

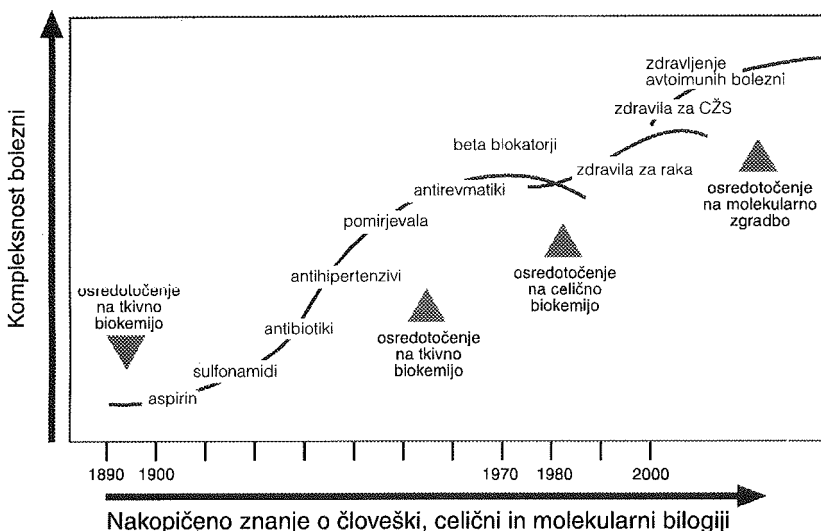
RAZVOJNA POT ZDRAVILA

Katja Stražiščar
Jože Drinovec

UVOD

Vzporedno s spremembami v okolju in naravi, v človeku in med ljudmi, v znanosti in tehnologiji, so se porajale tudi zahteve po novih, učinkovitejših, varnejših zdravilih in načinih zdravljenja (1).

Slika 1: Kronologija odkrivanja zdravil

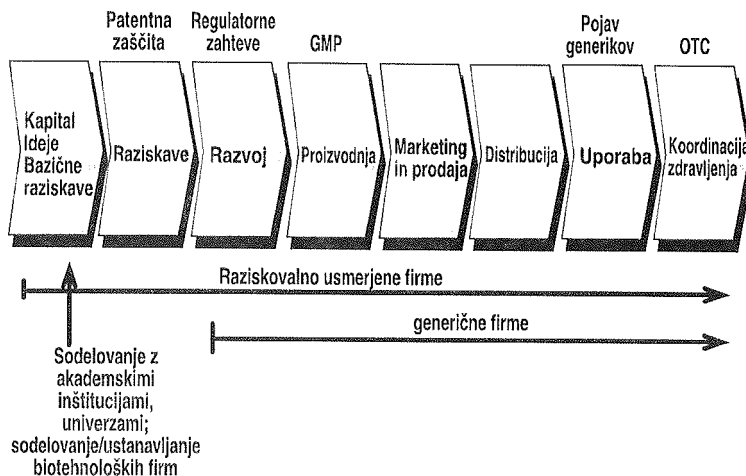


Danes se več kot 90% vseh zdravil razvije v znanstveno raziskovalnih laboratorijih farmacevtskih firm (2,3,4), zahteva prihodnosti pa je, da bodo farmacevtske firme ponudile uporabnikom ne le zdravilne učinkovine temveč tudi možnosti celovitih rešitev zdravstvenih problemov (5,6,7).

