

Výzkum a vývoj léčiv a jejich patentování a registrace



Právo biotechnologií
2012

Filip Křepelka krepelka@law.muni.cz

Druhy zdravotnického výzkumu

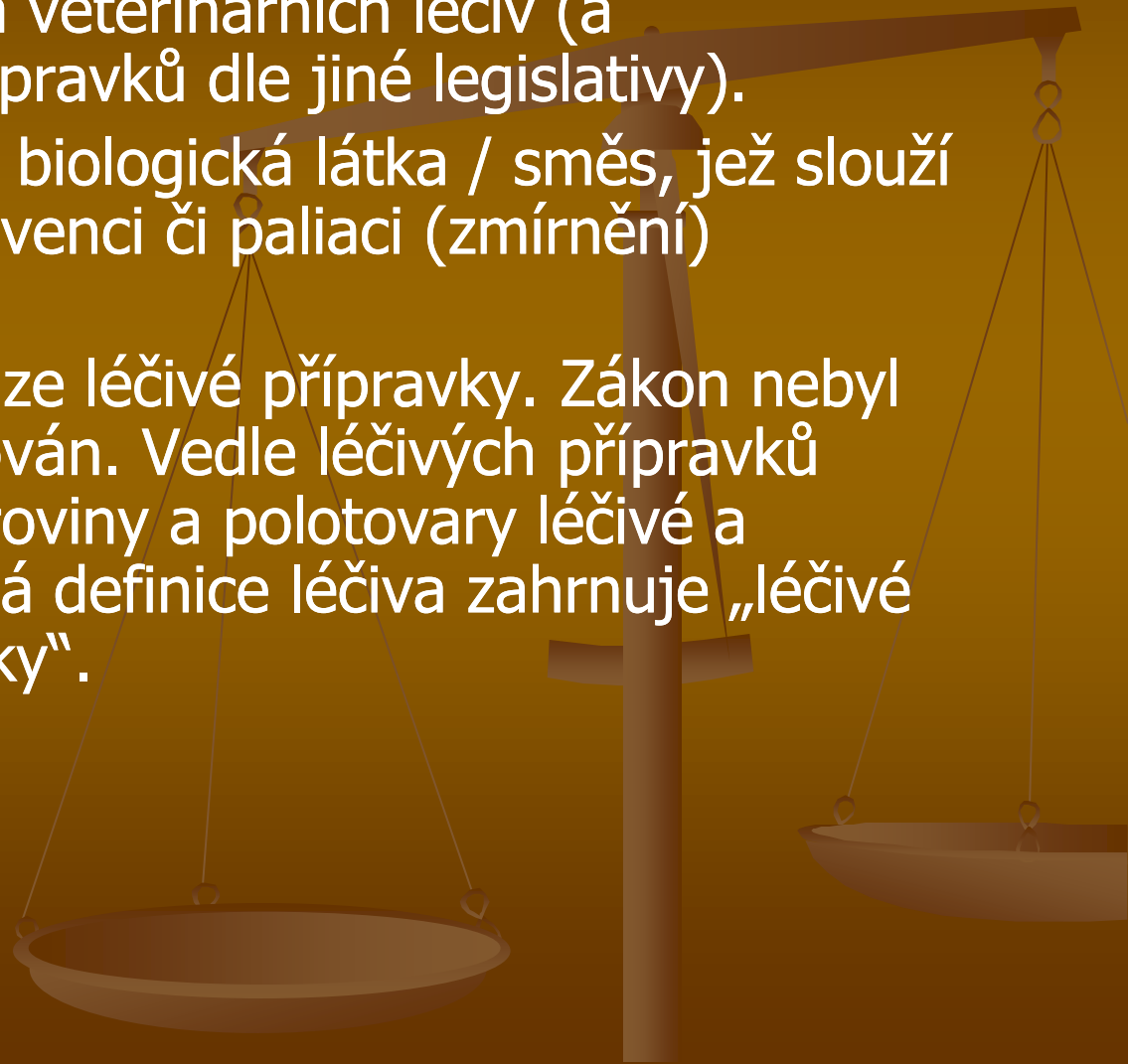
- Sledování stávajícího stavu včetně obvyklých metod zdravotní péče
-
- Vědomé vyvolání určitého zvláštního stavu na modelech či zvířatech (laboratorní výzkum) a na lidech (klinický výzkum)
 - 1) zátěžové testy (také mimo zdravotnictví, například v armádě, v podnicích)
 - 2) posuzování zdravotnických metod
 - 3) výzkum a vývoj zdravotnického materiálu:
 - 3a) laboratorní a klinické hodnocení léčiv
 - 3b) zkoušky zdravotnických prostředků

