



Τι δεν ξέρουμε για τα φάρμακα και δεν μας έμαθαν ποτέ!

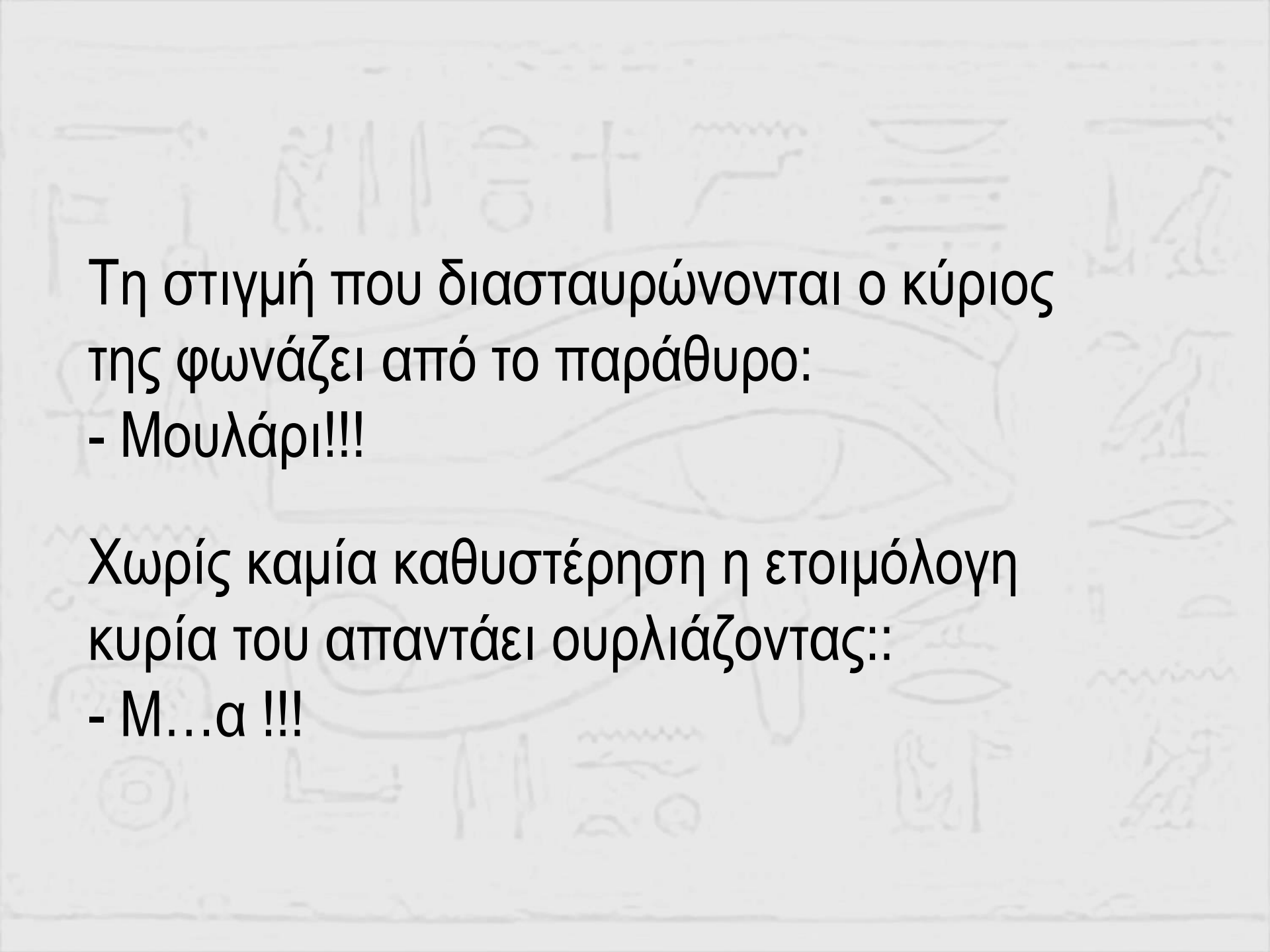
Δημήτριος Κούβελας *MD, BPharm, FRCGP, PhD*
Καθηγητής Φαρμακολογίας – Κλινικής Φαρμακολογίας
Διευθυντής Εργαστηρίου Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ
Εθνικός Αντιπρόσωπος CHMP, EMA
Πρόεδρος Επιτροπής Θετικής Λίστας κλπ



Μία κυρία οδηγεί γρήγορα σε κάποιο
επαρχιακό δρόμο!



Ταυτοχρόνως ένας κύριος οδηγεί στο ίδιο δρόμο,
προς στην αντίθετη κατεύθυνση!



Τη στιγμή που διασταυρώνονται ο κύριος
της φωνάζει από το παράθυρο:

- Μουλάρι!!!

Χωρίς καμία καθυστέρηση η ετοιμόλογη
κυρία του απαντάει ουρλιάζοντας::

- Μ...α !!!



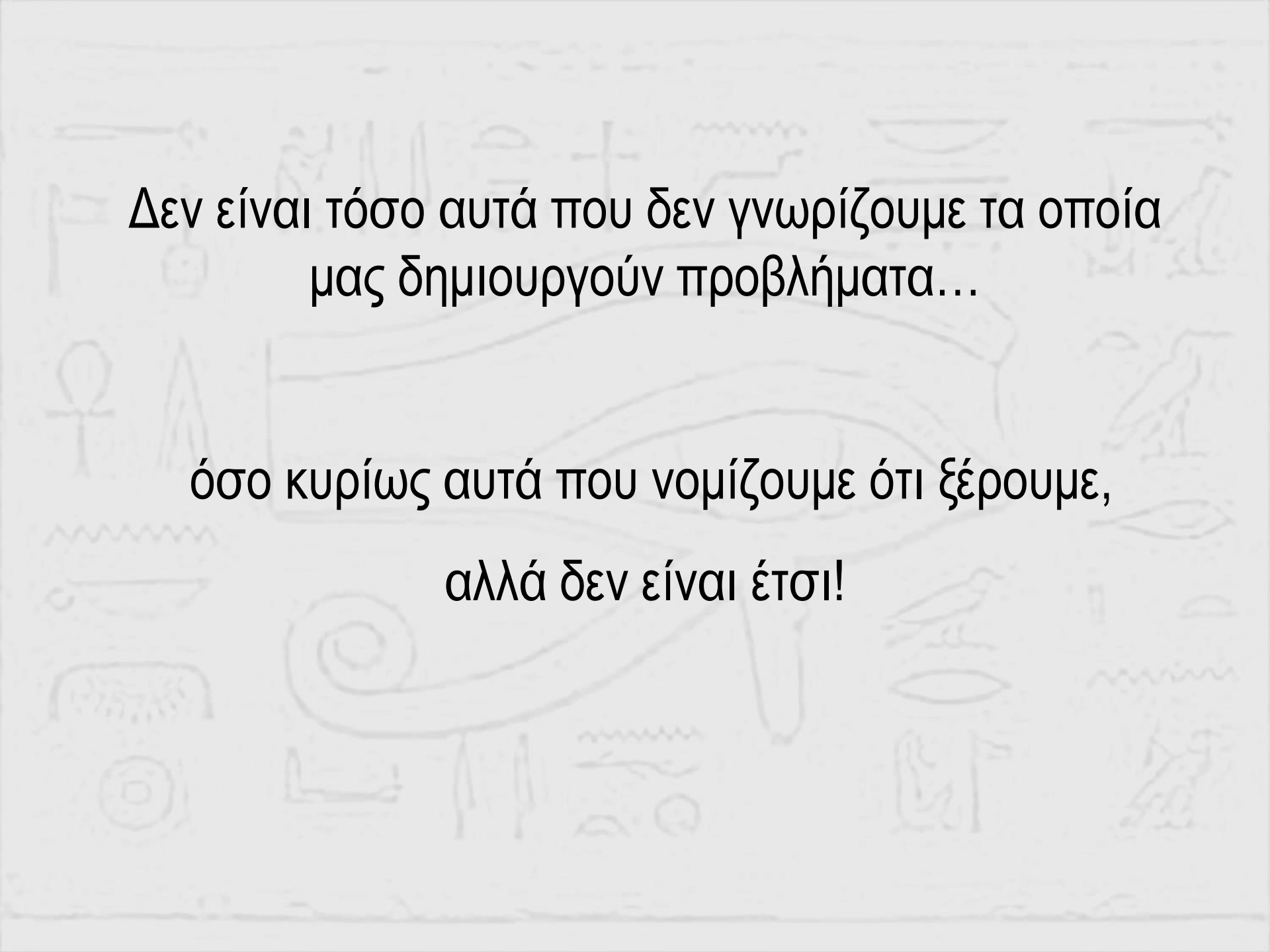
Άμεσο Συμπέρασμα::