Razvoj zdravila

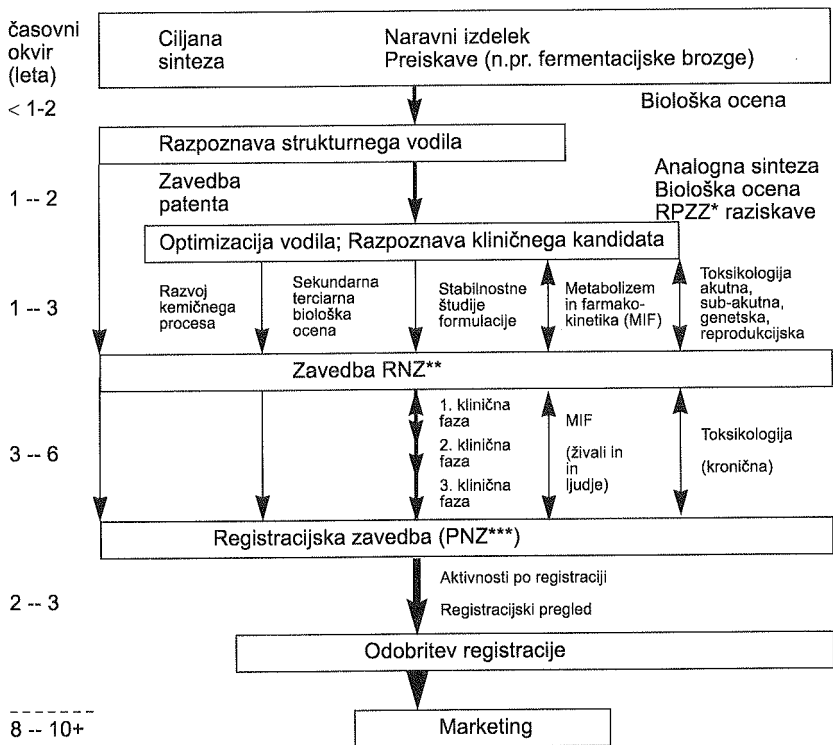
Osnovna strategija razvoja zdravila velikih farmacevtskih firm sledi sledečemu zaporedju aktivnosti (8):

Tabela 1: Zaporedje akcij v razvoju in trženju zdravila



Raziskavi, ki opozori na biološko aktivnost določene učinkovine sledi dolgo obdobje razvoja, ko se oceni terapevtski potencial in varnost učinkovine ter pretehtajo možnosti za humano uporabo.

Tabela 2: Faze v razvoju zdravila



Slika

Razvoj zdravila. Prikazuje različne stopnje različnega razvoja nekega zdravila v približnih časovnih okvirjih. Različne aktivnosti, ki so potrebne za zavedbo RNZ se nadaljujejo še po RNZ in celo po registracijski zavedbi PNZ. Kot prikazujejo dvostanske puščice, rezultati MIF in toksikoloških raziskav vodijo k reformulaciji klinične dozirne oblike ali k sintezi izboljšanih analogov.

* RPZZ - računalniško podprta zasnova zdravila

** RNZ - Raziskovalno novo zdravilo

***VPNZ - Vložena prošnja za novo zdravilo

Opredelitvi optimalnega terapevtskega indeksa (razmerje med dozo, ki daje željeni biološki učinek in dozo, ki je toksična oz. povzroči neželjene sopojava) in poglobljeni biološki evalauciji, ki daje vpogled v mehanizme delovanja, metabolizem, toksičnost se oceni možnost nadaljevanja raziskav na človeku in hkrati vložiti zahtevo za patentno zaščito (9).

Z odobritvijo ustrezne ustanove (v ZDA je to FDA) za poizkuse pri ljudeh, se začne I. faza kliničnega testiranja. Na zdravih prostovoljcih (20-100 oseb) se določi ustrezna doza potencialnega zdravila in ugotovi varnost uporabe.

V teku II. faze kliničnega testiranja se opredeli terapevtska učinkovitost preizkušane snovi na bolnikih. Biostatistična evaluacija učinkov in sopojavov glede na placebo oz. uveljavljeno zdravilo, omogoči statistično ocenjevanje oz. primerjanje.

Faza III kliničnih testiranj zajame nekaj sto do več tisoč bolnikov. Cilj testiranja v tej fazi je potrditi klinično učinkovitost, ugotoviti možno toleranco ali pojav stranskih učinkov pri dolgotrajnem jemanju, interakcije z drugimi zdravili in /ali obolenji. Po zaključeni III. fazi je zdravilo pripravljeno za registracijo - za zaključni izpit.

Pot skozi vse tri faze uspešno zaključi le 25% testiranih učinkovin.