Léčiva – legislativa

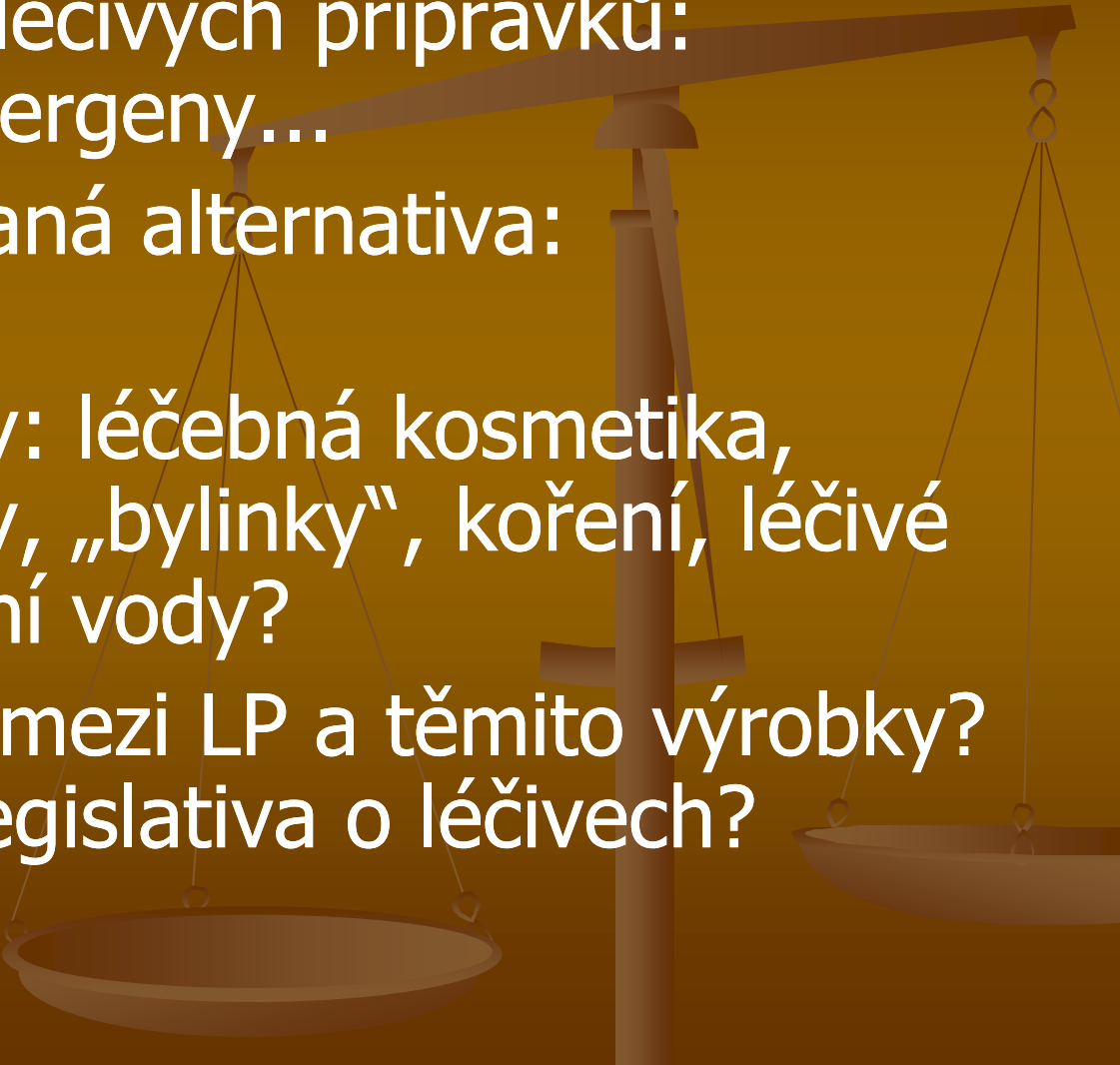
- V ČR zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech – do roku 1997 žádný zvláštní zákon o léčivech nebyl, uplatňovalo se podzákonné právo, reguluje humánní i veterinární léčiva.
- Legislativa ES a EU: dříve série postupně zaváděných směrnic, nyní kodifikační směrnice 2001/83 (kodex humánních léčiv).
- Standardy WHO a International Conference for Harmonization related to Pharmaceutical Products WHO.

Léčiva a léčivé přípravky – definice

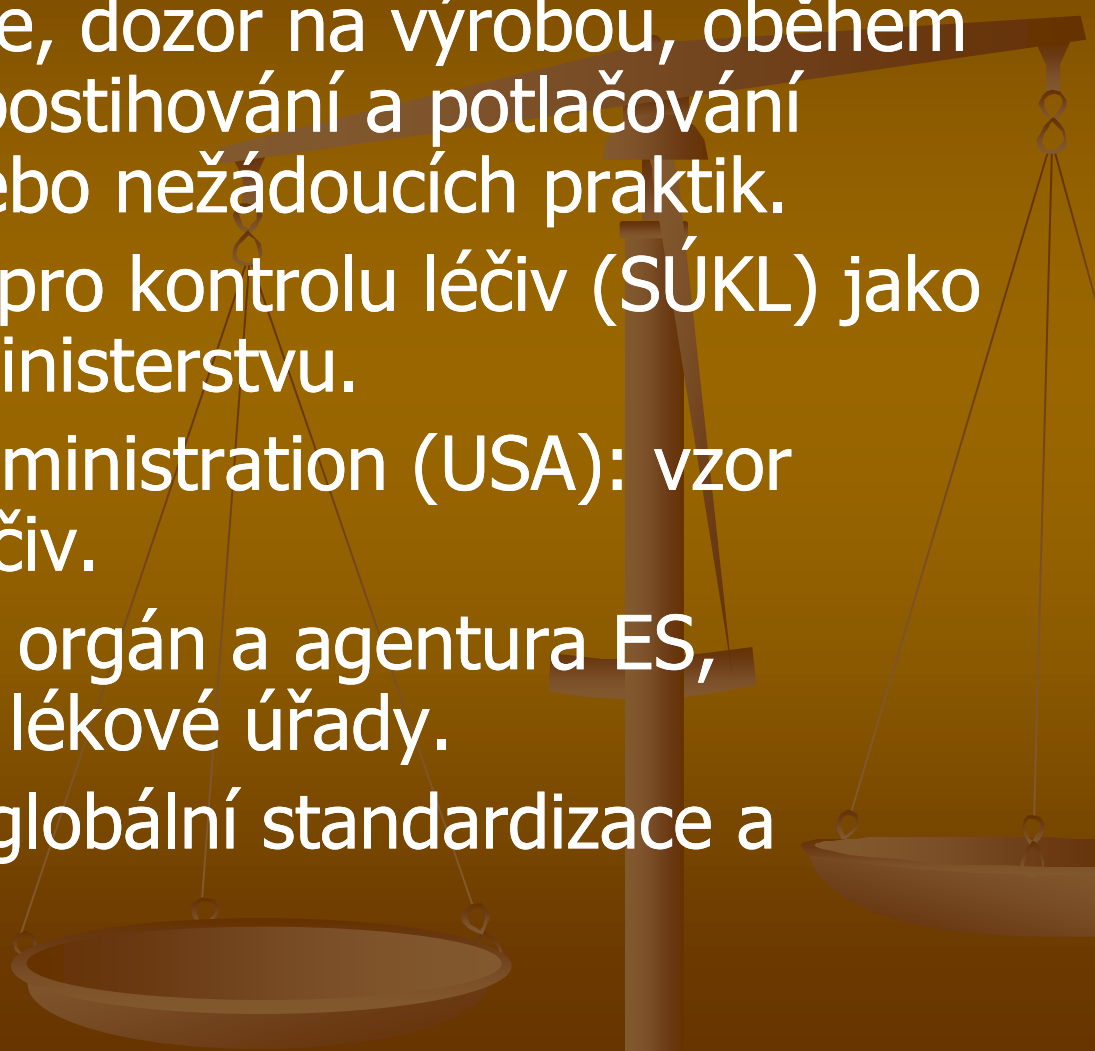
- Odlišení humánních a veterinárních léčiv (a rostlinolékařských přípravků dle jiné legislativy).
- Definice: chemická či biologická látka / směs, jež slouží diagnóze, terapii, prevenci či paliaci (zmírnění) onemocnění lidí.
- Nyní se vymezují pouze léčivé přípravky. Zákon nebyl dříve nejlépe formulován. Vedle léčivých přípravků existují ještě jako suroviny a polotovary léčivé a pomocné látky. Možná definice léčiva zahrnuje „léčivé přípravky a léčivé látky“.



