuje se i mechanismus účinku z hlediska biochemických pochodů na buněčné a receptorové úrovni. Základní výzkum se

v současnosti zaměřuje zejména na studium signálních mechanismů uvnitř buňky a farmakogenomiku. V tomto stadiu vývoje potenciálních nových léčiv se intenzivně využívají testovací fyzikálně-chemické metody k hodnocení interakcí biomakromolekul s přirozenými ligandy, které představují hlavní nástroj při hledání vůdčích molekul a to vše pomocí počítačových technologií. Výběrem účinné (vůdčí) molekuly přechází výzkumná fáze do fáze preklinické.

Následuje syntéza účinné látky, její optimalizace, což je předpokladem pro navržení výrobního procesu a jeho validace v dalších krocích. Identifikují se a izolují rozkladné a metabolické produkty. S vybranou vůdčí molekulou se provádí zrychlené a dlouhodobé stabilitní studie v různých stresových podmínkách. V tomto období se také hledá ideální léková forma a navrhuje se technologie výroby vybrané lékové formy. Po výrobě a validaci lékové formy se opět provádí stabilitní testy. Veškeré procesy (syntéza, příprava lékové formy) a zkoušky musí být provedeny v souladu se správnou laboratorní praxí (GLP – Good Laboratory Practice) a závěrečná fáze výroby hodnoceného léku musí probíhat v podmínkách správné výrobní praxe (GMP – Good Manufacturing Practice). Výsledky všech testů jsou zaznamenávány a vypracovává se dokumentace (DMF – Drug Master File), které slouží jako podklady pro případnou registraci léčiva.

In vitro (Stadium preklinického výzkumu):

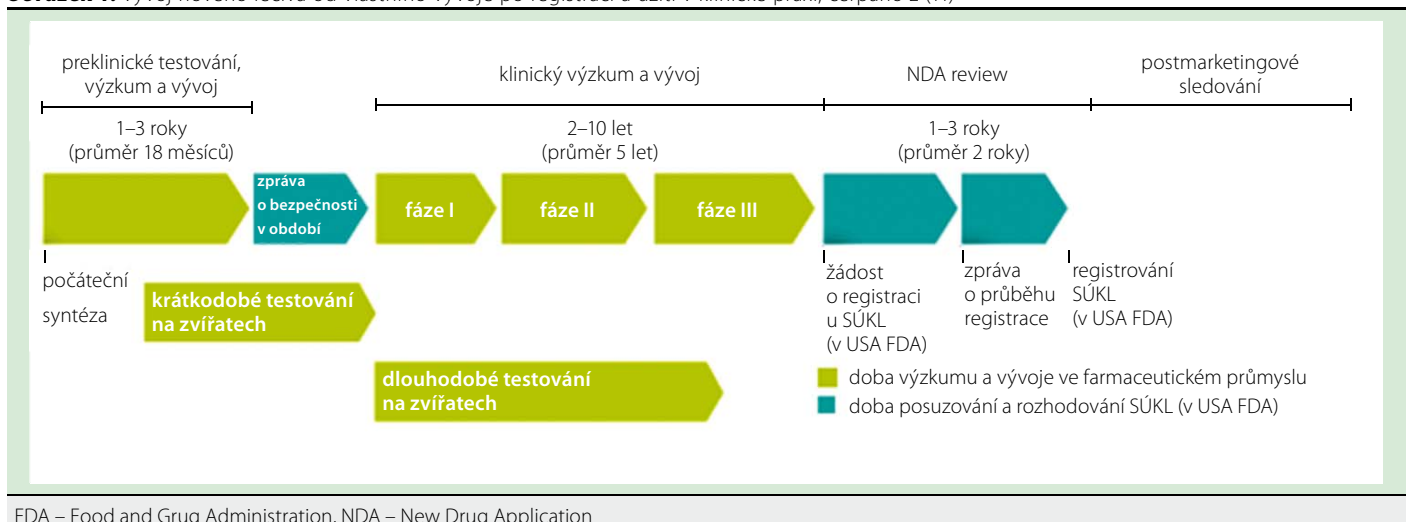
Preklinické studie probíhají na různých úrovních výzkumu a dělí se na dvě základní skupiny – in vitro a in vivo experimenty. Na in vitro modelech (jako jsou například izolované buňky, tkáně, orgány) se účinná látka testuje z hlediska toxicity a farmakologických vlastností. Detailněji se zkoumá a ověřuje mechanismus účinku a vliv dávky na toxicitu a snášenlivost. Přes začlenění in vitro

testů do preklinického výzkumu, což umožňuje snížit počet pokusných zvířat, nelze živé zvířecí modely kompletně nahradit a v rámci preklinického výzkumu mají stále svou nezastupitelnou roli. Zejména proto, že je nutné ověřit účinnost a bezpečnost potenciálního léku na orgánové systémy se všemi vazbami, které existují pouze v komplexním živém organismu. Tyto preklinické studie se provádí obvykle na zdravých zvířatech, ale v některých případech rovněž i na zvířatech s modelovým onemocněním, u nichž se emle navozuje patologický stav.

