

Krótką historia leku - jak powstaje lek ,  
Od pomysłu do pacjenta

Leszek Borkowski  
22 marca 2012 roku

# Cykl życia produktu leczniczego

- Znalezienie substancji czynnej czyli aktywnej biologicznie, działającej.
- Badania fizykochemiczne, ustalanie optymalnej postaci, badania przedkliniczne, badania kliniczne.
- Dopuszczenie do obrotu.
- Monitorowanie bezpiecznej farmakoterapii.
- Badania rozwojowe czyli kliniczne oraz obserwacyjne.
- Promocja i informacja medyczna o leku.
- Wprowadzenie do systemu np. refundacja apteki otwarte i zamknięte tzw. Lz, chemioterapia niestandardowa, programy lekowe.
- Rejestracja generyków, biopodobnych, me-too, kongenerów czyli różnego typu pochodnych cząsteczki wyjściowej.

# Etapy rozwoju leku

- **Poczęcie leku do 15 lat:** pomysł, przypadek, celowane badania naukowe, badania na zwierzętach, badania kliniczne / do 15 lat /
- **Poród leku od 1 roku do 3 lat :** rejestracja narodowa, europejska, światowa
- **Dojrzewanie do 5 lat :** badania obserwacyjne, plan zarządzania ryzykiem, nowe wskazania i nowe przeciwwskazania , OTC-Rp-LZ, zmiany, podejrzewany mechanizm działania
- **Dorosłość do 20 lat:** refundacja, programy lekowe, chemioterapia niestandardowa, stosowanie off label, AOTM, HTA , GIF, Pharmacovigilance, powrót do terapii celowanej, biomarkery predykcyjne, modyfikacja mechanizmu działania.
- **Starość do 5 lat:** malejąca ordynacja, substytucja nowymi cząsteczkami, poczęcie nowego generyku /biopodobnego, cząsteczki mee-too, kongrenery ćwiczenia dla studentów synteza i analiza farmaceutyczna podręczniki chemii farmaceutycznej, farmakologii.
- Czasami starość nie prowadzi do zapomnienia lub usunięcia leku ale następuje jego tryumfalny powrót np. kwas acetylosalicylowy przeciwzakrzepowe działanie/ aspiryna/,
- arsenik TRISENOX w ostrej białaczce promielocytowej APL .

# Człowiek – choroba – lek - leczenie

- **Człowiek jego choroby oraz stosowane leki** - tak było od zawsze.
- Początki farmakologii – to magia , istotne były czynności rytualne mające wzmacniać wiarę pacjenta i otoczenia w poprawę stanu chorego.
- Skuteczność leków była niezwykle rzadka i przypadkowa.
- Medycyna egipska, chińska to nieśmiałe początki skutecznych leków.