Zvláštní kategorie léčivých přípravků a hraniční případy

- Speciální druhy léčivých přípravků: vakcíny, séra, alergeny...
 - Částečně uznávaná alternativa: homeopatika.
 - Hraniční výrobky: léčebná kosmetika, potravní doplňky, „bylinky“, koření, léčivé nápoje, minerální vody?
 - Jak vést hranici mezi LP a těmito výrobky? Kdy se uplatní legislativa o léčivech?
- 

Léková správa

- Činnosti: registrace, dozor na výrobou, oběhem a užíváním léčiv, postihování a potlačování nebezpečných anebo nežádoucích praktik.
 - V ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) jako úřad podřazený ministerstvu.
 - Food and Drug Administration (USA): vzor moderní správy léčiv.
 - EMEA: kooperační orgán a agentura ES, propojuje národní lékové úřady.
 - WHO, ICH WHO: globální standardizace a kooperace.
- 

Podnikání s léčivy

- Výrobci: musejí splnit velký počet personálních, materiálních, organizačních a finančních nároků.
- Velkoobchod: má zvláštní role, je-li cizí výrobce.
- Lékárenství: stanovení předpokladů pro lékárenství za účelem zajištění bezpečnosti, diskuse o optimálním rozsahu „lékárenského monopolu“. Regulace lékárenství v některých zemích: omezení na individuální podnikání, numerus clausus, povinné úkoly při zajišťování zásobování léčiv.
- Podávání zdravotnickými zařízeními, „sebeobsluha“.

Registrace (autorizace) léčiv

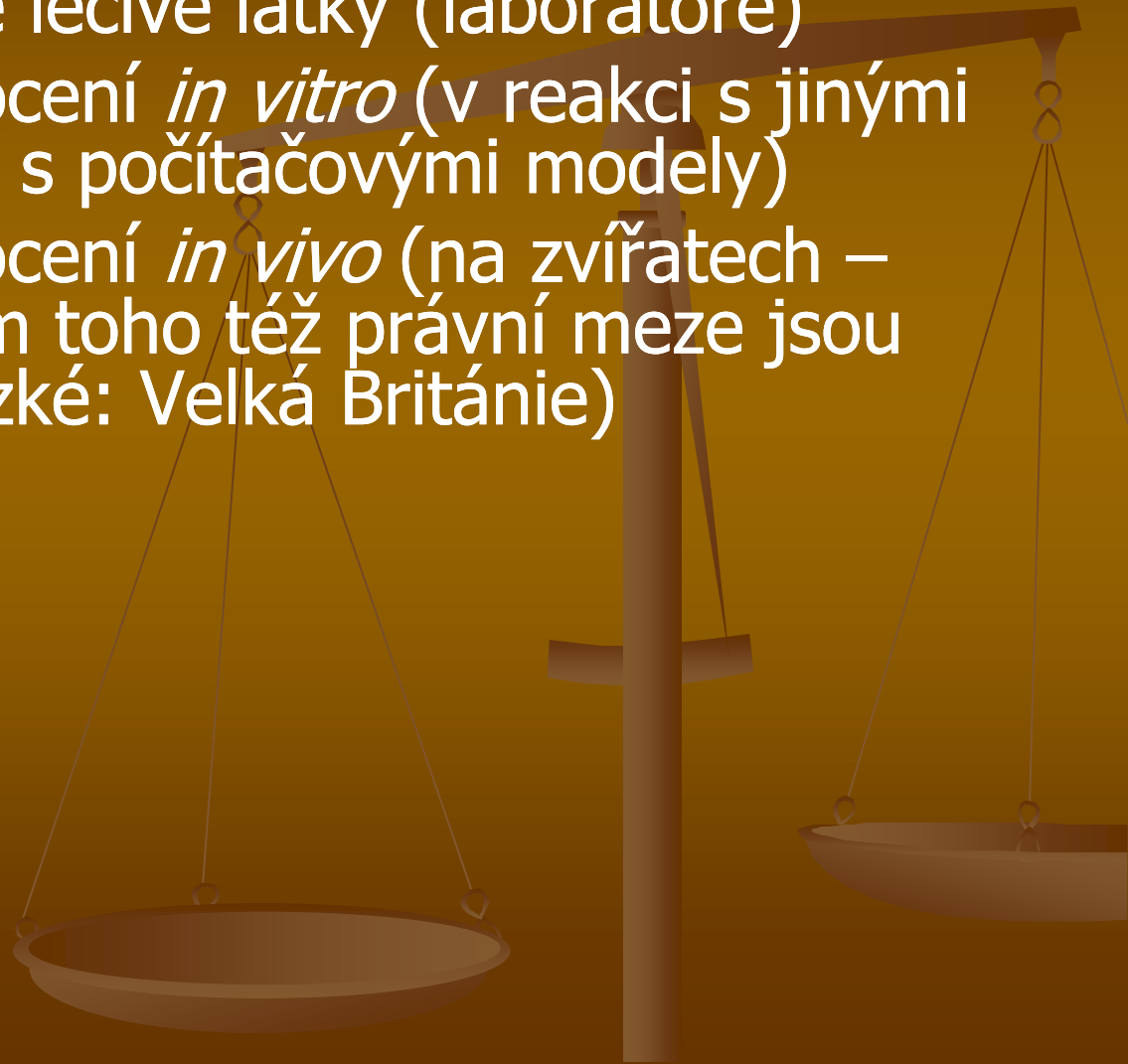
- Podstata registrace: úřední povolení k dodávání a užívání jako léčivého přípravku.
- Držitel registrace (může být výrobce či obchodník) má řadu právem stanovených povinností.
- Předpoklady: doložení relativní účinnosti a neškodlivosti registrovaných léčivých přípravků na odborné literatuře či výsledcích studií.
- Registrace se dnes uděluje na dobu pěti let.