Najpogostejši vzroki neuspeha so statistično nedokazana učinkovitost, hudi sopojava ali/in toksični učinki.

Nadzor nad potekom kliničnih testiranj je različen v raznih državah. Na Japonskem in ZDA klinično testiranje nadzira neodvisen strokovnjak, specialist na področju klinične farmakologije ali biostatistike, ki pregleda in odobri protokole, vzorec bolnikov, vključenih v testiranje. Delno je odgovoren za verodostojnost statističnih analiz, pregleda in odobri končno poročilo.

Sponzor kliničnega testiranja nima vpliva na izbor bolnikov za vključitev v študijo in način zdravljenja (4).

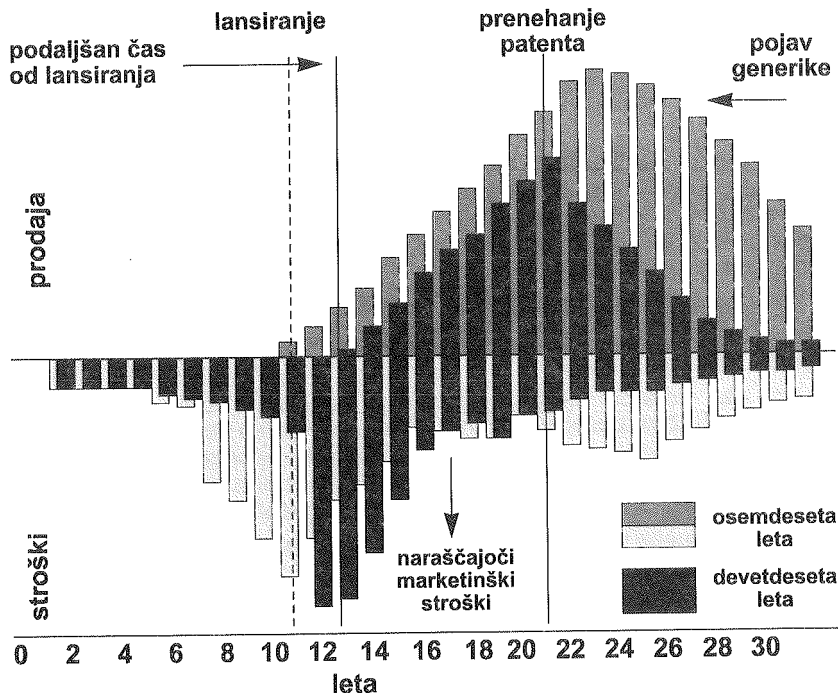
Po registraciji učinkovine, govorimo o zdravilu, le-to vstopi v fazo IV kliničnih testiranj, postregistracijsko oz. postmarketinško testiranje. Osnovni namen te faze je ugotavljanje možnih sopojavov, ki se vsled nizke incidence niso izrazili v prvih 3 fazah, pa tudi ugotavljanje morebitnih novih indikacijskih področij, interakcij itd. (6,10). Novi toksični učinki se lahko pokažejo šele po registraciji zdravila in so vzrok za njegovo smrt npr. (temafloksacin).

Življenjski cikel in materialni stroški posameznih razvojnih faz zdravila.

Ob upoštevanju vse strožjih zahtev za dokaz terapevtske učinkovitosti in varnosti uporabe zdravilne učinkovine, se je podaljšal čas kliničnega testiranja, materialni stroški so izrazito porasli (11,12).

Za razvoj nove biološke aktivne kemijske substance so se stroški v zadnjih 20 letih povečali štirikrat (s 100 milijonov USD na 400 milijonov USD), obdobje razvoja zdravila od predkliničnih raziskav do klinične uporabe traja v povprečju 12 let in terja finančni vložek 300 milijonov USD, kolikor je bila npr. vrednost celotne prodaje Krke v letu 1995.