# Leki wczoraj-leczenie standardowe

- Pacjenci z identycznym zespołem chorobowym identycznie leczeni



**Jeden lek dla wszystkich czyli  
jak uniwersalne buty,  
jeden rozmiar pasuje dla  
wszystkich,**

# Rezultaty leczenia standardowego

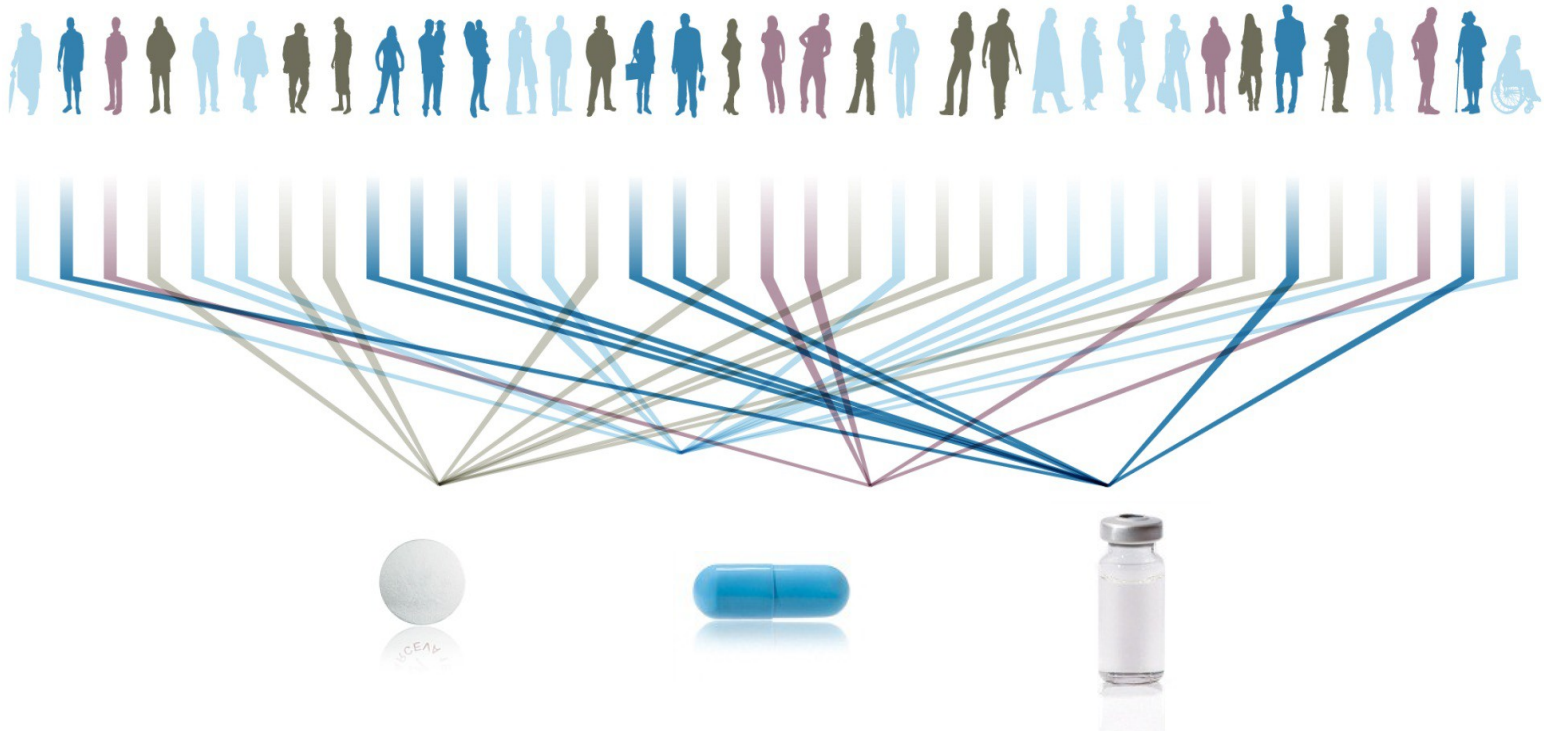
Obszar terapeutyczny \_\_\_\_\_ Skuteczność(%)

•Choroba Alzheimerera	30
•Zaburzenia rytmu	60
•Depresja (SSRI)	62
•Cukrzyca	57
•Nietrzymanie moczu	40
•Migrena (ostra)	52
•Onkologia	25
•Osteoporoza	48

# Leki dzisiaj -leczenie personalizowane

- Medycyna personalizowana (PHC, *ang. Personalised Healthcare*) opisuje nowy sposób podejścia do opieki zdrowotnej, który w sposób szczególny uwzględnia najbardziej aktualną wiedzę z zakresu molekularnych mechanizmów będących przyczyną chorób. Uwzględnia również indywidualną charakterystykę pacjentów.
- Leczenie celowane właściwy lek dla wybranego pacjenta. Gdybyśmy znaleźli dwóch osobników, u których rozwinęły by się nowotwory tego samego narządu to te nowotwory będą inne.

# Leczenie celowane - leczenie personalizowane czyli wyselekcjonowanie pacjentów.





# Poczęcie leku

1/Najpierw jest choroba .

2/Badanie wielkości populacji chorych i ich prognozowany przyrost .

3/Analiza potencjalnej rentowności prac badawczych , ocena jakości leków już dostępnych na rynku farmaceutycznym.

**4/Badanie jej przyczyn- mechanizm danego schorzenia , patogeneza.**

5/Badanie potencjalnego punktu uchwytu dla nowej substancji czynnej.