“Οι γυναίκες δεν είναι σε θέση να ακούσουν και να καταλάβουν τι εννοεί ένας άνδρας!”

Αναγωγή:

“ουδείς είναι σε θέση να ακούσει και να καταλάβει τι εννοεί ο άλλος!”

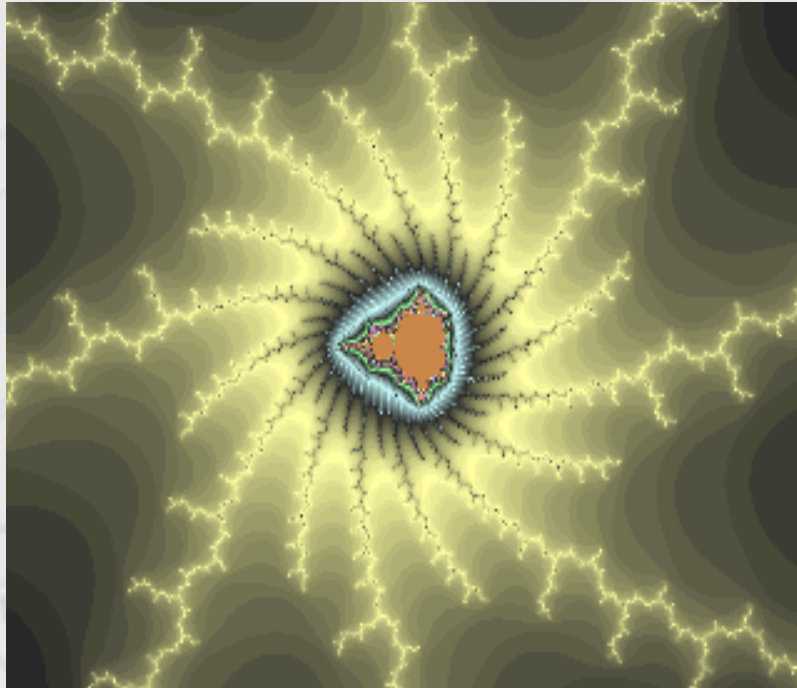
Ο λόγος περιλαμβάνει ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ



Δεν είναι τόσο αυτά που δεν γνωρίζουμε τα οποία
μας δημιουργούν προβλήματα...

όσο κυρίως αυτά που νομίζουμε ότι ξέρουμε,
αλλά δεν είναι έτσι!

Εγώ $\neq$ Περιβάλλον





WARNING!!!

**Sometimes what is shown is
not what it seems!**

Εγώ? ... Ποτέ !!!



Τρόποι άσκησης της Ιατρικής Τέχνης

- Κουτουρού !!!
- Όπως δυνάμεθα
- Όπως πρέπει ...

Έρευνα, Επιστήμη και Φιλοσοφία

- Όλος ο σημερινός πολιτισμός, τεχνικός και μη, βασίζεται στη Σωκρατική Φιλοσοφία - Διαλεκτική. Πρώτο Βήμα !!!
- Η επιστήμη και η τεχνολογία μπόρεσαν να αναπτυχθούν από τη στιγμή που ο άνθρωπος έθεσε ερωτήματα και κατόπιν με λογική συνέπεια αναζήτησε την αληθινή απάντηση.

Έρευνα, Επιστήμη και Φιλοσοφία

Δεύτερο Βήμα !!!

- Η νεωτερικότητα (μοντερνισμός) του Χριστιανισμού
- Η Θεότητα θυσιάζει την υλική υπόστασή της και διατηρεί μια υπερβατική μορφή
- Ο άνθρωπος απελευθερώνεται ακόμη και από τα δεσμά του δημιουργού του και μπορεί πλέον να στοχάζεται και να δημιουργεί ελεύθερα.

Κύρια βήματα της συστηματικής γνώσης

- προσωκρατικοί φυσικοί
- κλασσικοί φιλόσοφοι
- φυσικοί θεολόγοι
- ένθεοι επιστήμονες
- σημερινή κατάσταση

Ιατρική και Επιστήμη

- Η Ιατρική δεν είναι επιστήμη
- είναι όμως σαφώς επιστημονική
- χωρίς όμως τις δεσμεύσεις και περιοριστικές αρχές της καθαρής επιστήμης, αφού ο στόχος δεν είναι η αναζήτηση της αλήθειας, αλλά η βοήθεια στον **πάσχοντα** άνθρωπο.

Ιατρική και Επιστήμη

Λόγοι επιστημοποίησης της Ιατρικής

Ιατρική = Επιστήμη

Επιστήμη = απόλυτη γνώση = νεοθρησκεία

Ιατρική = απόλυτη γνώση ζωής = Νεοϊερατείο

MY
EXPERT
OPINION



Ιατρική και Επιστήμη

Σύγχρονα προβλήματα από την άσκηση της Ιατρικής

Υπερβολική Προσδοκία από τον άνθρωπο

Απογοήτευση (δοξασίες...)

Νεοπαγανισμός (εναλλακτική ιατρική...)

Φιλοσοφία της Επιστήμης

- **Καντ**: υποκειμενική αντικειμενικότητα –
Αναζήτηση «Καθαρού Λόγου»
- **Σχολή του Βερολίνου**: Η ερευνητική υπόθεση οφείλει να επαληθεύεται
- **Κάρολος Πόπερ**: Η επιστημονική αλήθεια δεν πρέπει να διαθέτει ως εγγενή ιδιότητα την επαληθευσιμότητα, αλλά δυνητικώς τη διαψευσιμότητα !