Slika 2: Življenjski cikel zdravila

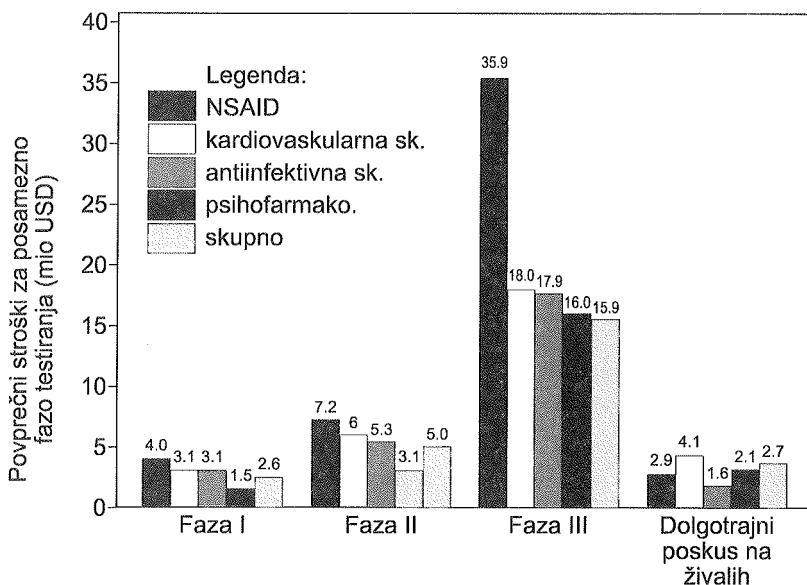


Iz teh nekaj podatkov je razvidno, da ima realno podlago za temeljne raziskave zdravil le nekaj največjih farmacevtskih firm na svetu in še te se združujejo oz. povezujejo za področje raziskav in razvoja med seboj in z zunanjimi znanstveno-raziskovalnimi institucijami s ciljem večje učinkovitosti in boljše izrabe tako materialnih kot intelektualnih resursov. V drugi, po proizvodni moči farmacevtski tovarni na svetu Glaxo Wellcome, teče v letošnjem letu 93 raziskovalnih projektov. Firma sodeluje s 60 univerzitetnimi in znanstvenimi inštitucijami ter proizvodnimi organizacijami po vsem svetu. Samo v letu 1995 so namenili za raziskave in razvoj 3,15 milijard USD (13).

Omeniti velja, da stroški kliničnega testiranja določenih farmakoterapevtskih skupin izrazito presegajo poprečje npr. nesteroidni analgetiki NSAID v fazah I. - III., (14) kardiovaskularni preparati pa v prolongiranem testiranju kronične toksičnosti (A).

Slika 3:

Povprečni stroški za posamezno skupino nove kemične substance, vključeno v razvoj v letih 1970-1982



Patentna zaščita in vrste patentov

Tako velik vložek v raziskave in razvoj novega zdravila farmacevtske firme kompenzirajo z ekskluzivno pravico proizvodnje in marketiranja, zaščiten s patentom. Farmacevtske proizvode ščitijo 3 osnovni patenti (9):