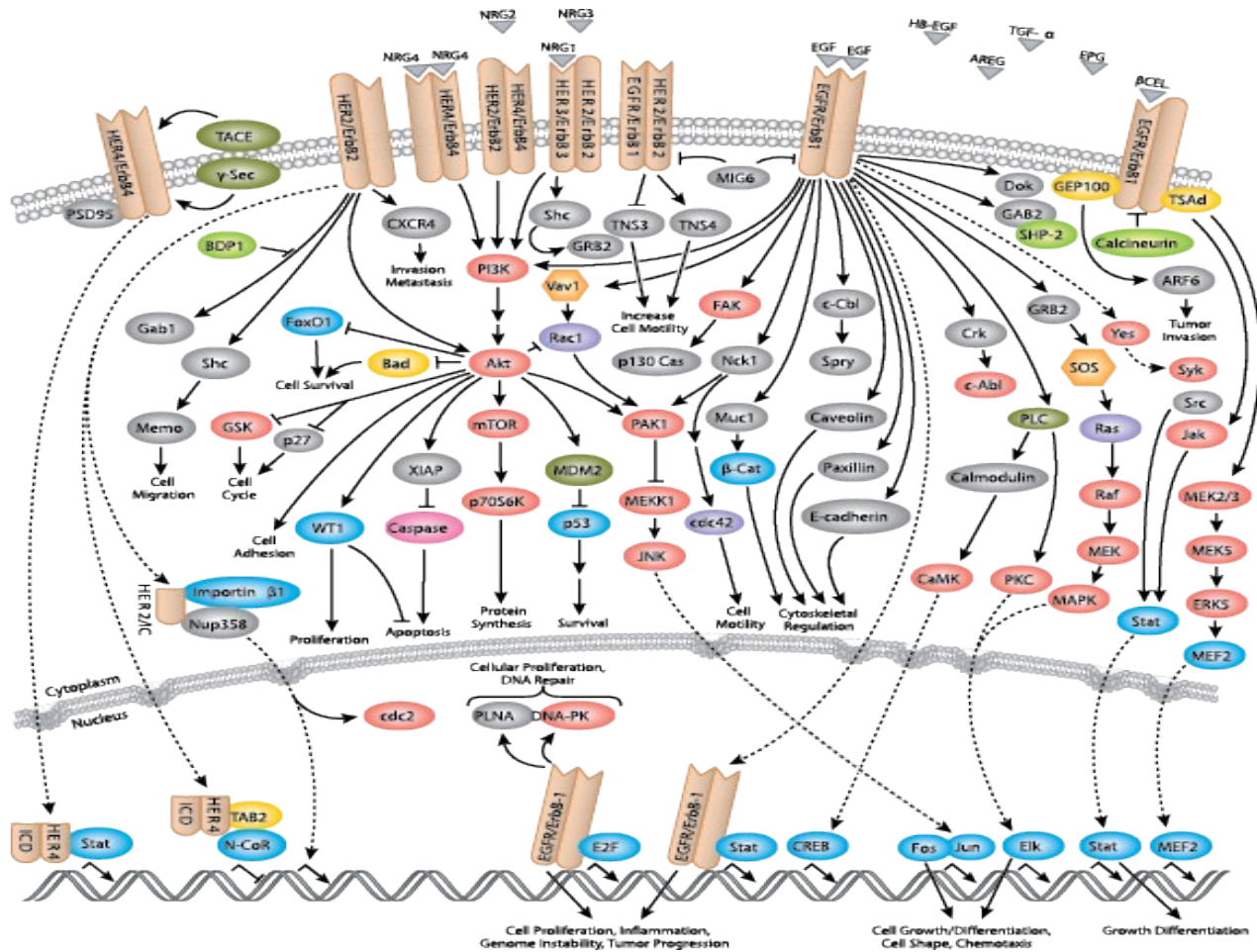
**6/Opracowanie i optymalizacja struktury wiodącej . Praca dla bioinformatyków.**

# Opracowanie i optymalizacja struktury leku

Aby podejmowane decyzje były jak najbardziej trafne, inwestujemy systematycznie w nauki informatyczne. Wykorzystanie: bioinformatyki, chemioinformatyki, statystyki, przetwarzania informacji (*information science*) i inżynierii wiedzy (*knowledge engineering*) ułatwia odkrywanie i rozwijanie nowych leków.

- **Konieczna ścisła współpraca:**
  - biologów molekularnych
  - bioinformatyków
  - klinicystów

# Poczęcie leku-badanie przyczyn choroby



# Genom i proteom

- GENOM - to zbiór wszystkich genów człowieka. To taki pendrive z artykułami
- PROTEOM - to zbiór wszystkich białek kodowanych przez cały genom. To taki zbiór artykułów.