Φιλοσοφία της έρευνας

Διαφωτισμός – Ανθρωπισμός - Ντεϊσμός:

Πρώτη «καθαρή» επιστήμη

Σήμερα:

- Η μέθοδος ακριβή - πρόβλημα χρηματοδότησης
- Κανόνες χρηματοδότησης
- Κριτήρια χρηματοδότησης
- Αγορά (ή δημιουργία αγοράς και αγοραστική ισχύς)
- Ανταγωνισμός (ερευνητική πίεση)

Φιλοσοφία της Ιατρικής

- Στην Ιατρική είμαστε υποχρεωμένοι να χρησιμοποιούμε ανάλογα επιστημονικά πρότυπα, που συνήθως απέχουν από την αντικειμενική αλήθεια.
- Εγγενές πρόβλημα της επιστημονικής ιατρικής αντίληψής μας
- Συνεχής επανεκτίμηση της ήδη υπό διάψευση γνώσης μας

Φιλοσοφία της Ιατρικής έρευνας

Προκλινικές Μελέτες – Βασική έρευνα

- Πίεση των ερευνητών ή εμπορευματοποίηση της έρευνας (υποσχέσεις υγείας)
- Μετρητική Θεωρία
- Ντόμινο (απόδειξη – υπόθεση)

Κλινικές Μελέτες

Εγγενή προβλήματα

- Αντικειμενοποίηση
- Αναγωγισμός

Εξωτερικά προβλήματα

- Κατεύθυνση
- Κοινωνική προσδοκία
- Νομοθεσία



Φάρμακο

- **Αγαθό** (εργαλείο στα χέρια του Ιατρού)

- **Ετυμολογία**

Φέρων + Άκος (θεραπεία)

- **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

Η επιστήμη που ασχολείται με την αλληλεπίδραση χημικών μορίων και έμβιων όντων (υποστρώματα)

- **ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

Η μεταφραστική τέχνη (Ιατρική ειδικότητα) για τη μεταφορά των αρχών της Φαρμακολογίας στην καθημέρα θεραπευτική πρακτική (σειρά γνώσεων και δεξιοτήτων)

Τυπικές Παράμετροι του Φαρμάκου

- Αποτελεσματικότητα (Efficacy [0,5])
- Ασφάλεια (Safety – Tolerance [0,3])
- Καταλληλότητα - βολή (Convenience [0,1])
- Τιμή (Price [0,1])
- **Κριτήρια Parish**

ΗΘΙΚΕΣ, ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΕΣ ΣΥΜΒΑΣΕΙΣ

1. Διακήρυξη του Ελσίνκι
2. Οδηγίες διεξαγωγής κλινικών μελετών του ICH
(ICH Guidelines)
3. Ισχύουσα νομοθεσία (ΕΟΦ)
- (4. Τυποποιημένες Οδηγίες του χορηγού)

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑΣ

1947	Nuremberg Code
1964	Declaration of Helsinki
1977-81	Sponsor/Monitor, Informed Consent, IRB Regulations (US)
1984	Law in Greece
1987	Bonne Pratiques Cliniques
1989	Nordic and Japanese Guidelines
1991	European CPMP Guidelines
1996	ICH Guidelines
2000	EU Law
2003	Law in Greece

ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΤΟΥ ΕΛΣΙΝΚΙ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Αποστολή του ιατρού είναι η διασφάλιση της υγείας των ανθρώπων
- Η γνώση και η συνείδηση του ιατρού πρέπει να υπηρετούν αυτή την αποστολή

ΔΙΑΚΗΡΥΞΗ ΤΟΥ ΕΛΣΙΝΚΙ – ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

- Η κλινική έρευνα – επιστημονικά τεκμηριωμένη
- Πλήρες και περιληπτικό **πρωτόκολλο** το οποίο να έχει προηγουμένως εγκριθεί από μια ανεξάρτητη **επιτροπή δεοντολογίας**
- Την **ευθύνη** για τη σωστή διεξαγωγή και τον έλεγχο φέρει ένας κατάλληλα εκπαιδευμένος και έμπειρος **ιατρός**. Έστω και αν ο ασθενής έχει δώσει τη **συγκατάθεσή** του, η τελική ευθύνη, για κάθε επί μέρους πράξη, βαρύνει τον ιατρό

ICH

International Conference of Harmonization

- Εναρμόνιση στην ερμηνεία και στην εφαρμογή των τεχνικών οδηγιών και απαιτήσεων για την έγκριση προϊόντων
- Αποδοτικότερη χρήση ανθρώπινων, ζωικών και υλικών πόρων
- Αποφυγή καθυστερήσεων κατά την παγκόσμια ανάπτυξη και διάθεση νέων φαρμάκων, χωρίς να ζημιώνεται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα

GCP - Ορθή Κλινική Πρακτική (Ε6)

ορισμός του ICH

«...ένα σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα, που πρέπει να τηρούνται κατά τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την κοινοποίηση των κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι...

Η GCP σήμερα αφορά κάθε ιατρική πράξη !!!

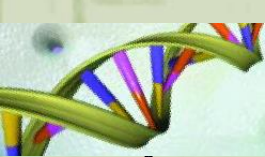
ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ (υποβολή στον EMA)
- ΕΘΝΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ
- ΑΜΟΙΒΑΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ (μεταξύ κρατών της ΕΕ)...

Φάρμακα

- Πρωτοποριακά (innovative)
Κλασσικά (μικρομόρια)
Βιολογικά φάρμακα
- Αντίγραφα, γενόσημα, ουσιαστικά όμοια (generics)
- Βιο-ομοειδή (biosimilars)