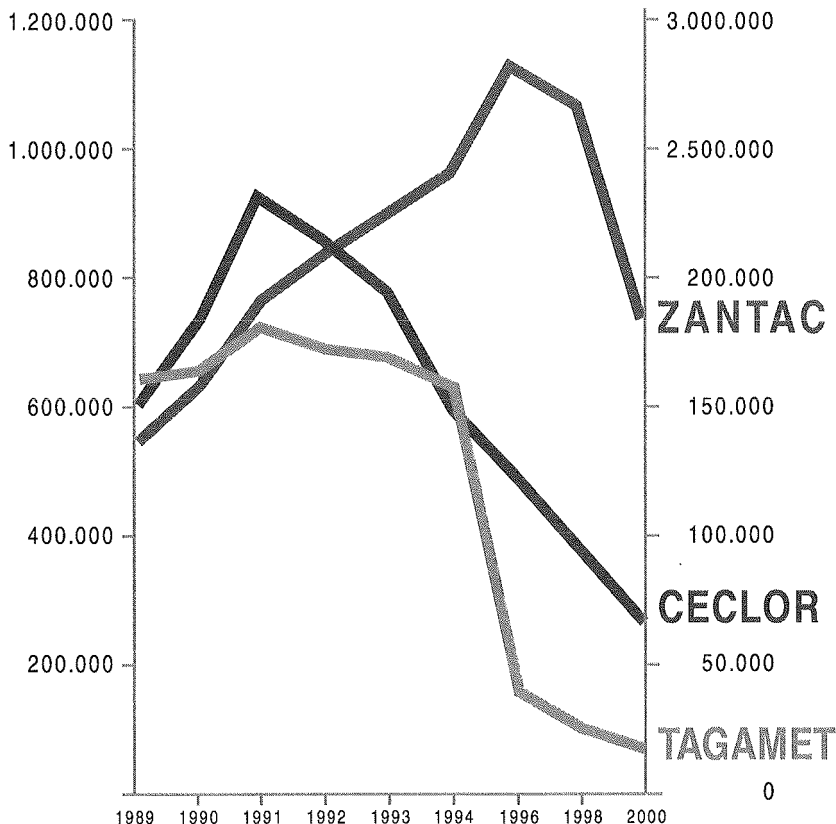
- »Produktni patent« ima najširši obseg zaščite. Nanaša se na samo kemično snov in strukturne analoge, metode priprave in uporabe.
- »Procesni patent« se nanaša na nov in/ali izboljššan postopek sinteze že znane zdravilne učinkovine.
- »Patentna zaščita uporabe« - zaščititi se nov način delovanja, nova indikacija itd. že znane učinkovine.

Novo zdravilo dobi tudi svoje ime, svojo blagovno znamko (Brand name) po kateri se loči od konkurence. Patentna zaščita imena, ohranjanje in krepitev blagovne znamke je sestavni del trženja zdravila.

Patent traja običajno 20 let, lahko se podaljša vsled izjemnih okoliščin.

Po izteku patenta se razmerja na tržišču bistveno spreminjajo; pojavijo se številni konkurenti, ki omajajo položaj originalnega zdravila, pogosto tudi firme. Po izteku patenta za naproksen je npr. firma Sintex zdrsnila na rang lestivici farmacevtskih firm, vrednost delnic se je zmanjšala, združitev s firmo La Roche je postala nuja.

Slika 4: Vpliv prenehanja veljavnosti patenta na prodajo (v\$1000)



Generična zdravila so zdravila, katerih aktivna učinkovina je znana, potekel pa je rok patentne zaščite, odnosno se tržijo v državah, kjer patentne zaščite ni. Če so izpolnjeni kriteriji farmacevtske in terapevtske ekvivalence, je generično zdravilo enakovredno originalnemu.

Nekatere države (npr. Anglija, Danska) s svojo regulativo vzpodbujajo uporabo generičnih zdravil, saj so bistveno cenejša od originalnih.

V Evropi generična zdravila zavzemajo 9% vsega farmacevtskega trga, v letu 2.000 pa bo ta delež že dvakrat večji (15,16).

Farmacevtska enakovrednost: preparat vsebuje enako aktivno substanco, v enaki dozi in koncentraciji ter z enakim načinom uporabe.

Terapevtska enakovrednost: vse zahteve za farmacevtsko enakovrednost ter proizvodnja po standardih dobre klinične prakse (GMP) in klinična enakovrednost, dokazana s testom bioekvivalence (17).

»Orphan drug« (sirota)

Raziskovalni potenciali farmacevtskih firm so usmerjeni predvsem v skupine zdravil za zdravljenje obolenj z visoko prevalenco, kar je s stališča ekonomike razumljivo. Za zaščito skupine bolnikov, katerih prevalenca je nizka (< 200.000 v ZDA n.pr.) firme razvijajo zdravila ob pomoči države, ki krije 50% stroškov kliničnih raziskav na ljudeh in podeljuje ekskluzivo za marketiranje prvih 7 let od registracije tudi če zdravilo ni patentirano.

Od leta 1983 je ameriški kongres to vrsto zdravil uzakonil pod nazivom »Orphan drug« (sirote), primeri pa so: AZT (Retrovir), ki podaljšuje življenje bolnikov z AIDS-om, chenodiol (Chemix), ki raztaplja žolčne kamne, clofazimine (Lamprene) za zdravljenje rezistentne lepore (9).