Nie wiemy jak informacja zawarta w genomie przekłada się na rozwój i funkcjonowanie całego organizmu. Zmiany epigenetyczne czyli zmiany w regulacji ekspresji genów nie wynikają ze zmian w genomie.

# Choroby

- Komórki rozmawiają ze sobą za pomocą białek. Obserwowany efekt krążenia informacji genetycznych prowadzi do olbrzymiej ilości zdarzeń prawidłowych. Dzięki temu każda tkanka zachowuje swoją budowę i spełnia swe funkcje.
- W wyniku fałszywych informacji dochodzi do **złych zdarzeń zwanych chorobami nowotworowymi** a właściwie to złymi zdarzeniami są np. nadekspresja czyli nadmierne wytwarzanie białka HER 2.
- W organizmie mamy molekularne znaczniki, które regulują ekspresję genów włączając je lub wyłączając. To są procesy epigenetyczne. Białka, które odczytują, zmieniają lub usuwają te znaczniki molekularne mogą być przyczyną wielu chorób.

# Choroby

- Mamy geny złe i dobre.
- Część genów śpi.
- Molekularne znaczniki budzą geny.
- Następuje ekspresja genów.
- Powstają złe białka nośniki złych wiadomości.
- Zaczyna się choroba kaskada różnych białek , które trzeba blokować albo tworzyć albo zwiększać ich stężenie aby leczyć pacjenta.

# Powstawanie chorej tkanki

- Najpierw szkielet z włókien fibrynowych.
- Na szkielecie zakotwiczą się komórki tworzące guz/chorą tkankę.
- Aby zła komórka się zaczepiła na szkielecie musi mieć kotwiczkę czyli białko adhezyjne integrynę.
- Jak blokujemy i niszczymy kotwiczkę to nie ma guza – leki inhibitory integryn Etaracyzumab, Cilengityd

# Instylacja BCG

- Do pęcherza moczowego z **nienaciekającym rakiem** wprowadzamy bakterie gruźlicy czyli robimy instylację BCG.
- Wywołany przez nie stan zapalny pęcherza pobudza wojsko komórek limfocyty T wytwarzane w szpiku kostnym komórki odpornościowe, które produkują interleukiny aktywujące układ immunologiczny pacjenta oraz następuje wyjazd śmieciarek czyli makrofagów sprzątających komórki nowotworowe z bakteriami gruźlicy.



# Angiogeneza powstawanie naczyń krwionośnych w guzie nowotworowym

- Jak podamy leki niszczące lub zmniejszające tworzenie naczyń krwionośnych w guzie to guz jest głodny, słaby i zdycha.
- Tak działa lek Avastin Bevacizumab – nowotwory okrężnicy , odbytu.
- Zatrzymuje on prawidłowe działanie białka VEGF krążącego normalnie we krwi i powodującego wzrost naczyń krwionośnych. W następstwie zatrzymania działania VEGF komórki nowotworowe nie rozwijają własnego zaopatrzenia w krew, tlen i substancje odżywcze.
- Następuje spowolniony wzrost guza.

# Imatynib – leczenie zespołu hipereozynofilowego

- Zespół hipereozynofilny to choroba nowotworowa – mamy do czynienia z nadmiarem komórek, które jak balony wypełnione są kinazami tyrozynowymi, enzymami robiącymi katastrofę totalne zniszczenie w otaczających je tkankach.
- Jeżeli pacjent ma mutacje genu kodującego białko PDGF to kinaza tyrozynowa wytwarzana przez białko PDGF jest wrażliwa na lek Imatynib.
- Jeżeli pacjent chorujący na ten sam zespół ma mutacje innego genu kodującego białko BCR-ABL to jego kinaza jest dużo mniej wrażliwa na lek Imatynib.

# Nowotwory piersi

- Mechanizm leczenia Herceptyną.