In vivo (Stadium preklinického animálního výzkumu):

Na in vivo modelech se studují a ověřují základní farmakokinetické vlastnosti, vyvíjejí se analytické metody na stanovení dané látky z plazmy/moči, sloužící jako podklad pro nastavení metodiky detekce u lidí. Provádí se studie subchronické a chronické toxicity, speciální toxikologie se zaměřením na mutagenitu, teratogenitu, kancerogenitu. Stanovují se vhodné dávky a sleduje se vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků. Vždy je potřeba provést výše zmíněné testy minimálně na dvou zvířecích druzích, kdy jeden z nich musí být hlodavec a druhý nehlodavec. Z hlodavců se často využívá myš domácí, křeček syrský, potkan obecný nebo morče domácí. Z nehlodavců se pak volí nejčastěji mezi králíkem domácím, kočkou domácí, psem domácím nebo prasetem domácím. Definuje se maximálně tolerovaná dávka, která následně slouží k odvození dávky, která bude poprvé podána lidem v rámci klinického hodnocení fáze I. Cílem preklinických studií je zhodnocení nové účinné látky z hlediska bezpečnosti a účinnosti a potenciálu pro klinické použití (13). Všechny preklinické studie jsou prováděny za dodržení etických standardů zacházení s laboratorními

Obrázek 1. Vývoj nového léčiva od vlastního vývoje po registraci a užití v klinické praxi, čerpáno z (11)



FDA – Food and Drug Administration, NDA – New Drug Application

zvířaty a v souladu se správnou laboratorní praxí v akreditovaných zařízeních.

In homo (Stadium klinického výzkumu)

(14): Vlastní klinický vývoj nového léku probíhá zpravidla ve 4 fázích, z nichž každá je tvořena souborem klinických hodnocení, které na sebe navazují nebo se částečně překrývají.

- Fáze I – První podání léčiva člověku (Human pharmacology)
- Fáze II – Průzkumové léčebné podání léčiva (Therapeutic exploratory)
- Fáze III – Potvrzovací léčebné podání léčiva (Therapeutic confirmatory)
- Fáze IV – Klinické použití (Therapeutic use)

Vzhledem k tomu, že tato část výzkumu zahrnuje zapojení lidských subjektů, je velmi přísně regulována. V ČR upravuje proces klinického hodnocení zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů, a detailněji pak také vyhláška č. 226/2008 Sb. o správné klinické praxi. Hlavním regulačním úřadem, který se touto problematikou zabývá, je Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Nezastupitelná je také role tzv. etických komisí.

Klinické hodnocení fáze I: V první fázi klinického hodnocení se hodnocený léčivý přípravek poprvé podává lidem, obvykle několika málo zdravým dobrovolníkům, jejichž počty lze vyčíslit maximálně v jednotkách až desítkách. Pouze výjimečně je hodnocený léčivý přípravek ve fázi I podáván pacientům (např. v onkologii, kdy je podání hodnocené léčivé látky zdravému člověku vysoce nevhodné). V okamžiku prvního podání léčivého přípravku člověku jsou k dispozici pouze údaje získané z preklinického testování. Vzhledem k tomu, že výsledky těchto testů nelze plně vztáhnout na lidský organizmus, je na místě velká opatrnost. Z toho důvodu probíhá aplikace léčiva pod přísným dohledem na tzv. Klinicko-farmakologických jednotkách (Phase I Units) a podání bývá jednorázové či krátkodobé. Do této fáze také nesmějí být zařazovány tzv. zranitelné osoby, jako jsou děti, těhotné ženy, osoby s omezenou způsobilostí k právním úkonům či osoby zbavené této způsobilosti.

Ve fázi I klinického hodnocení se zpravidla nehodnotí účinnost testovaného léčiva. Klinické hodnocení fáze I je zejména zaměřeno na hodnocení bezpečnosti, tolerance a snášenlivosti hodnoceného léčivého přípravku (výskyt potenciálních nežádoucích účinků a tolerance podávaných dávek). Cílem klinického hodnocení fáze I také obvykle bývá získání základních farmakokinetických a farmakodynamických in-

formací. Z výsledků farmakokinetických studií se předběžně určují terapeutické dávky a intervaly podání hodnoceného léčivého přípravku. Začíná se podáváním nízkých dávek, které se postupně zvyšují. Následně se stanovují dávkovací schémata pro navazující fáze klinického hodnocení.

