

Právnická fakulta Masarykovy univerzity

Právo a právní věda

Katedra mezinárodního a evropského práva



Diplomová práce

Registrace léčiv v EU pro integraci lékových trhů

Šárka Kořístková

2015/2016

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Registrace léčiv v EU pro integraci lékových trhů“ zpracovala sama. Veškeré prameny a zdroje informací, které jsem použila k sepsání této práce, byly citovány v poznámkách pod čarou a jsou uvedeny v seznamu použitých pramenů a literatury.

Ve Lhotě Rapotině dne 17. 3. 2016

.....
Šárka Kořístková

Poděkování

Tímto děkuji doc. JUDr. Filipu Křepelkovi, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost, ochotu, trpělivost a cenné rady poskytnuté při zpracovávání této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat svým blízkým za podporu a trpělivost při psaní diplomové práce. Závěrečné poděkování patří mým rodičům, kteří mne podporovali v průběhu celého mého studia.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá problematikou registrace léčiv v Evropské unii, dozorem nad výrobou a podáváním léčiv, mezinárodní i evropskou harmonizací registrace, lékovými trhy a souvisejícími problémy. Cílem této práce je analyzovat současnou právní úpravu tématu v Evropské unii a srovnat ji s úpravou jiných světových trhů, převážně s úpravou ve Spojených státech amerických. Současně se práce zaměřuje na slabá místa právní úpravy a aktuální trendy v registraci léčiv. Hlavním výsledkem této práce je objektivní pohled na evropskou úpravu registrace léčiv s jejími nejdůležitějšími klady i zápory.

Abstract

This diploma thesis deals with the topic of authorisation of pharmaceutical products in the European Union, supervision over production and drug administration, international and European harmonization of registration, pharmaceutical markets and related issues. The aim of this thesis is to analyze the current legislation in European Union and compare it with the legislation of other world markets, predominantly with the legislation in the United States of America. Concurrently, this thesis is focusing on legislation deficiencies and actual trends in the authorisation procedures regarding pharmaceutical products. The main goal of this thesis is to reach an objective view on the European regulation of pharmaceutical product registration. Comprising the most significant advantages and disadvantages.

Klíčová slova

Léčivo, léčivý přípravek, farmakovigilance, registrace, harmonizace trhů, klinické hodnocení, souběžný dovoz, sirotčí léčiva

Keywords

Drug, pharmaceutical product, pharmacovigilance, registration, harmonization of markets, clinical evaluation, paralel import, orphan drugs

OBSAH

Seznam použitých zkratk	8
ÚVOD	10
1 VYMEZENÍ LÉČIVA A JEHO PRÁVNÍ OCHRANA JAKO ZBOŽÍ A VÝROBKU	13
1.1 Definice léčiva	13
1.1.1 Vymezení léčiva podle funkce	14
1.1.2 Originální a generické léčivo	15
1.1.3 Biotechnologické léčivo a biosimilars	15
1.2 Hraniční výrobky	16
1.2.1 Hraniční výrobky z pohledu práva EU	17
1.2.2 Léčiva a doplňky stravy	18
1.3 Právní ochrana	20
1.3.1 Patentová ochrana	20
1.3.2 Dodatková ochranná osvědčení	21
1.3.3 Datová exkluzivita	21
1.3.4 Vyčerpání práv	22
1.3.5 Problematika nucených licencí	22
2 MEZINÁRODNÍ A EVROPSKÉ TRHY LÉČIV	23
2.1 Evropský trh s léčivy	23
2.1.1 Trh s léčivy v EU	24
2.2 Trh s léčivy v USA	25
2.2.1 Hatch-Waxmanův zákon	25
2.3 Japonský trh s léčivy	26
3 VÝVOJ LÉKOVÉHO PRÁVA EU	28
3.1 Evropský lékopis	28
3.2 První lékové směrnice	30
3.3 Vývoj do roku 1995	30
3.4 Vývoj po roce 1995	31
3.5 Evropská léková agentura (EMA)	32
4 PŘEDREGISTRAČNÍ STÁDIUM PRO ÚČELY KONTOLY ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI LÉČIV	33
4.1 Originální léčivé přípravky	33
4.1.1 Výzkum a vývoj nového léčiva	33
4.1.2 Preklinické hodnocení	34
4.1.3 Klinické hodnocení	34
4.2 Generické přípravky	36
4.2.1 Bioekvivalenční studie	36