**Rak piersi** – jedna z głównych przyczyn zgonów u kobiet

Około 1,4 miliona nowych przypadków raka piersi rocznie na świecie

Ponad 450 000 pacjentek nadal umiera rocznie z powodu raka piersi

15–25 % guzów raka piersi wykazuje nadekspresję białka HER2 na powierzchni komórek nowotworowych **Herceptin** blokując białko HER2 hamuje nadmierny rozrost komórek, które wykazują jego nadmierne wytwarzanie



# Poczęcie leku

Należy syntetyzować cząsteczkę poprzez :

surowca roślinnego , oczyszczenie a następnie synteza potwierdzająca budowę cząsteczki /  
chinina /; a/izolacja z

- b/ modyfikacja cząsteczek o znanym działaniu biologicznym / aspiryna z kw salicylowego /
- c/ wykorzystywanie działań niepożądanych leków już stosowanych / viagra –sildenafil-  
szukano inhibitora fosfodiesterazy do wykorzystania w leczeniu niewydolności serca ,  
•
- d/ przypadkowe odkrycia /serendipity /ale te jak mówił Pascal zdarzają się tylko umyślnie  
przygotowanym Fleming zielona pleśń na hodowli gronkowca ,  
odkrycie cisplatyny cytostatyku-fizyk Rosenberg obserwował podział  
bakterii pod wpływem prądu elektrycznego , ale to nie on a elektrody platynowe hamowały  
rozwój komórkowy,  
•
- e/ synteza poprzez roboty do syntezy organicznej / chemia strukturalna i kombinatoryczna ,  
elektroniczne metody obliczeniowe i bioinformatyczne

# Nowe leki

- Kluczem do rozwoju medycyny personalizowanej są badania, które są w stanie prześledzić przyczyny choroby do poziomu molekularnego. Badania genomu człowieka pomagają dogłębnie zrozumieć biologię komórki i patogenezę chorób.
- W odróżnieniu od względnie statycznego genomu, proteom jest dynamicznym systemem, który może zmieniać skład jakościowy i ilościowy białek w reakcji na zmieniające się warunki (czynniki środowiskowe, temperaturę, ekspresję genów, podanie substancji czynnych itp.).
- Współczesne działania naukowców skupiają się przed wszystkim na ciągłej aktualizacji panelu poznanych mutacji, które w przyszłości mogą stać się celami terapeutycznymi. Konieczne jest też opracowanie prostych i wysokoprzepustowych testów do wykrywania **mutacji punktowych**, insercji, delecji.
- Lista genów biorących udział w rozwoju chorób nowotworowych czyli onkogenów zdecydowanie nie jest pełna. Dlatego dzisiejsi naukowcy uczestniczący w globalnym przedsięwzięciu „**Cancer Genome Project**” (mającym na celu zbadanie genomów nowotworowych) analizują inne kluczowe mutacje, które powodują rozwój i sprzyjają występowaniu chorób nowotworowych. Celem tego zintegrowanego, międzynarodowego przedsięwzięcia badawczego jest wykrycie wszystkich mutacji, które **powodują 50 najczęstszych rodzajów nowotworów u człowieka**.

# Biomarkery = Biowskażniki

- Dzisiaj poszukiwanie biomarkerów jest tak samo ważne jak poszukiwanie nowych leków.
- Same nowoczesne leki bez nowoczesnych biomarkerów niewiele pomogą społeczeństwu.
- Rośnie także rola badań cytomolekularnych czyli określenie jaki gen uległ jakiej mutacji.
- Mając lek inowacyjny, biomarker oraz wynik testu genetycznego przystępujemy do leczenia.

# Biomarkery = biowskaźniki, biowyznaczniki

- Optymalne stosowanie leków powinno wiązać się z równoczesnym badaniem u pacjenta poziomem:
- a/ **biomarkerów prognostycznych** aby określić stan zaawansowania choroby oraz
- b/ **biomarkerów predykcyjnych** określających postępy w leczeniu czyli jakość odpowiedzi na podawany lek.
- Poszukujemy wyznaczników, biomarkerów czyli cząsteczek na powierzchni i wewnątrz komórek chorych określających rodzaj mutacji genu.
- Biomarkery podpowiedzą nam jak terapia będzie najskuteczniejsza. To także pomaga nam w poszukiwaniu nowych leków, które działałyby selektywnie na komórki w których wystąpiły określone mutacje.

# Biomarkery

*Osoby zdrowe*

*Choroba bezobjawowa*

*Choroba objawowa*

*leczenie / po leczeniu*

**Ocena ryzyka**

Predyspozycja do rozwoju choroby

**Markery serologiczne do wyodrębnienia z populacji osoby wysokiego ryzyka obecność przeciwciał przeciwko Saccharomyces cerevisiae wskazuje osoby zagrożone rozwojem choroby Leśniowskiego-Crona**

**Skrining**

Wczesne rozpoznanie

**Biomarkery Prognostyczne**

Przewidywanie prawdopodobnego przebiegu choroby

**Biomarkery Predykcyjne**

Przewidywanie odpowiedzi na lek

**Monitorowanie**

Monitorowanie przebiegu leczenia



# Biomarkery zapalenia

- Włączenie biomarkerów stanu zapalnego takich jak stężenie białka C-reaktywnego/CRP/ lub stężenie fibrynogenu może zapobiec jednemu na 400-500 incydentów sercowo-naczyniowych u osób bez rozpoznanej choroby układu krążenia.