Klinické hodnocení fáze II: Pokud je hodnocené léčivo na základě výsledků z fáze I vyhodnoceno jako dostatečně bezpečné, posouvá se jeho vývoj do další fáze klinického výzkumu. Ve fázi II klinického hodnocení se testovaná látka poprvé podává v dané indikaci malému počtu vybraných, přesně definovaných nemocných (desítky až stovky).

Cílem klinického hodnocení fáze II je poprvé ověření a zhodnocení farmakodynamického účinku léčiva na lidský organizmus. Současně se hledá vhodná dávka a shromažďují se i další údaje, např. detailnější farmakokinetické údaje, sleduje se mimo jiné i to, jakým způsobem nemoc ovlivní osud léčiva v lidském těle. Monitorují se plazmatické hladiny účinné látky a jejich metabolitů. Hlavním zaměřením klinického hodnocení fáze II však stále zůstává hodnocení bezpečnosti a tolerance. Registrují se a vyhodnocují nežádoucí účinky po jednotlivém a opakovaném podání v různých dávkách (toleranční studie), u cytostatik se stanovuje maximální tolerovatelná dávka neboli dávka, při jejímž podání jsou nežádoucí účinky akceptovatelné.

Klinické hodnocení fáze III: V případě, že jsou výsledky z II. fáze klinického hodnocení příznivé, potvrdí-li se dobrá účinnost a přijatelně nízký výskyt nežádoucích účinků, postupuje testování hodnoceného léčivého přípravku do fáze III.

Většinou se jedná o mezinárodní klinické studie, které probíhají v mnoha centrech (**multicentrické studie**), jejichž cílem je prokázat účinnost hodnoceného léčivého přípravku na velkém počtu pacientů.

Studie fáze III bývají často:

- **kontrolované** – léčivý přípravek je srovnáván s tzv. kontrolou, kterou může představovat placebo (obsahující neúčinnou látku upravenou do stejné lékové formy jako hodnocený léčivý přípravek), případně tzv. aktivní komparátor (konkurenční léčivo, které je považováno za standard léčby daného onemocnění) nebo i jiná dávka hodnoceného léčivého přípravku
- **randomizované** – subjekty jsou do jednotlivých skupin/ramen (experimentálních či srovnávacích/kontrolních) přiřazovány metodou náhodného výběru

- **zaslepené** (dvojitě zaslepené) – pacient (u dvojitě zaslepených i lékař) neví, do jaké skupiny/ramene byl zařazen a jakou léčbu tedy bere

Cílem této fáze klinického hodnocení je získat dostatek podkladů potřebných pro registraci přípravku. Vypracovává se dokumentace potřebná pro podání žádosti o registraci. Sbírají se zejména údaje o účinnosti léku v reálné populaci pacientů v dané diagnóze. Hodnotí se a potvrzuje, zda je hodnocený léčivý přípravek účinný u zvoleného onemocnění, u určené skupiny pacientů a při zvoleném způsobu podávání. V některých případech může být předmětem hodnocení ve III. fázi klinické studie rozšíření spektra diagnóz, u kterých by bylo možné přípravek použít. Nepřetržitě se ověřuje bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Po úspěšně ukončených preklinických a klinických studiích fází I až III, během kterých se vyhodnotí dostatečný farmakologický účinek a projevy nežádoucích účinků jsou tolerovatelné, lze tyto výsledky klinických hodnocení předložit regulačním autoritám k registraci nového léku.

Registrace nového léčiva: Před uvedením na trh v České republice podléhá každý (hromadně vyráběný) léčivý přípravek schvalovacímu řízení, tzv. registraci. V ČR upravuje proces registrace zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů, a detailněji pak také vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků.

V rámci registračního procesu se předkládá dokumentace, ve které budoucí držitel registračního rozhodnutí prokazuje bezpečnost, účinnost a kvalitu přípravku. Mimo jiné se posuzují také návrhy souhrnu údajů o přípravku (SPC), který slouží lékařům a zdravotnickým odborníkům jako klíčový zdroj informací o léčivém přípravku i návrhy příbalové informace pro pacienta a návrhy textů na obal léčivého přípravku, indikace, kontraindikace a dávkování přípravku (15).

Výstupem je hodnotící zpráva a příslušné regulační/správní rozhodnutí – Rozhodnutí o registraci.

Po získání registrace je možné nový léčivý přípravek uvést na trh a zahájit jeho používání při poskytování zdravotní péče.

Klinické hodnocení fáze IV: Z důvodu sledování dlouhodobé bezpečnosti při užívání nového léku v reálné populaci v podmínkách běžné klinické praxe se provádí klinické hod-

nocení fáze IV = tzv. poregistrační klinické hodnocení. Během klinického hodnocení fáze IV se shromažďují informace o výskytu nežádoucích účinků, o účincích při dlouhodobém podávání, nové informace o možných interakcích s jinými léky. V těchto dlouhodobých studiích se např. sleduje, jak léčivo ovlivňuje mortalitu pacientů, tj. zda jeho podávání prodlužuje jejich život a zlepšuje jeho kvalitu (či naopak).