Η διαδικασία παρασκευής ενός βιο-φαρμάκου

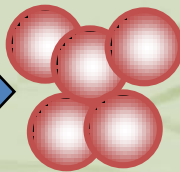


Καθορισμός των γενετικά τροποποιημένων κυττάρων που παράγουν το επιθυμητό προϊόν

Ανθρώπινο γονίδιο

Φορέας DNA

Μεταφορά στο κύτταρο ξενιστή



Βακτηριακά ή κύτταρα θηλαστικών παράγουν την πρωτεΐνη

Αύξηση της παραγωγής σε μεγάλες ποσότητες



Διαδικασία μείωσης της παραγωγής & αποστείρωση



Κλωνοποίηση στον φορέα DNA

Καλλιέργεια

ασθενής



Φαρμακομορφές

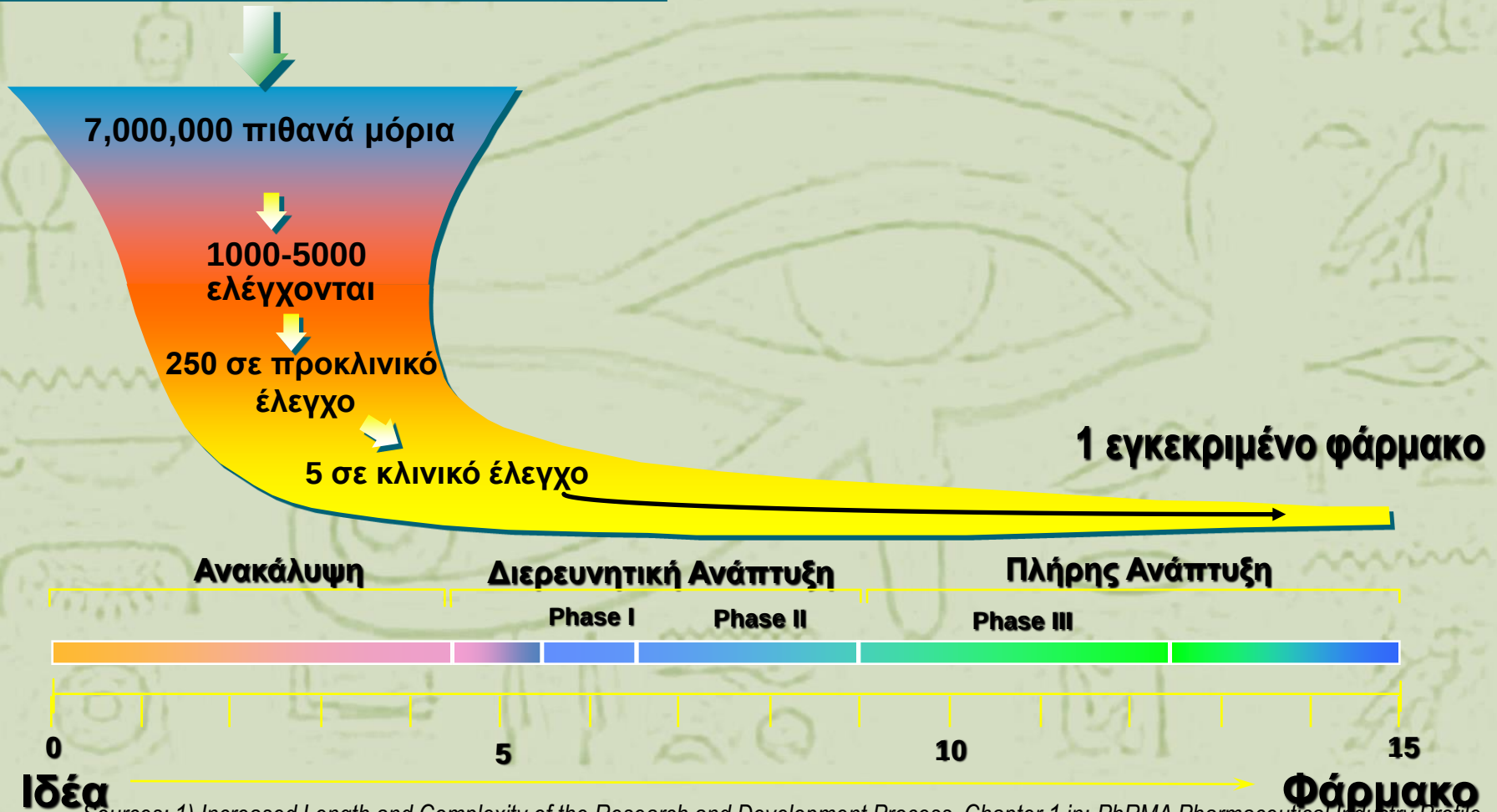
Ποιος ανακαλύπτει τα νέα
φάρμακα;

Στάδια Ανάπτυξης ενός Φαρμάκου



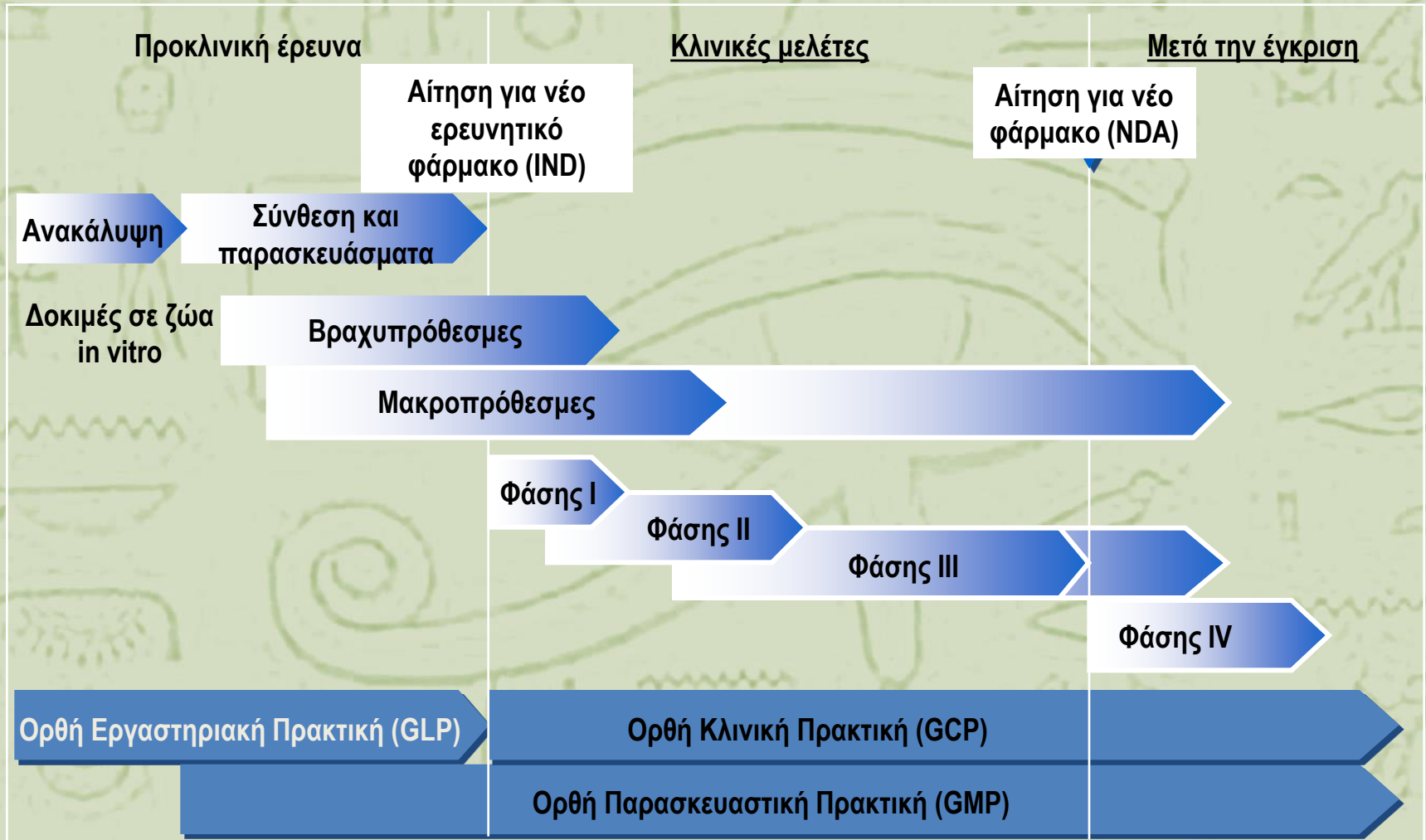
Η πολυπλοκότητα και δυσκολία της φαρμακευτικής έρευνας

~100 Προσεγγίσεις Ανακάλυψης



Sources: 1) Increased Length and Complexity of the Research and Development Process. Chapter 1 in: PhRMA Pharmaceutical Industry Profile 2003. 2) DiMasi, JA, Hansen, RW, Grabowski, HG. The Price of Innovation: new estimates of drug development costs. Journal of Health Economics. 2003; 22:151-185.

Διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων

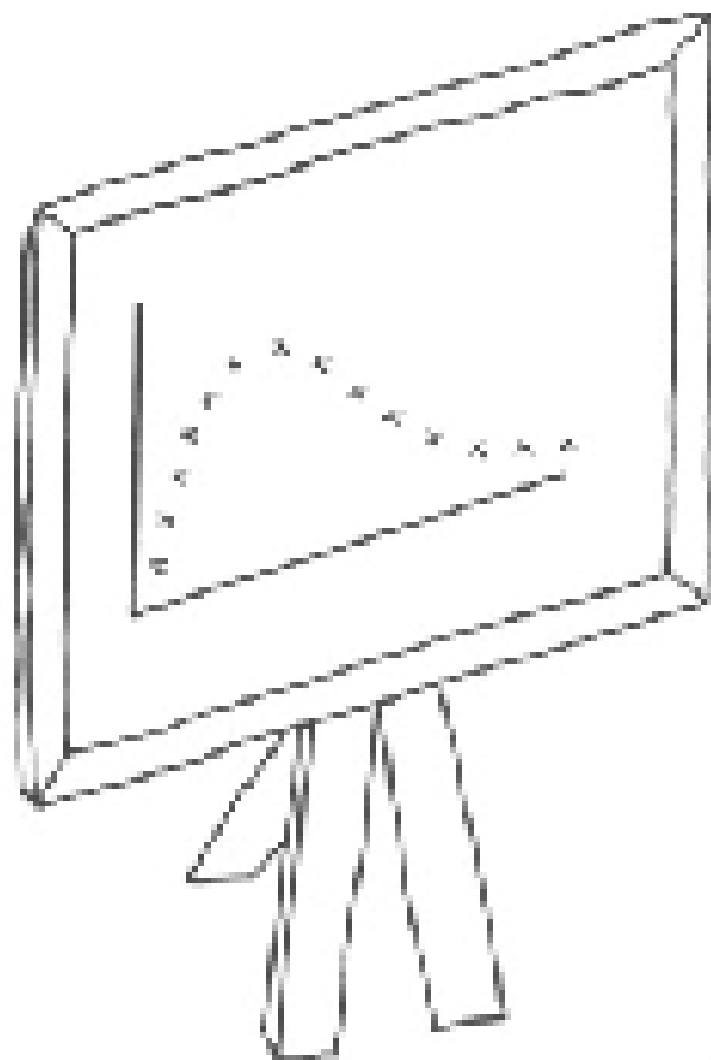


Πρωτοποριακά

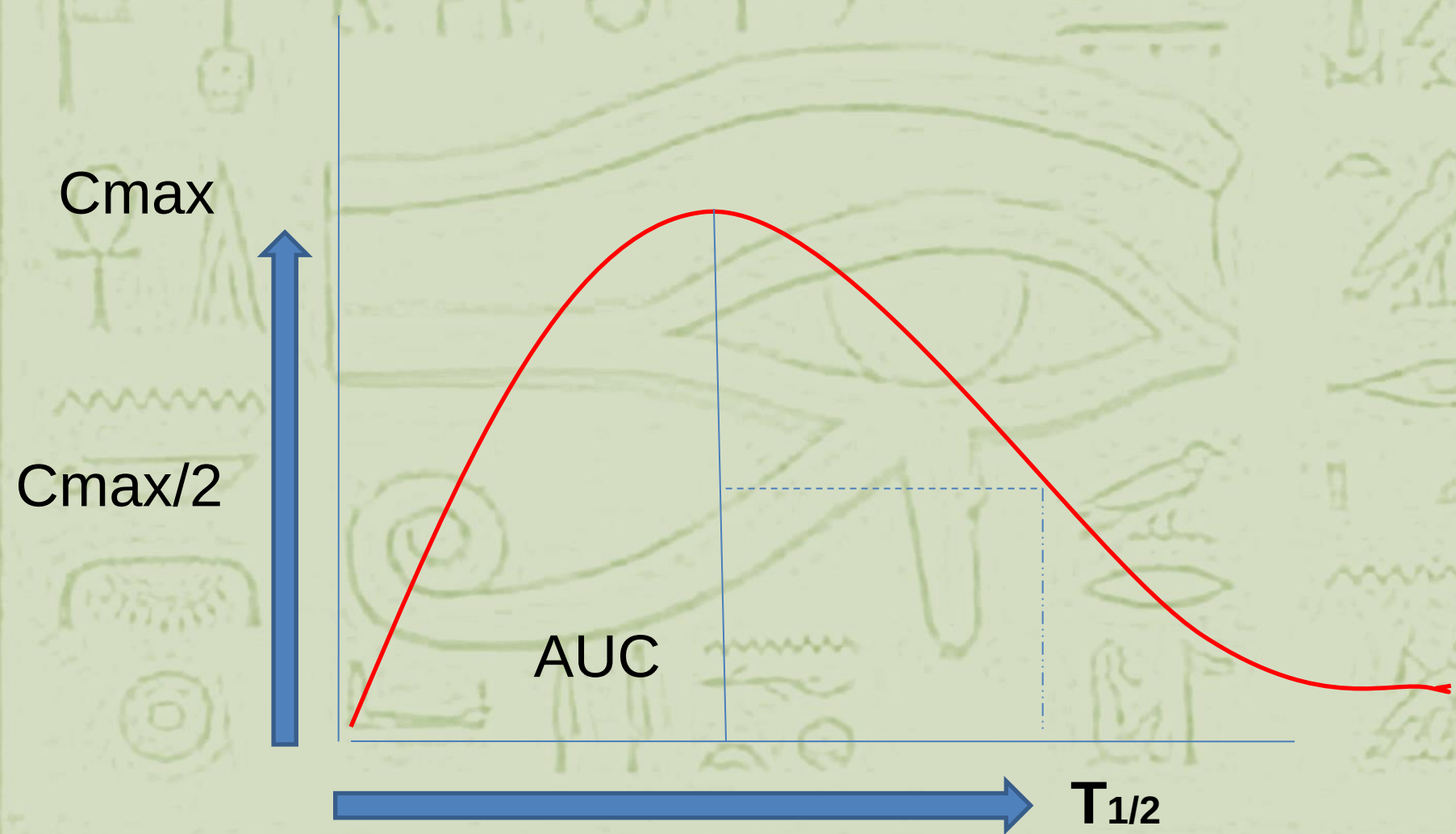
- Προ-κλινικές μελέτες
GLP, BLP, φαρμακολογικές, τοξικολογικές,
γονιδιοτοξικές, μεταλλαξιγόνες...
- Περιβαλλοντικές μελέτες (ERA-2006)
- Κλινικές μελέτες
Φάσεις I, II, III, IV

ΦΑΣΗ Ι

- Υγιείς Εθελοντές (50-100)
- Βραχυπρόθεσμες
- Προκαταρκτική εκτίμηση της ασφάλειας
 - σχέση δόσης / ασφάλειας
 - φαρμακοκινητικές ιδιότητες



Λοιπόν...



ΦΑΣΗ II

- Μελέτες – οδηγοί
- **Ασθενείς** (100 – 500)(exclusion/inclusion criteria)
- Ασφάλεια (βραχυπρόθεσμη)
- Αποτελεσματικότητα
- Κατάλληλη δόση / αποτελεσματικότητα με ασφάλεια
- Άλλες μελέτες (είδος φαρμάκου ή νόσου)

ΦΑΣΗ IIIα

- **Μεγάλες ομάδες ασθενών (1000 – 5000)**
- Απόδειξη της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου
- Βραχύχρονη και μακρόχρονη ασφάλεια
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Σύγκριση με φάρμακα που ήδη χρησιμοποιούνται
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα
- Πολυκεντρικές / Πολυεθνικές

ΤΕΛΟΣ ΦΑΣΗΣ IIIα

ΥΠΟΒΟΛΗ ΦΑΚΕΛΟΥ ΓΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗ

ΦΑΣΗ ΙΙΒ

Μελέτες υποστήριξης - προώθησης



ΦΑΣΗ IV

Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του φαρμάκου στις πραγματικές συνθήκες συνταγογράφησης (απόσυρση 20-25% την πρώτη 3ετία)

Mission impossible !!!