Význam lékového výzkumu a vývoje

- Zdravotnický výzkum přispívá ke zlepšování zdravotní péče, je tedy prospěšný pacientům.
- Hospodářsky, sociálně a politicky ze zlepšování zdravotní péče též těží „systém“ (výrobci, výzkumné ústavy) a „profesionálové“ (zkoušející lékaři, vědci).
- Zejména laboratorní a klinické hodnocení léčiv je nepřehlédnutelnou složkou jak zdravotnictví, tak také výzkumu.
- Náklady se hradí především z patentů.
- Značný význam mají též státní peníze (granty).

Výroba a laboratorní hodnocení léčivé látky

- Vývoj a stabilizace léčivé látky (laboratoře)
- Laboratorní hodnocení *in vitro* (v reakci s jinými látkami ve spojení s počítačovými modely)
- Laboratorní hodnocení *in vivo* (na zvířatech – etické a následkem toho též právní meze jsou někde poměrně úzké: Velká Británie)



Klinické hodnocení léčiv

- Klinické hodnocení: s lidmi
 - 1. fáze: testování toxicity, zpravidla se zdravými dobrovolníky (probandy) či pilotní studie s pacienty.
 - 2. fáze: základní testování účinnosti s pacienty
 - 3. fáze: prohloubené testování účinnosti s pacienty

Úspěch je předpokladem registrace (přednáška 8)

Další hodnocení (též 4. fáze): testování účinnosti s pacienty, vědecké sledování zdravotní péče, může být předpokladem pro další registraci, rozšíření indikace.

Metodologie (klinického) hodnocení léčiv

- Nutnost provádění hodnocení na odpovídajícím souboru probandů a pacientů kvůli statistické významnosti.
- Biostatistika jako aplikovaná matematika a informatika (na Masarykově univerzitě působí samostatný ústav – Institut biostatistiky a analýz).
- Vhodnost srovnávání se stávajícími léčivými a s neléčením.
- Potřebnost omezení zaujatosti (tzv. bias): zaslepení studie (jedno-slepá, dvojitě-slepá studie): pacient, popř. pacient i lékař nevědí o tom, zda jde o hodnocené vyvinuté léčivo, srovnávací běžně užívané léčivo nebo zdánlivý lék (placebo).