Klinické hodnocení fáze IV probíhají zpravidla v souladu s rozhodnutím o registraci (schváleným Souhrnem údajů o přípravku, SPC), oproti běžné klinické praxi je zde ale „intervence“. To znamená, že studie je prováděna v souladu s předem schváleným protokolem, který definuje kritéria výběru pacientů, plánované návštěvy, dodatečné odběry atd.

Kromě klinického hodnocení fáze IV je možné získat informace o již registrovaném léčivém přípravku prostřednictvím neintervenciálních poregistračních studií bezpečnosti. Cílem těchto studií je vyhodnotit možná rizika nového léčivého přípravku zejména z hlediska bezpečnosti. Tento typ studií nemá představovat skrytý nástroj marketingu a nemá vést ke zvýšení předepisování a užívání nového léku. Z toho důvodu musí zahrnovat určitý výzkumný plán a je nutné je předem ohlásit na SÚKL (16). Nepodléhají ovšem tak přísné regulaci a schvalovacímu procesu jako klinická hodnocení fáze I až IV.

Bez klinických studií si dnes nelze představit žádný medicínský obor, protože na základě výsledků prospektivních randomizovaných klinických studií fáze III se staví základy medicíny založené na důkazech (evidence based medicine).

Tato práce byla podpořena projektem RECAMO CZ.1.05/2.1.00/03.0101 a projekty velkých infrastruktur Lékařské fakulty Masarykovy univerzity ACIU LM 2011017 a CEZCRIN LM2013034.

Literatura

1. Park BK, Boobis A, Clarke S, et al. Managing the challenge of chemically reactive metabolites in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(4): 292–306.
2. Chodera JD, Mobley DL, Shirts MR, et al. Alchemical free energy methods for drug discovery: progress and challenges. *Curr Opin Struct Biology* 2011; 21(2): 150–160.
3. Macarron R, et al. Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(3): 188–195.
4. Shlonimskaya N, et al. An Application of Computer-Aided Molecular Design (CAMD) Using the Signature Molecular Descriptor—Part 2. Evaluating Newly Identified Surface Tension-Reducing Substances for Potential Use as Shrinkage-Reducing Admixtures. *J Am Ceram Soc* 2014; 97(2): 378–385.
5. Liaw A, Svetnik V. QSAR modeling: prediction of biological activity from chemical structure. *Statistical Methods for Evaluating Safety in Medical Product Development* 2015: 66–83.
6. Nicolau KC. Advancing the Drug Discovery and Development Process. *Angew. Chem. Int. Ed* 2014; 53: 9128–9140. doi: 10.1002/anie.201404761.
7. Kuchař M. Výzkum a vývoj léčiv. 1st ed. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2008. ISBN 978-80-7080-677-7.
8. Djulbegovic B, Hozo I, Ioannidis JA. Improving the Drug Development Process: More Not Less Randomized Trials. *JAMA* 2014; 311(4): 355–356. doi: 10.1001/jama.2013.283742.

9. Avorn J. The \$2.6 Billion Pill –Methodologic and Policy Considerations. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372(20): 1877–1879.

10. Nwaka S, Ridley RG. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public–private partnerships. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(11): 919–928.

11. Svobodník A, Demlová R, Pecen L, a kol. Klinické studie v praxi, vyd. Facta Medica s.r.o., 2014, ISBN: 978-80-904731-8-8.

12. Berthelsen R, Sjögren E, Jacobsen J, Kristensen J, Holm R, Abrahamsson B, Müllertz A. Combining in vitro and in silico methods for better prediction of surfactant effects on the absorption of poorly water soluble drugs a fenofibrate case example. *International journal of pharmaceutics* 2014; 473(1): 356–365.

13. Mangipudy R, Burkhardt J, Kadambi VJ. Use of animals for toxicology testing is necessary to ensure patient safety in pharmaceutical development. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 70: 439–441.

14. Silverman M. Clinical Trial End Points At Different Phases of Clinical Development 2011 <https://biostrategics.wordpress.com/2011/02/28/clinical-trial-end-points-at-different-phases-of-clinical-development/16-04-2015>.

15. Demlová R, Říhová B, Grycová Z. Životní cyklu s léčiv. Klinické hodnocení a registrace léčivých přípravků, farmakovigilance a stanovování cen a úhrad léčiv. Brno: Masarykova univerzita, LF: 2014: 25.

16. <http://www.sukl.cz/leciva/phv-3-verze-3> 17-04-2015.

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2015

MUDr. Regina Demlová, Ph.D.

Farmakologický ústav LF MU

Kamenice 5, 625 00 Brno

demlova@med.muni.cz