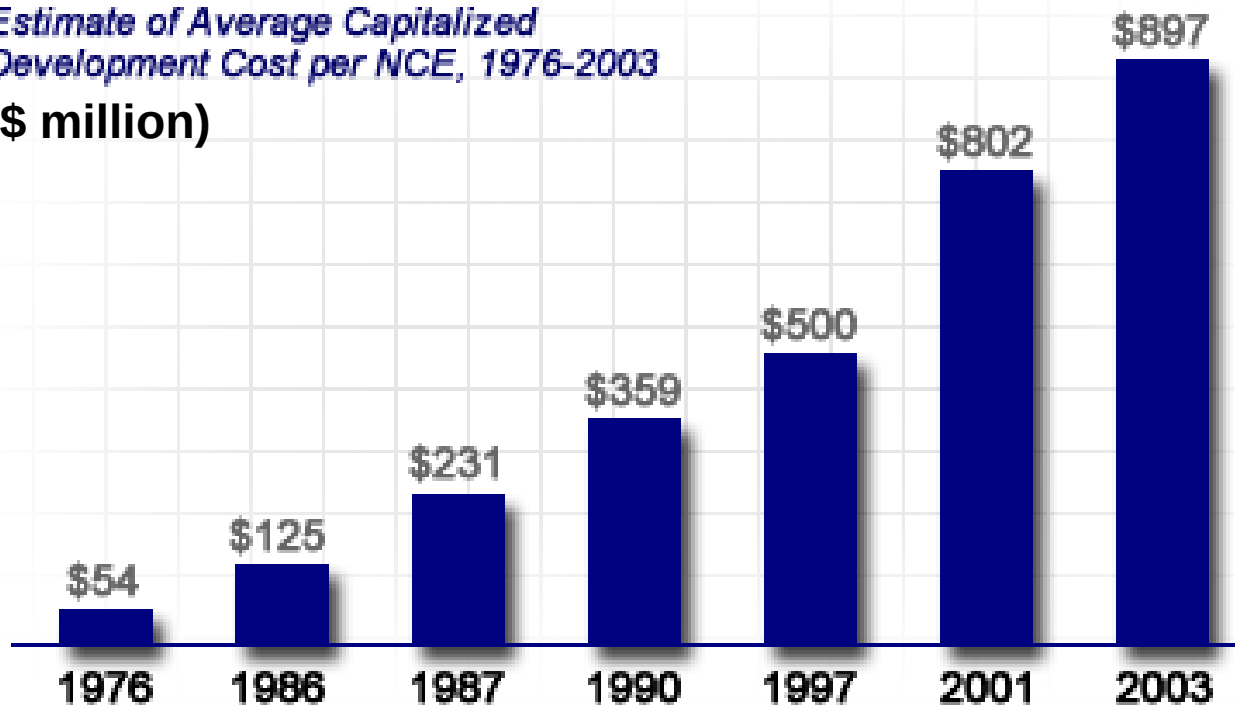


<http://go.funpic.hu>

Το κόστος της φαρμακευτικής έρευνας

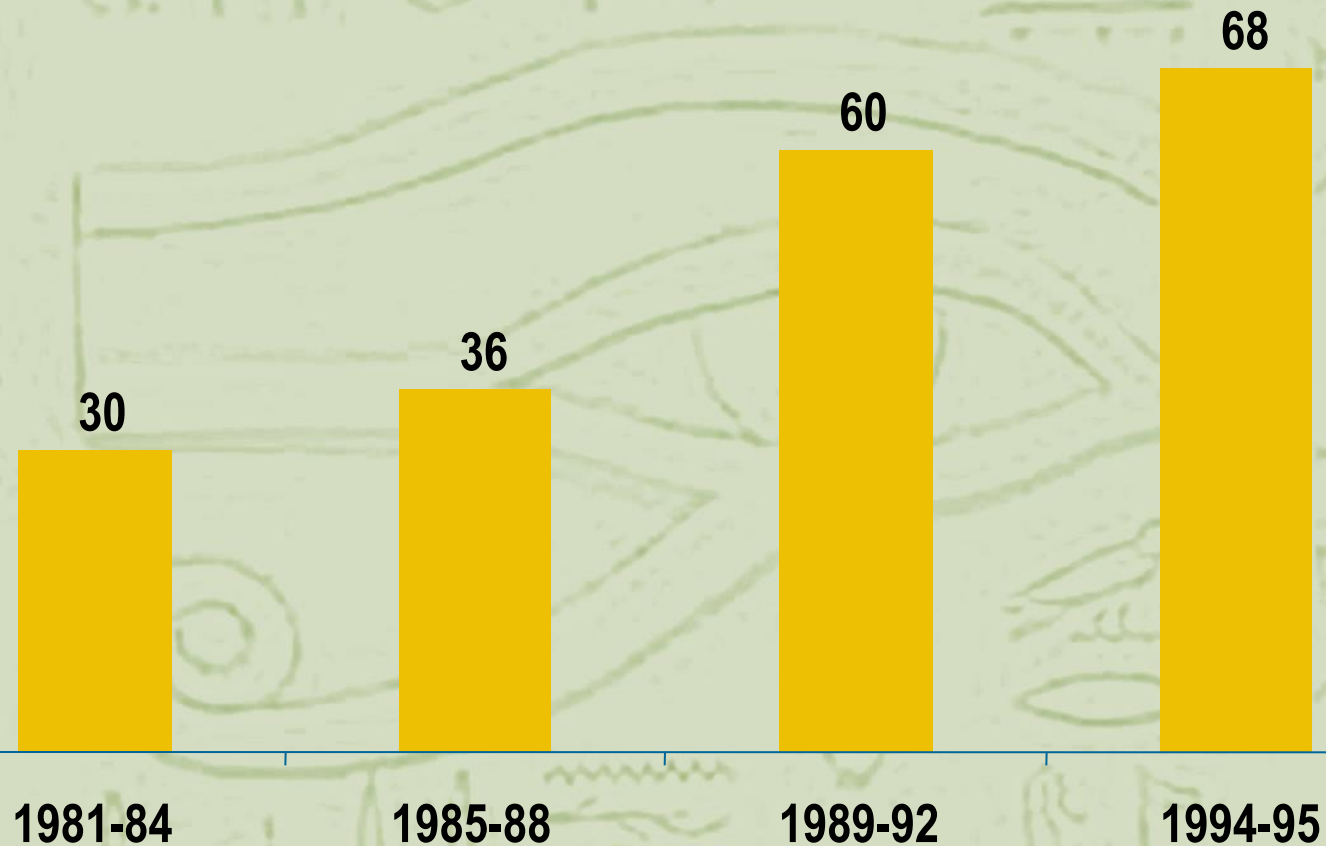
Περίπου \$ 1 Δις για κάθε νέο φάρμακο που βγαίνει στην αγορά

*Estimate of Average Capitalized
Development Cost per NCE, 1976-2003*
(\$ million)



Source: J.A. DiMasi, Tufts Center for the Study of Drug Development (2003)