4.3	Biosimilars	37
4.4	Fenomény klinického hodnocení	38
	4.4.1 Orphan drugs	38
	4.4.2 Prioritní léky	39
5	REGISTRACE.....	40
5.1	Národní registrace	42
5.2	CeNtralizovaná registrace	42
	5.2.1 Obligatorní centralizovaná registrace	44
	5.2.1a) Registrace biotechnologických preparátů	45
	5.2.2 Fakultativní centralizovaná registrace	46
5.3	Decentralizovaná registrace a kooperace při ní.....	46
	5.3.1 Decentralizová registrace stricto sensu	47
	5.3.2 Postup vzájemného uznávání	48
	5.3.3 Převzetí registrace z jiného členského státu	48
5.4	Podmíněná registrace	49
6	DOZOR NAD VÝROBOU A PODÁVÁNÍM LÉČIV	50
6.1	Správná výrobní praxe	50
6.2	Farmakovigilance	51
6.3	Předepisování léčiv	51
	6.3.1 Výdej léčiv na lékařský předpis	52
	6.3.2 Výdej léčiv bez lékařského předpisu.....	52
	6.3.3 Vzájemné uznávání lékařských předpisů.....	53
6.4	Zásilkový výdej.....	53
6.5	Prodej vyhrazených léčivých přípravků	54
7	PROBLEMATIKA DOVOZU A VÝVOZU LÉČIV	55
7.1	Dovoz léčiv ze třetích států	55
7.2	Paralelní dovoz léčiv	56
8	KOMUNIKAČNÍ PROJEKTY EU PRO ÚČINNOU KONTROLU VÝROBY, OBĚHU A UŽÍVÁNÍ LÉČIV	59
8.1	Komunikační projekt Eudra	59
	8.1.1 EudraVigilance.....	59
	8.1.2 Další projekty Eudra	60
9	MEZINÁRODNÍ HARMONIZACE REGISTRACE.....	61
9.1	WTO.....	61
9.2	WHO	62
	9.2.1 Mezinárodní konference pro harmonizace (ICH)	64
9.3	WIPO.....	64

10 SOUVISEJÍCÍ PROBLÉMY – OZNAČOVÁNÍ.....	66
10.1 Název léčiva	66
10.1.1 INN označení.....	66
10.1.2 Komerční název.....	67
10.2 Registrační číslo	68
10.3 Označováním proti padělkům	68
ZÁVĚR.....	70
SEZNAM POUŽITÝCH PRAMENŮ	

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

BQ – Biological Qualificater, biologický kvalifikátor

ČR – Česká republika

Dohoda TRIPS – Smlouva o obchodních aspektech práv k duševnímu vlastnictví

EAN – European Article Numbering, Evropský zbožíový kód

ECBS – Expert Committee for Biological Standardization, Expertní komise pro biologickou standardizaci

EHS – Evropské hospodářské společenství

EMA – European Medicines Agency, Evropská léková agentura

EML – Essential Medicines List, Seznam základních léků WHO

ESD – Evropský soudní dvůr

EU – Evropská unie

FDA – Food and Drugs Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA

FOB's – Follow on Biologicals, léčivo podobné léčivu biotechnologickému

GCP – Good Clinical Praxis, správná klinická praxe

GMO – geneticky modifikované organismy

GMP – Good Manufacturing Practice, správná výrobní praxe

ICH – International Conference on Harmonisation, Mezinárodní konference pro harmonizaci

Kodex humánních léčiv – směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

MHLW – Ministerstvo práce a sociálních věcí v Japonsku

MRP – Mutual Recognition Procedural, proces vzájemného uznávání

NIBIO – Japonský národní institut biomedicínské inovace

OHIM – Office for Harmonisation in teh Internal Market, Úřad pro harmonizaci ve vnitřním trhu

OTC – Over the Counter, volně prodejná léčiva

PCT – Patent Cooperation Treaty, Smlouva o patentové spolupráci

PMDA – Japonská agentura pro léčiva a zdravotnické prostředky

SD EU – Soudní dvůr Evropské unie

SFEU – Smlouva o fungování Evropské unie

SPC – Supplement Protection Certificate, dodatkové ochranné osvědčení

SRS – Spontaneous Reporting System

SÚKL – Státní úřad pro kontrolu léčiv

USA – Spojené státy americké

WHO – World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace

WIPO – World Intellectual Property Organisation, Světová organizace duševního vlastnictví

WTO – World Trade Organisation, Světová obchodní organizace

Zákon o léčivech – Zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů

ÚVOD

Registrace léčiv je tématem velmi širokým a v dnešní době také stále aktuálnějším. Tato problematika spadá do mnoha právních odvětví, a to především do práva farmaceutického, dále pak do práva obchodního, evropského a do práva ochrany duševního vlastnictví. Farmaceutické právo lze zařadit pod širší pojem, a to pod právo zdravotnické. Zdravotnické právo se skládá ze dvou právních odvětví. Jedním z nich je právě právo farmaceutické se svojí převažující veřejnoprávní úpravou a druhým je právo medicínské, ve kterém převažuje úprava soukromoprávní. Farmaceutickému právu, jako právu veřejnému, náleží stejná metoda právní regulace jako právu správnímu, tedy metoda administrativně právní. Ačkoliv se jedná o relativně nové právní odvětví, jehož vývoj započal až ve 20. století, velmi rychle se vyvíjí.