Poczęcie leku-badania przedkliniczne, trwają od roku do 3 lat

- **Stosowane na zwierzętach lub hodowlach tkankowych** , musi być prowadzone według Dobrej Praktyki Laboratoryjnej GLP.
- Przenoszenie ich rezultatów na badania kliniczne wymaga wielkiej pokory naukowej np. aspiryna działa teratogennie na zarodki jaj kurzych.
- Badania przedkliniczne stanowią podstawę do badań bezpieczeństwa i tolerancji w I fazie badania klinicznego.

# Poczęcie leku - badania kliniczne I,II i III fazy trwają od 5 do 7 lat

- **Rozwój medycyny nie jest możliwy bez eksperymentów na ludziach zwanych badaniami klinicznymi.** W roku 2012 badano 981 nowych molekuł: szczepionek i leków onkologicznych
- To powoduje ,że są one prowadzone , ale w coraz lepszych warunkach dla pacjenta i pod coraz większą kontrolą.
- **Celem badania klinicznego nie jest słuzenie pacjentowi, nie jest jego indywidualne leczenie a jedynie słuzenie postępowi nauk w zakresie tematycznym badania.**
- Badania kliniczne w onkologii mają najmniejszy sukces ze wszystkich obszarów terapeutycznych. W latach 2000-2011 w EU-EMA zarejestrowano zaledwie 30 nowych molekuł onkologicznych  
/ 40 FDA-USA /
- Zabiegi eliminujące powstawanie błędów to wytyczne GCP, ICH, kontrola badań przez monitora, inspekcje organów kompetentnych, randomizacja , zaślepienie.

# **Pacjenci garną się do badań klinicznych bo widzą tylko wierzchołek góry lodowej a nie dostrzegają ryzyka**

- Większość pacjentów polskich postrzega badania kliniczne jako rezultat postępu w medycynie oraz drogę poprawy fatalnej sytuacji w służbie zdrowia.
- Uczestnicy eksperymentu medycznego mają specjalne traktowanie , ominięcie kolejek , lepszy i szerszy zakres towarzyszącej diagnostyki, zwiększoną troskę jaką otacza się osoby uczestniczące w badanie.
- W przypadkach pogorszenia stanu zdrowia, braku poprawy , bezradności medycyny w trudnych do leczenia schorzeniach powoduje ,że wzrasta gotowość pacjentów do udziału w badaniach klinicznych z 50% do prawie 90%

# Rejestracja leku

- Pan. dr Waldemar Zieliński

## Monitorowanie bezpiecznej farmakoterapii



- Plan Zarządzania Ryzykiem
- Zbieranie działań niepożądanych przez personel medyczny cały oraz pacjenta z opiekunami włącznie.
- **Biały personel musi zgłaszać** natomiast pacjent i rodzina **może** zgłaszać działania niepożądane.
- Stwierdzono, że dopuszczenie pacjenta do zgłaszania działań niepożądanych skraca bieg informacji o 6 miesięcy. Każdy lek pomaga ale także szkodzi.

Zbieranie działań niepożądanych pomaga firmie farmaceutycznej, lekarzowi, pacjentowi, organom państwowym regulacyjnym.

- Mamy na rynku Denosumab lek biologiczny-ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2, który pochodzi od tego samego wytwórcy i występuje na rynku w dawce 60 mg jako Prolia i w dawce 120 mg jako Xgeva
- Oba te produkty lecznicze mają różne wskazania i różne działania uboczne.
- Oznacza to ,że słusznym jest obserwowanie działań niepożądanych w korelacji ze wskazaniem oraz przyjętą dawką. Ta sama substancja czynna nie oznacza zawsze tych samych działań niepożądanych.