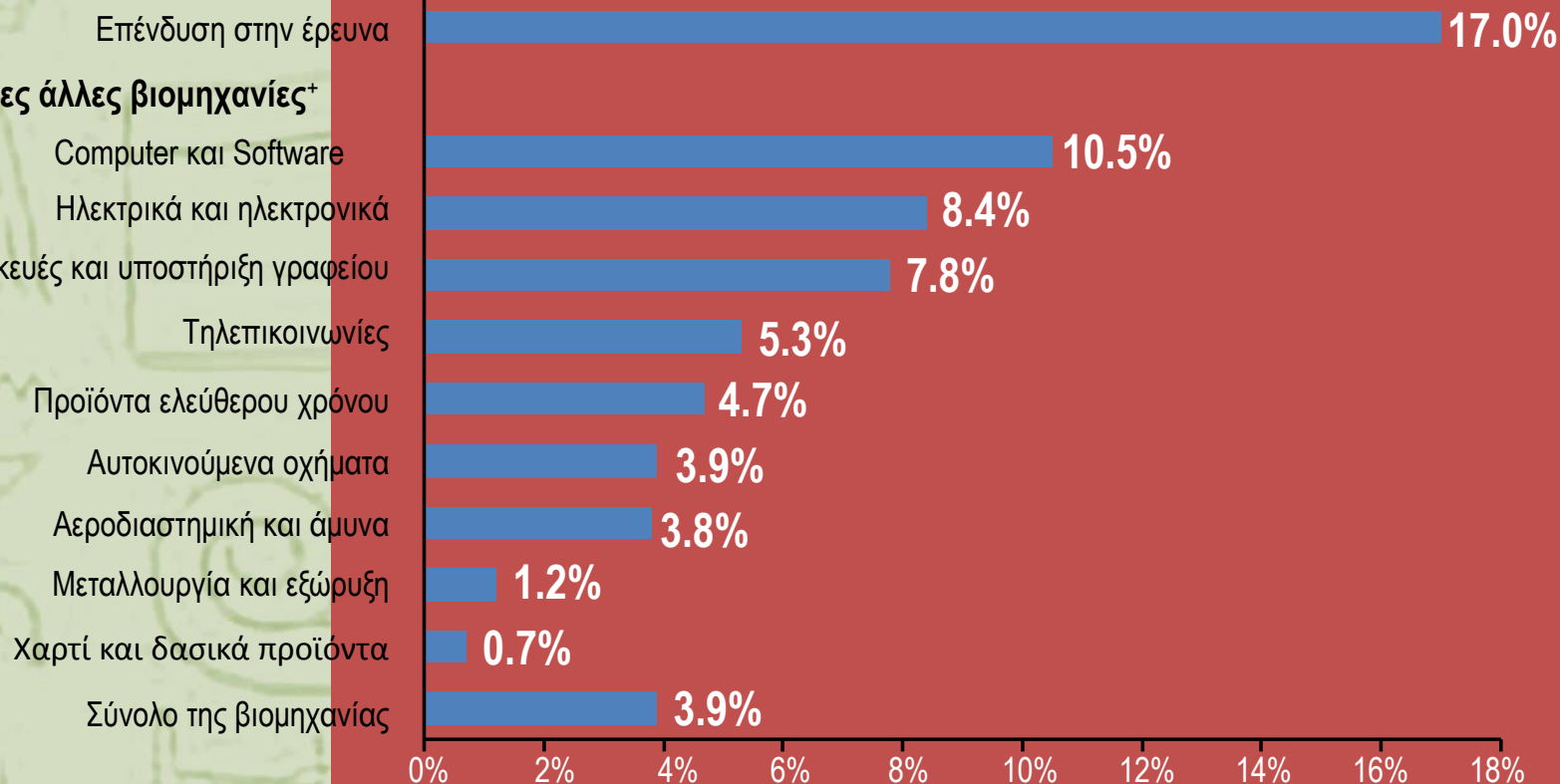
Αριθμός κλινικών μελετών ανά νέο μόριο



Οι φαρμακοβιομηχανίες επενδύουν στην έρευνα το μεγαλύτερο ποσοστό των εσόδων τους από πωλήσεις

Φαρμακοβιομηχανίες προαγωγής έρευνας*

Διάφορες άλλες βιομηχανίες⁺



* "Research-Based Pharmaceutical Companies" based on ethical pharmaceuticals sales and ethical pharmaceutical R&D only, tabulated by PhRMA.

⁺ "Standard and Poor's Compustat" – 4-digit SIC codes.

Source: PhRMA. PhRMA Pharmaceutical Industry Profile 2000: Research for the Millennium.

Πως τα μετράμε όλα αυτά?

- Κάποιους βιολογικούς δείκτες (Χοληστερόλη, σάκχαρο, INR, PT, PTT κλπ)
- Την επιβίωση ή τους θανάτους (στατίνες, αΜΕΑ, ασπιρίνη)
- Την ικανοποίηση των ασθενών (υπερδραστήρια κύστη, στυτική δυσλειτουργία)

Με τι μελέτες ?

- Διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές
- Μελέτες ασθενών/μαρτύρων, ανοικτές
- Κοόρτης (Cohort studies)
- Στατιστική επεξεργασία τεκμηρίωσης ?

ΝΑ ΤΟ ΠΡΟΤΙΜΗΣΩ?



Τυπικές Παράμετροι για επιλογή αυτοκινήτου

ΟΔΗΓΩΝ

- Ιποδύναμη
- Ροπή
- Ανάρτηση - πέδηση
- Καύσιμο
- Service
- Κόστος ανταλλακτικών
- Αξεσουάρ
- Αποτελέσματα αγώνων, αναφορές περιοδικών κ.λ.π.

Τυπικές Παράμετροι για επιλογή αυτοκινήτου

ΓΥΝΑΙΚΩΝ

- Απόχρωση
- Γραμμούλες
- Ανοίγει εύκολα ?
- Έχει ωραίο «κώλο»?
- Έχει πολλά κουμπιά?
- Μήκος (για το παρκάρισμα)
- Ύψος (για την είσοδο/έξοδο με φούστα κλπ)

Τυπικές Παράμετροι για επιλογή Φαρμάκου?

Τιμή (τι ακριβώς κοστίζει τόσο?)

Marketing (τι από αυτά είναι κλινικά σημαντικό?)

Κλινικές μελέτες (exclusion/inclusion criteria, σχεδιασμός, end-points)

Μετα-αναλύσεις κλπ (μέθοδος, affiliation, κύριος ερευνητής?)

Λίστες φαρμάκων (πρέπει?)

ΓΝΩΣΗ!!!

Τυπικές Παράμετροι του Φαρμάκου

- Αποτελεσματικότητα (Efficacy [0,5])
- Ασφάλεια (Safety – Tolerance [0,3])
- Καταλληλότητα - βολή (Convenience [0,1])
- Τιμή (Price [0,1])
- **Κριτήρια Parish**