Registracija zdravila

Zgodovina pravne regulacije razvoja, proizvodnje in trženja zdravil odraža zaskrbljenost družbe spričo epidemije neželenih učinkov novih zdravilnih substanc (18).

Čprav je bil leta 1906 sprejet Pure Food and Drug Act, ki pomeni temelj zakona o zdravilih je upravno-administrativna regulativa zaostajala za inovativnostjo farmacevtskih firm. Edina zahteva prvega uradnega dokumenta je bila, da farmacevtska firma ne sme vedoma navajati neresničnih trditev, oz. hote zavajati uporabnika (19).

Leta 1938 je bil v okviru FDA sprejet naslednji, izpopolnjen dokument, ki v določilih zahteva natančno navedbo načina uporabe zdravila.

Šele po letu 1962 so se regulatorne zahteve razširile tudi na področje trženja zdravil.

V direktivah EEC (Evropske gospodarske skupnosti) je leta 1992 uzakonjena dobra klinična praksa (GCP), ki štiti pravice udeleženca v kliničnem testiranju kot tudi družbo pred nekorektnim prikazom izsledkov in ugotovitev. Pravila dobre proizvodne prakse (GMP) in dobre laboratorijske prakse (GLP), ki zagotavljata neoporečnost pogojev in metod za proizvodnjo in analizo zdravil so bila sprejeta že v 80 letih. Načela GMP, GCP in GLP so brezpogojni princip dela vseh pomembnih farmacevtskih firm in pogoj za udeležbo v mednarodni konkurenčni tekmi.

Tudi trženje zdravil je opredeljeno z zakonskimi akti; v 80 letih je bil sprejet kodeks etike pri promociji zdravil v okviru SZO, leta 1992 kodeks etike promocije pri evropskem združenju proizvajalcev zdravil (EFPIA). Tem osnovnim pravnim aktom so sledili kodeksi etike promocije zdravil v posameznih državah in tudi v farmacevtskih firmah (20,21).

Zakonu o zdravilih bo letos v Sloveniji sledil še Pravilnik o oglaševanju in seznanjanju javnosti o zdravilih, ki opredeljuje načine promocije zdravil in tudi sankcije za kršitelje.

Kaj pričakujemo od zdravil?

Poleg že uveljavljenih zahtev, ki opredeljujejo zdravilo kot so: učinkovitost, uspešnost, varnost, vpliv na kvaliteto življenja, sprejemljivost s strani bolnika,

enostavnost doziranja/aplikacije, se vse bolj vključujejo tudi nova področja, predvsem farmakoepidemiologijo, farmakoekonomike in izobraževanje (19).

Farmakoepidemiologija - uporaba in učinki zdravil v širši populaciji - postaja vse bolj domena tudi dejavnosti v osnovnem zdravstvenem varstvu, kjer se predpiše preko 80% vseh zdravil (23). Redki sopojavi, možne posamezne interakcije in posledice dolgotrajnega jemanja učinkovine, opredelitev novih indikacij in kontraindikacij (npr. ACE inhibitorji), spremenjen način doziranja itd., je možno šele potem, ko več tisoč bolnikov jemlje neko zdravilo.

Poleg tega daje farmakoepidemiologija vpogled v doktrino in uspešnost medikamentozne terapije. Farmakoepidemiološke študije so praviloma dolgotrajne, nepopolni podatki pa dajejo možnost izkrivljenih tolmačenj in zaključkov (npr. razprave v zvezi z Ca antagonistii).

Farmakoekonomika, ocena razmerja med stroški zdravljenja in koristjo ostaja sestavni element ne samo zdravstvene politike, temveč tudi registracijskih zahtev (24) v nekaterih državah npr. Kanadi je treba dokumentaciji za registracijo priložiti tudi podatke o ekonomski koristi, ki jo prinaša novo zdravilo.