# Działania niepożądane leków

- Niepożądanym działaniem produktu leczniczego stosowanego u ludzi jest każde niekorzystne i niezamierzone działanie tego leku.
- Stosowanego zgodnie z zaaprobowanymi wskazaniami.
- Stosowanymi poza zaaprobowanymi wskazaniami rejestracyjnymi / off-label use /.
- Stosowanego w celach pozamedycznych.
- Wynikającego z nadużywania leku.
- Wynikającego z przedawkowania leku-zatrucia.
- Wynikającego z popełnionego błędu.



# Kontrola leku na rynku

- **PHS** badanie porejestracyjne
- **PASS** porejestracyjne badanie bezpieczeństwa , jeżeli są nieinterwencyjne to te powinny być mimo to zgłoszone do URPL oraz Komisji Bioetycznej
- **PAES** badanie efektywności Post Authorization Efficacy Study czyli czy lek działa.
- EMA przejściowo wprowadziła rejestr ENCePP jako nowy rejestr badań PASS-porejestracyjnych badań bezpieczeństwa i PAES-badań efektywności
- Leki dopuszczone do obrotu po 01.01.2011 maja nadany od września 2013 roku na 5 lat **czarny odwrócony trójkąt** symbol oznaczenia szczególnej kontroli bezpieczeństwa i skuteczności.

# HTA, NICE, AOTM

- HTA=Health Technology Assessment : ocena technologii medycznych lekowych i nielekowych.
- NICE= National Institute for Health and Clinical Excellence, brytyjska samodzielna agencja pozarządowa wydająca rekomendacje w sprawie oceny technologii medycznych.
- AOTM=Agencja Oceny Technologii Medycznych zajmuje się w Polsce oceną technologii medycznych lekowych w połączeniu z możliwościami finansowymi MZ. Wydaje się ,że lepszym rozwiązaniem byłaby ocena merytoryczna skuteczności, przydatności danej technologii medycznej. Natomiast decyzja o sposobie jej finansowania winna być podejmowana poza AOTM
- *Qaly -kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu — kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca.*
- Teraz mamy tak: lek jest dobry ale brak nam forsy to twierdzimy do czasu zobaczenia pieniędzy, że jest zły.
- Drugim grzechem AOTM jest zbyt małe zainteresowanie nielekowymi technologiami medycznymi – kosztowne operacje, sztuczna hospitalizacja pacjenta.

# Oporność, przesyt organizmu

- Efekt tachyfilaksji zmęczenie organizmu na lek podawany przewlekłe.
- W organizmie powstają przeciwciała na konkretny lek np. problem leczenia SM.
- Zła reakcja na substancje uzupełniające przy akceptacji tej samej substancji czynnej.
- Nie ograniczajmy administracyjnie dostępu do leków niosących postęp terapeutyczny.

## Z drugiej strony nie zamieniać leku. Leki , które nie mogą podlegać automatycznej substytucji

- 1/Wąski indeks terapeutyczny.
- 2/ Nieliniowa farmakokinetyka,
- 3/ Odchylenia biorównoważności dopuszczalne dla generyków od -20% do +25%.
- 4/ Stabilne tylko w wąskim przedziale pH.
- 5/ Mieszanki substancji czynnych o różnych formach aktywności optycznej RS.
- 6/ Leki typu pro-drugs czyli leki o znacznym metabolizmie w organizmie pacjenta.
- 7/ Metabolizowane przez enzymy o dużym polimorfizmie genetycznym CYP3A4.
- 8/ O bardzo długim okresie biologicznego półtrwania.
- 9/ O modyfikowanej postaci leku np. formy retard.
- 10/ leki zawierające substancje czynne dla których najmniejsze stężenie leku we krwi niezbędne do wywołania efektu terapeutycznego jest bardzo zmienne.
- W trakcie kuracji nie zamieniamy leków : przeciwpadaczkowych, przeciwartmicznych, psychotropowych, antykoncepcyjnych, stosowanych w podwyższonym ciśnieniu, leków biologicznych.
- Uwaga: pacjent pediatryczny, geriatryczny, atopowy czyli reagujący atypowo na leki

# Bardzo Państwu dziękuję za uwagę

- Jestem osobą , która od 40 lat zajmuje się lekami i za nic na świecie nie zamieniłbym swojego wykształcenia farmaceutycznego na inne.
- Leki są moim pomysłem na życie zawodowe i zarazem ogromną pasją i fascynującą przygodą.
- Jeszcze raz bardzo dziękuję Państwu oraz Organizatorom za zaproszenie.
- Leszek Borkowski 604-076-000, e-mail:c@data.pl