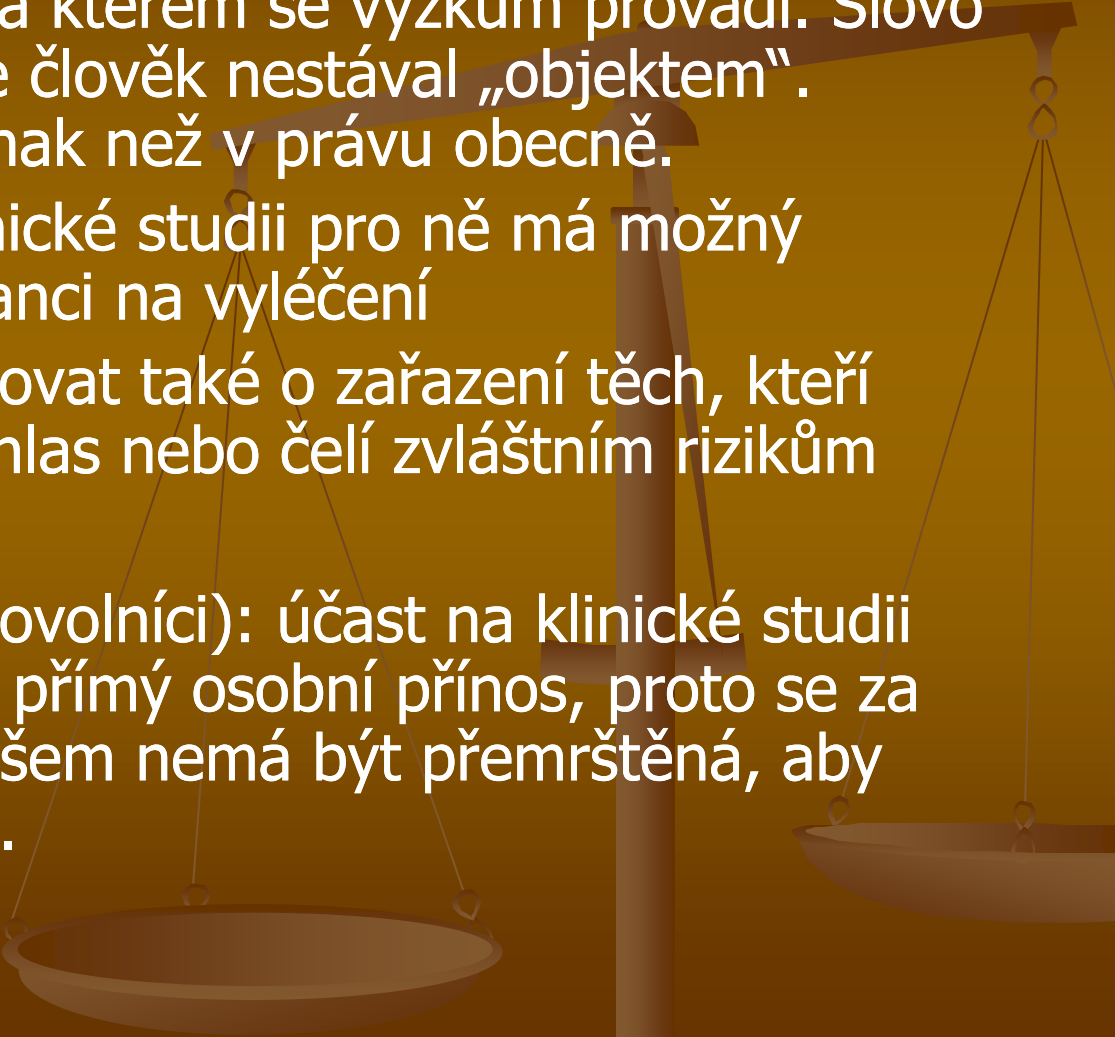
Etická regulace

- Norimberský kodex: stručný a naléhavý soupis zásad zdravotnického výzkumu, formulovaný při odsuzování nacistických lékařů, klade důraz na bezpečnost subjektu a jeho informovaný souhlas. Vytvořen jednou provždy v souvislosti s odsuzováním nacistických „lékářů – vědců“.
- Helsinská deklarace: opakovaně aktualizovaný kodex Světové lékařské asociace (WMA), rozlišuje přínosný a nepřínosný (pro pacienta) klinický výzkum, na výzkum se nahlíží jako na zvláštní zdravotní péči.
- Směrnice (guidelines) CIOMS (rada mezinárodních organizací medicínských věd) stanoví propracované pokyny včetně komentářů pro jednotlivé situace v klinickém výzkumu.

Právní regulace

- ICH WHO: standardy šestistranné konference (USA+ES+Japonsko: lékové úřady a farmaceutický průmysl): řada standardů, nejedná se ale o mezinárodní smlouvy.
- Harmonizační legislativa EU
- Pasáže v zákoně o léčivech (§§ 51 – 59 pro humánní léčiva).
- Podzákonné předpisy.
- Hojné odkazování na zdravotnickou etiku, popř. přímo na jednotlivé etické kodex a technicko-organizační dokumenty ICH WHO.

„Subjekti“ výzkumu

- „Subjekt“ je člověk, na kterém se výzkum provádí. Slovo se užívá proto, aby se člověk nestával „objektem“. Termín je používán jinak než v právu obecně.
 - Pacienti: účast na klinické studii pro ně má možný přínos, představuje šanci na vyléčení
 - Proto je potřeba uvažovat také o zařazení těch, kteří nedokáží vyslovit souhlas nebo čelí zvláštním rizikům
- naopak ----
- Probandi (zdraví dobrovolníci): účast na klinické studii pro ně nepředstavuje přímý osobní přínos, proto se za účast platí. Platba ovšem nemá být přemrštěná, aby nelákala nepřiměřeně.
- 