Strokovnjaki menijo, da bo izobraževanje (zdravnikov, farmacevtov in tudi prebivalcev nasploh) kvalitetno in kontinuirano, individualno in organizirano, pripomoglo k razumevanju principov varnega in učinkovitega pa tudi racionalnega zdravljenja z zdravili in zmanjšalo potrebo po omejevalnih predpisih.

Zaključek

Pot zdravila od ideje do bolnika je vse daljša, vse dražja in kompleksnejša. Rezultate daje le timsko delo, tvorno povezovanje industrije in (akademičnih) znanstveno-raziskovalnih inštitucij.

Kvaliteta raziskav, proizvodnje, trženje, kvaliteta metodologije in predpisov ter profesionalnost strokovnjakov in njihovega dela je zahteva in pogoj nadaljnje- ga razvoja. Ne nazadnje - zdravilo je tista dobrina, ki bistveno vpliva na kvaliteto življenja človeka.

LITERATURA

1. Emanuel EJ, LL Emanuel. What is accountability in health care? *Ann Intern Med* 1996; 124:229-239.
2. Breitman JA: Topics in clinical pharmacology and therapeutics. In: Maunde R F (ed): *The Pharmaceutical industry: development and marketing of prescription drugs*. New York, Springer 1986: 78-115.
3. Gabbay F. Pharmaceutical medicine. In: Stonier P D (ed): *Discovering new medicines*. Chichester, John Wiley & Sons 1994, 3-24.
4. Griffin Y P. The pharmaceutical industry of the future. *Intern Pharm J* 1995; 9:111-113.
5. Welch HG et al. Estimating treatment benefits for the elderly. *Ann Intern Med* 1996; 124:577-583.
6. Walley T. Drugs, money and society. *Br J clin Pharmac* 1995; 39:343-345.
7. Epstein RS, LM Sherwood. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124:832-837.

8. Edwards N. Transforming marketing to a profitable future. *Scrip Magazine* 1994; June: 24-28
9. Yevich JP: Drug development from discovery to marketing In: Krogsgaard-Larsen P, H Bundgaard H (eds): *Chur, Harwood Academic Publisher* 1991: 606-630.
10. Ebihara A et al. Clinical pharmacology and clinical trials in Japan. *J Mol Med* 1996; 74: 479-486.
11. George CF. The contribution of academic clinical pharmacology to medicines research. In: Stonier PD (ed): *Discovering New Medicines*. Chichester, John Wiley & Sons 1994: 48-57.
12. Ellis D, YC Emmett. A career in drug discovery. In: Stonier PD (ed): *Discovering New Medicines*. Chichester, John Wiley & Sons 1994: 71-84
13. Moran N. Glaxo Wellcome gets lean and mean. *Nature medicine* 1996; 2:13-14.
14. Dimasi YA et al. Research and development costs for new drugs by therapeutic category. *PharmacoEconomics* 1995; 7: 152-169.
15. Anderson GM, Lexchin Y. Strategies for improving prescribing practice. *Can Med Assoc J*. 1996; 154:1013-1017.
16. Bloor K et al. Controlling pharmaceutical expenditure III: regulating industry *BMJ* 1996; 313:33-35.
17. *Physicians Gen Rx - The complete drug reference*. Mosby-year book 1996; USA.
18. Blumenthal D et al. Relationship between academic institutions and industry in the life sciences - and industry survey. *N. Engl J Med* 1996; 334:368-373.
19. The regulations: promotional content in N.Rulewski: *Understanding FDA regulations on drug promotion*, Guldford press, Wellesley 1994: 61-91.
20. *Ethical criteria for medicinal drug promotion*. WHO, Geneva 1988: 1-16.
21. *European code of practice for the promotion of medicines*. EFPIA, Bruxelles 1992: 1-17.
22. *Pravilnik o oglaševanju in seznanjanju javnosti o zdravilih (v razpravi)*, 1996
23. Strom BL: What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley & Sons 1944, 3-13.
24. Cooke J: The practical impact of pharmacoconomics on instituional managers. *PharmacoEconomics* 1994; 6: 289-297.