Επεξεργασία πληροφορίας σχετικής με το φάρμακο

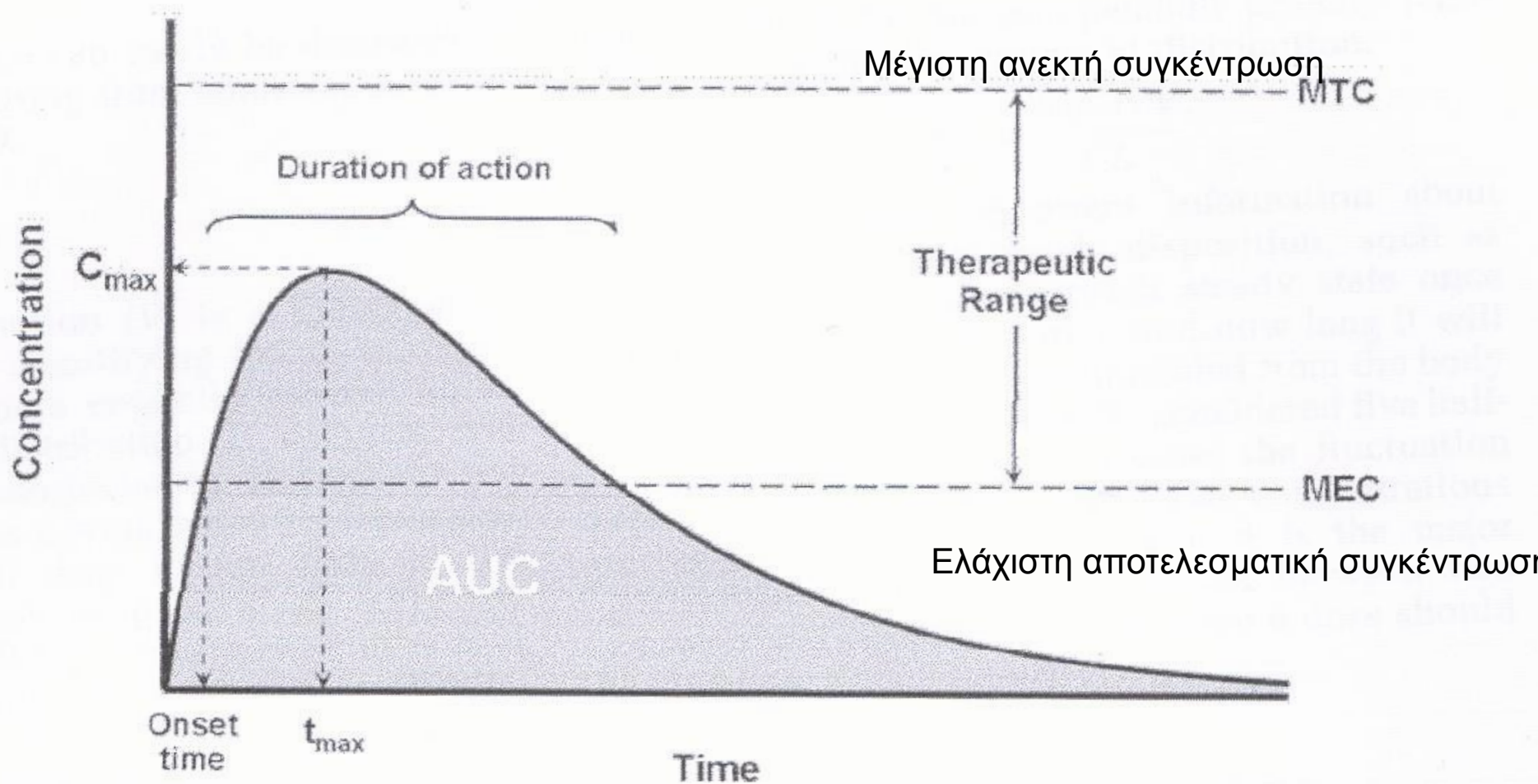
- Πως μπορούμε να ερμηνεύσουμε τα φαρμακοκινητικά δεδομένα;
- Πως μπορούμε να ερμηνεύσουμε τα φαρμακοδυναμικά δεδομένα;
- Πως μπορούμε να αξιολογήσουμε τα κλινικά δεδομένα;



Χρήσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα

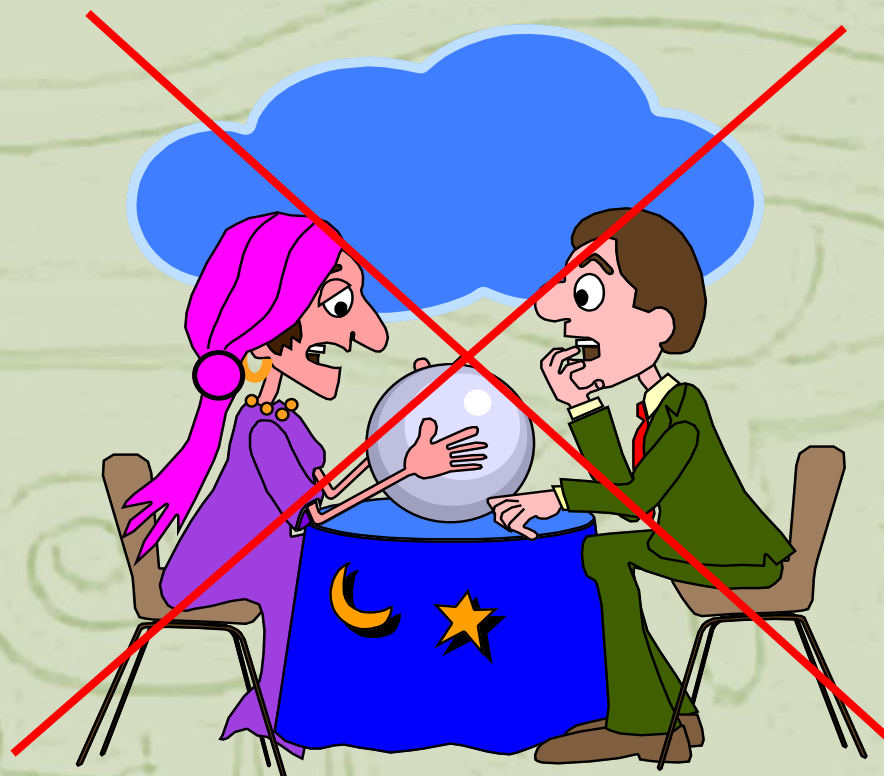
- Βιοδιαθεσιμότητα (%)
- Ποσοστό σύνδεσης με πρωτεΐνες του αίματος
- Μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα (C_{max})
- Χρόνος επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα (t_{max})
- Περιοχή υπό την καμπύλη (AUC)
- Όγκος κατανομής (V_d)
- Χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$)
- Κάθαρση (CL) ($CL = 0,693 \times V_d / t_{1/2}$)
- Μεταβολισμός
- Οδός απομάκρυνσης (% σε ούρα/ κόπρανα)

Περιοχή υπό την καμπύλη (AUC)



Χρήσιμα φαρμακοδυναμικά δεδομένα

- Τύπος και είδος υποδοχέα
 - Επιφάνειας/ενδοκυττάριος
 - Κανάλι/μεταβοτροπικός
 - Υπερ/υπο-ρυθμιζόμενος
 - Ύπαρξη πολυμορφισμών
 - Ύπαρξη ομολόγων
- Κατανομή υποδοχέα
- Χημική συγγένεια με το υπόστρωμα
- Δευτερεύοντες μηχανισμοί δράσης
- Αλλά και...
 - φυσική κατάσταση, φαρμακομορφή, άλας, μέγεθος, πολικότητα, διαλυτότητα, έκδοχα, κλπ



**Το φάρμακό μας είναι ΤΟ κόκκινο αυτοκίνητο με
ΤΟ αλογάκι ?**



ή το κόκκινο αυτοκίνητο με ΤΟ αλογάκι ?



YOU ARE HERE

Ευχαριστώ για την προσοχή

EBM Lader



Ερωτήσεις & Απαντήσεις

Αν δεν γίνονται «ηλίθιες» ερωτήσεις
Παραμένουμε ηλίθιοι!!!

Alban Feinstein