Zranitelní (vulnerabilní) „subjekti“

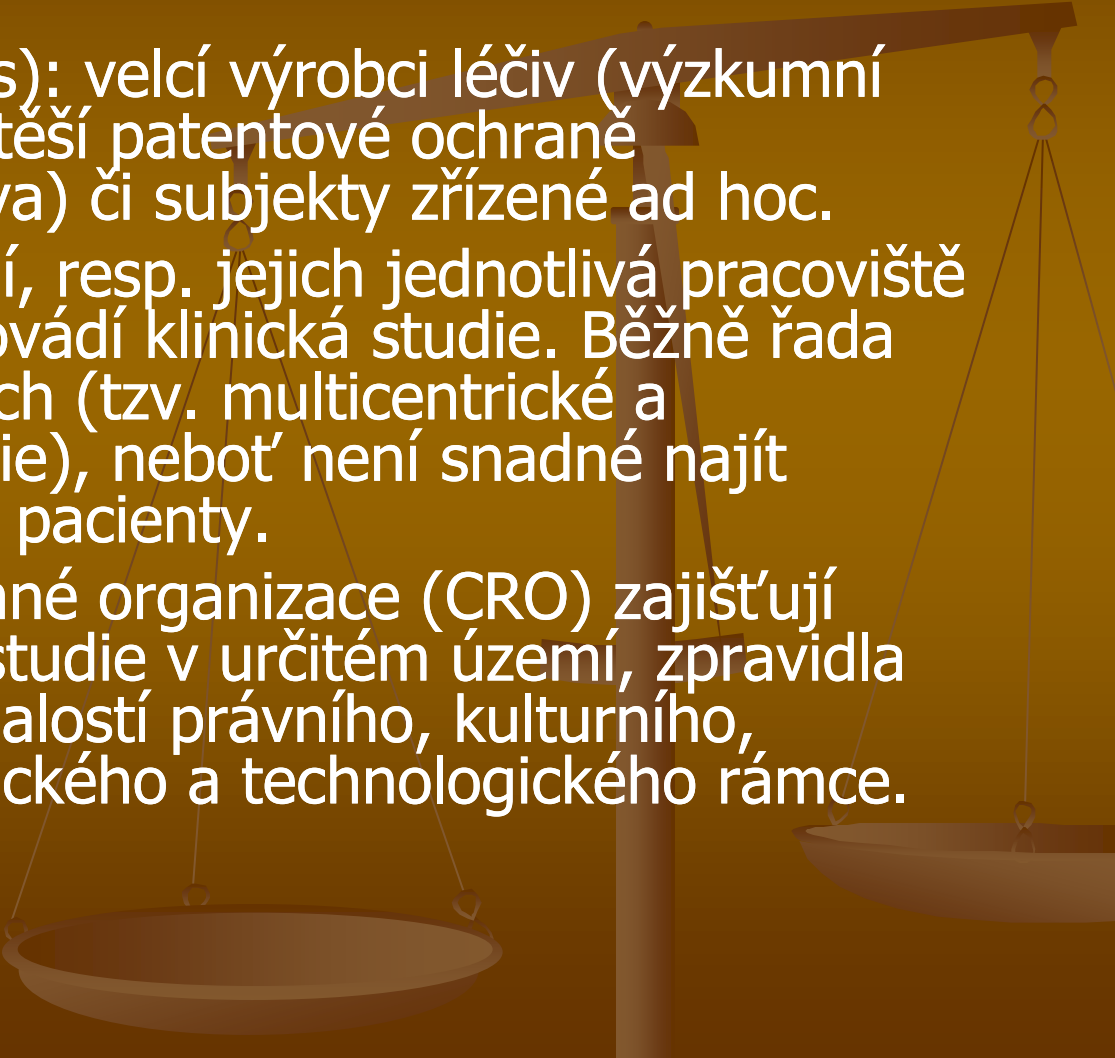
Osoby nezpůsobilé či jen omezeně způsobilé vyslovit souhlas: děti, popř. mládež, senioři, osoby v bezvědomí nebo v kómatu a duševně nemocní: účast je přípustná jenom v případě očekávaného přínosu při výzkumu neuskutečnitelném s jinými subjekty.

- Dívky a ženy v plodném věku obecně a těhotné ženy zvláště: nebezpečí pro zdraví (možných) potomků.
- Vězni, vojáci nebo studenti (zvláště medicí): hrozba tlaku na účasti, zmenšení zátěže nebo snahy zalíbit se.
- Kritika zařazování „bílého muže“ a léčení jeho nemocí, přehlížení chudých, žen apod.
- „safari research“

Informovaný souhlas

- Souhlas musí být dobrovolný.
- Souhlas musí být založen na vysokém stupni – vyšším než při běžné léčbě - informování o přínosech, rizicích, alternativách klinické studie.
- Plná informovanost však není subjektivně ani objektivně možná. Vždyť proto se příslušná studie provádí.
- Souhlas musí být písemný.
- V případě nezpůsobilých subjektů, je-li jejich účast vůbec přípustná, souhlas musí vyjádřit zákonný nebo ustanovený právní zástupce.

Komplex farmaceutického klinického výzkumu

- (1) zadavatelé (sponsors): velcí výrobci léčiv (výzkumní výrobci, jež se pak těší patentové ochraně registrovaného léčiva) či subjekty zřízené ad hoc.
 - (2) Zdravotnická zařízení, resp. jejich jednotlivá pracoviště (centra), kde se provádí klinická studie. Běžně řada center ve více zemích (tzv. multicentrické a internacionální studie), neboť není snadné najít příslušné a ochotné pacienty.
 - (3) Tzv. smluvní výzkumné organizace (CRO) zajišťují organizaci klinické studie v určitém území, zpravidla jednoho státu se znalostí právního, kulturního, sociálního, ekonomického a technologického rámce.
- 

Smlouvy o organizaci

- Sjednává zadavatel se zdravotnickým zařízením – včetně osobního souhlasu zkoušejícího lékaře.
- Jedná se v zásadě o smlouvy o kontrolní činnosti: ověřování určitých skutečností se zákazem zohledňování přání zadavatele ohledně výsledku, neboť je veřejný zájem na jeho pravdivost (v mezích metod).
- Složitě smlouvy mají řadu úskalí (nábor subjektů a jeho oceňování, úhrady jednotlivých úkonů, řešení mimořádných situací, osobní vztahy ke zkoušejícím lékařům)

Jednotliví výzkumníci

- V laboratořích pracují vědci různých specializací.
- Ve zdravotnických zařízeních pracují zkoušející lékaři se zvláštními povinnostmi (osobní získávání informovaného souhlasu od pacienta či jeho zástupce) a další zdravotníci podílející se na klinické studii.
- Odborníky pro organizaci a kontrolu laboratorního a klinického výzkumu zaměstnávají též zadavatelé a CROs. Zvláštní kategorie: tzv. monitoři a auditoři.
- Klinická studie bývá zvláštní složkou (často okrajovou) všeobecné zdravotní péče o pacienta.
- Účast na klinické studii přináší pro lékaře a další personál dodatečné výdělky, zkušenost a akademický věhlas, proto mají zájem na účasti.

Etické komise

- Mají posuzovat etickou a legální složku navrhované studie na základě posouzení dokumentace (protokol, brožura, CFR, vzory informovaných souhlasů) a po slyšení.
- Dnes jsou vesměs právem předpokládanými orgány. V ČR pro klinické hodnocení léčiv a zkoušky zdravotnických prostředků.
- Bez souhlasu etické komise není studie (klinické hodnocení léčiva, posouzení metody, zkoušení zdravotnického prostředku) přípustná.
- V řadě států včetně ČR si ještě stát vyhrazuje povolování studie úřadem (Státní ústav pro kontrolu léčiv, Ministerstvo zdravotnictví)

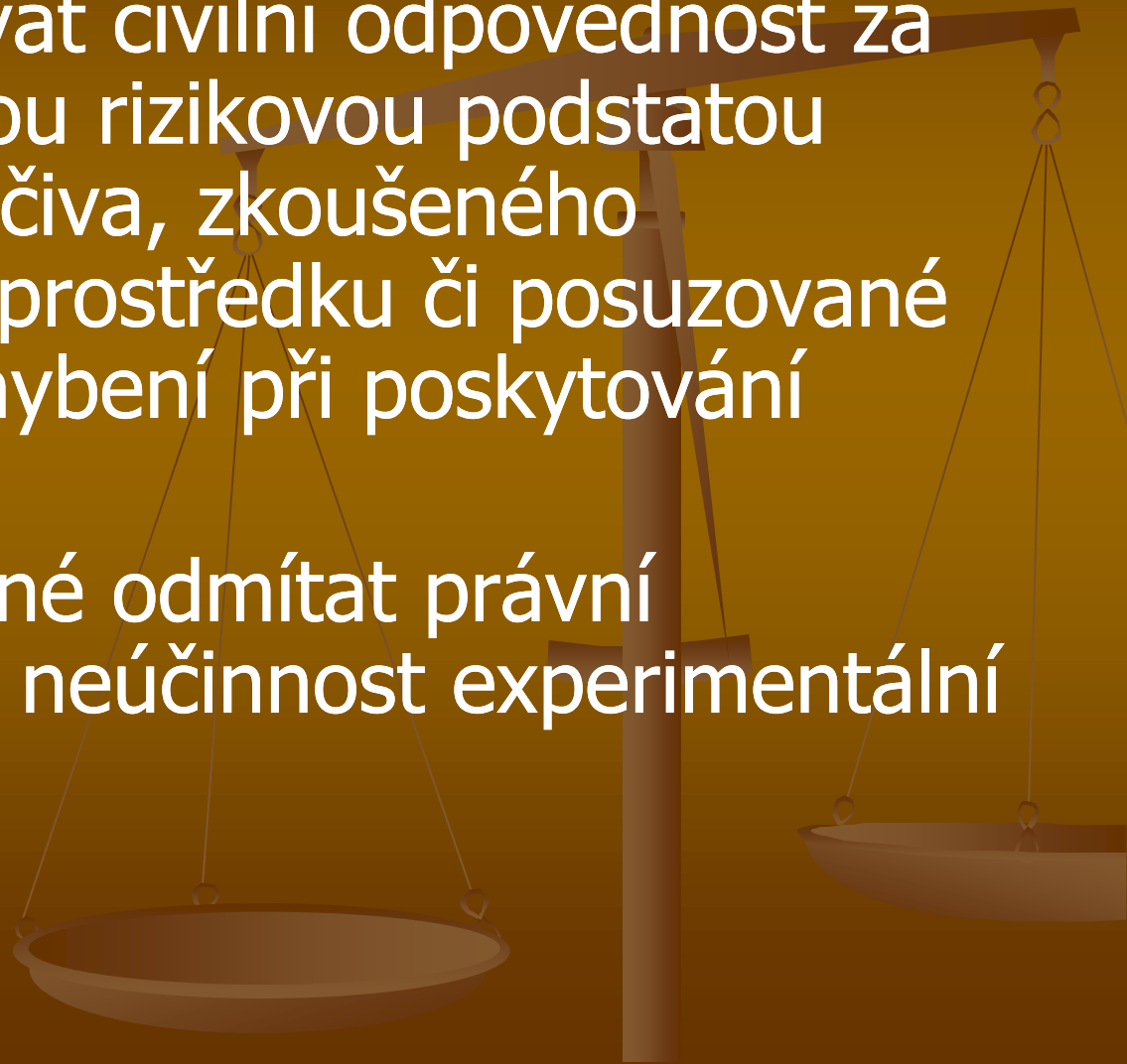
Podoby etických komisí

Obecně: složení z lékařů, dalších odborníků, právníků, akademických etiků, duchovních, zástupců veřejnosti.

- Francie: komise jako oblastní agentury.
- USA: institutional review boards, zřizují se v rámci výzkumných zdravotnických zařízení, důraz na přítomnost laiků a outsiderů.
- Německo: etické komise se zřizují při zemských lékařských komorách.
- V ČR: napodobování USA (snaha co nejvíce uspořit odmítáním zřízení státních institucí)

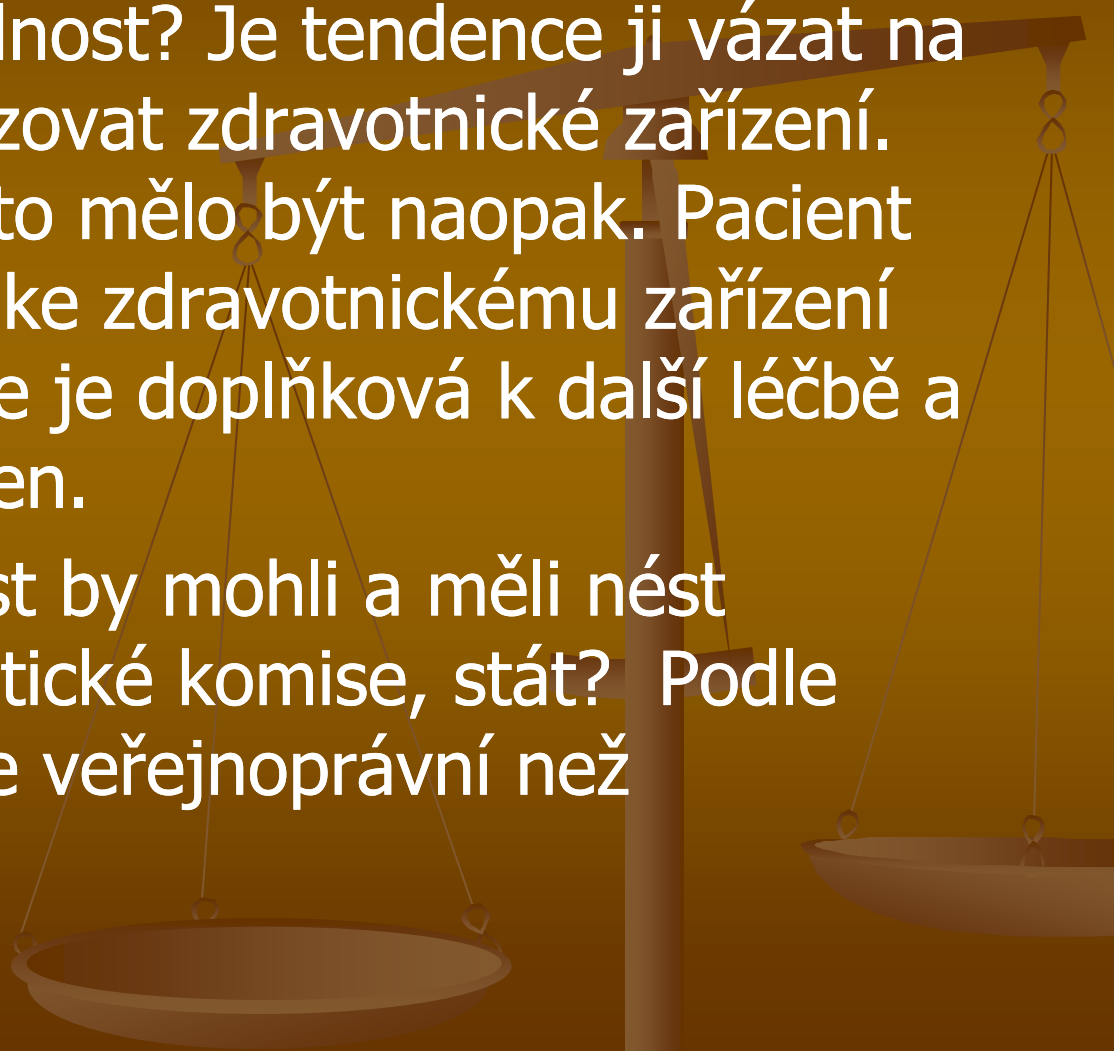
Jednotlivé druhy právní odpovědnosti při provádění zdravotnického výzkumu

- Je třeba rozlišovat civilní odpovědnost za újmu způsobenou rizikovou podstatou hodnoceného léčiva, zkoušeného zdravotnického prostředku či posuzované metody od pochybení při poskytování zdravotní péče.
- Je naopak vhodné odmítat právní odpovědnost za neúčinnost experimentální terapie.



Nositelé civilní odpovědnosti

- Kdo nese odpovědnost? Je tendence ji vázat na zadavatele a vyvazovat zdravotnické zařízení. Mám za to, že by to mělo být naopak. Pacient má největší vztah ke zdravotnickému zařízení (nemocnici), studie je doplňková k další léčbě a zadavatel je vzdálen.
- Jakou odpovědnost by mohli a měli nést zkoušející lékaři, etické komise, stát? Podle mého názoru spíše veřejnoprávní než soukromoprávní.



Pojištění výzkumu

- Klinické studie je přikázáno pojišťovat.
- Pojištění by mělo pokrývat skutečné hrozby vyplývající z klinické studie v dostatečné míře.
- Pokud má jít o pojištění odpovědnosti, tak musí být odpovědnost právem založena. Jinak by bylo asi vhodnější volit pojištění újmy na zdraví.
- Je tendence zajišťovat pojištění pro více zemí specializovanými mezinárodně působícími pojišťovnami (ve střední Evropě např. Gerling).

Závěrečné poznámky o soudobém lékovém výzkumu

- Soudobé standardy klinického výzkumu se všemi podrobnostmi jsou v ČR dovozem vyvolaným zájmem českých nemocnic, není po jejich uplatňování odpovídající společenská poptávka. Tomu odpovídá jejich uplatňování.
- Mezinárodní standardy se ne vždy vhodně potýkají s právem jednotlivých států.
- Angličtina je obecný jednacím jazyk lékařsko-vědecké komunity. Používá se tak intenzivně, že to někdy znesnadňuje obsluhu právního rámce.

Patentová ochrana léčiv – skutečnost

- V současné době státy poskytují vynálezům léčivých přípravků a léčivých látek patentovou ochranu. Požaduje to mezinárodní právo (WTO, WIPO).
- V ČR zákon č. 527/1990 Sb.
- Dříve řada států patentování nepřipouštěla.
- Patentování je důležité pro zabezpečení zisků potřebných pro kompenzaci výdajů za výzkum a vývoj, který často není úspěšný využitím monopolu či licenčních poplatků.
- Patentová ochrana 20 let + dodatkový certifikát, reflektující nutnost patentování před registrací + datová exkluzivita (zákaz poukazu na výsledky vývoje konkurencí při registraci).
- Výzkumní výrobci a výrobci tzv. generik mají protikladné zájmy na patentové a další podobné ochraně.

Patentová ochrana - kritika

- Důvody proti patentování: zvyšování cen až k nedostupnosti, mínění o nemorálnosti zisků.
- Řada států připouští vyvlastnění či omezení patentu nucenými licencemi.
- V souvislosti s patentováním léčiv se řeší spory o rozsah patentování. Mají se patentovat látky, resp. jejich kombinace, způsoby jejich výroby a nebo dokonce způsoby jejich užití (indikace).
- Uplatnění práv duševního vlastnictví je sporný ve světovém měřítku zejména v souvislosti se zabezpečením účinných léčiv na HIV/AIDS v méně vyspělých zemích zasažených epidemií (spory před národními soudy či na půdě WTO).