Ve 21. století, kdy stále přibývá nových pandemií a epidemií a s tím i množství nových potřebných léčivých přípravků, je přesná právní regulace tohoto odvětví více než potřebná. Jelikož léčiva jsou komoditou sloužící především k ochraně veřejného zdraví, je nutné, aby jim byl v právní úpravě vyčleněn náležitý prostor a byl jim umožněn řádný volný pohyb na trhu. Tento volný pohyb ovšem nenastane, pokud se budou celosvětové legislativní úpravy od sebe výrazně lišit a legislativní orgány nebudou spolupracovat. Ačkoliv je v dnešní době téma lékového práva celkem přehledně regulováno z důvodu rychlého vývoje technologií a farmaceutického odvětví samotného, je velmi těžké udržovat s tímto vývojem krok i v oblasti právní úpravy. Právní regulace týkající se léčivých přípravků tedy musí být velmi pružná, aby byla schopná co nejlépe reagovat na příchod nových objevů a ideálně by měla disponovat i jakousi předvídatelností budoucího vývoje.

V textu práce bych chtěla de lege lata analyzovat právní úpravu ochrany léčivých přípravků a obchodu s nimi především na území EU. V případě zjištěných právních nesrovnalostí bych také chtěla stručně navrhnout možné

právní řešení dle lege ferenda. Pro pochopení výhod i nevýhod evropské právní regulace budu srovnávat evropskou právní úpravu s úpravami v USA a v Japonsku, které jsou na vysoké úrovni. Při komparaci těchto právních systémů asi nejvíce vyniknou klady i zápory evropské právní úpravy. Také bych se chtěla zaměřit na aktuality mezinárodní lékové harmonizace a problematické případy jako jsou „orphan drugs“ či prioritní léky.

Za nedostatky dané problematiky považuji tenkou hranici léčiv a tzv. hraničních výrobků¹, registraci biotechnologických léčebných preparátů, paralelní dovoz léčiv či regulaci volně prodejných léčiv, kterými se chci také v práci zabývat. V současné době je asi nejvíce ožehavou otázkou právě registrace biotechnologických preparátů. Především v této oblasti se objevují velké rozdíly mezi evropskou a americkou právní úpravou. Biotechnologický léčivý přípravek, který je mnohdy v EU zamítnut pro jeho nepatentovatelnost, je v USA často následně bez problémů patentován. Už při prvním pohledu je zřejmé, že téma v sobě skýtá mnoho problémů jak faktických, tak interpretačních. Celá materie v sobě zahrnuje včetně registrace léčiv a obchodu s nimi několik dalších rozsáhlých témat, jako je cenová a úhradová regulace, reklama na léčiva, problematika obalových materiálů a mnohé další. Cílem této práce tedy není kriticky zhodnotit a popsat všechna tato dílčí témata, jelikož to by bylo nad rozsah diplomové práce. V práci se budu věnovat výhradně registraci léčiv, obchodu s nimi a souvisejícím problémům. Chci také vyzvednout sporné právní otázky a mezery v právní úpravě. Jelikož i samotná léčiva se sama o sobě člení do několika kategorií, budu se věnovat z důvodu největšího všeobecného zájmu pouze léčivům humánním (vyjma léčiv homeopatických a rostlinolékařských, na které se vztahuje speciální právní úprava).

Práce se člení do deseti kapitol s několika dalšími podkapitolami a oddíly. Pro větší srozumitelnost tématu se budu nejprve věnovat vymezení základních pojmů, jako jsou pojmy „léčivo“, „léčivá látka“ či „hraniční přípravek“, a budu se

¹ Doplnky stravy, kosmetické přípravky, výživové doplňky

zabývat jejich interpretačními rozdíly. Poté bych chtěla stručně představit zvláštnosti právní ochrany léčiv. Ve druhé kapitole rozeberu problematiku evropských a světových lékových trhů, kde za ty světové označím především trh v USA a v Japonsku. Další kapitola představuje plynulý přechod k úpravě lékového práva v EU. První část o evropském lékovém právu přiblíží jeho vývoj. Následně budou rozebírána předregistrační stádia pro kontrolu účinnosti a bezpečnosti léčiv. Po informacích o předregistračním stádiu se přesunu k samotnému pojmu registrace, a to nejdříve k pojmu registrace národní, poté centralizované a následně k registraci decentralizované. U centralizované registrace hlouběji rozeberu registraci biotechnologických léčiv jako jedné skupiny léčiv, u kterých je povinný tento typ registrace. Následující kapitola se bude věnovat problematice dozoru nad výrobou a podáváním léčiv. Na závěr této části bude popsána právní úprava kontroly vývozu a dovozu léčiv a také evropské komunikační sítě, které velmi usnadňují spolupráci mezi členskými státy EU. Po shrnutí evropské právní úpravy bude věnován prostor harmonizaci trhů mezinárodních, prováděné nadnárodními subjekty. Na tuto část navazuje poslední kapitola tématu týkající se označování léčiv, která je v současné době stále diskutovanější. Důraz je kladen především na problematiku označování proti padělání léčiv.

Při tvorbě práce budu vycházet převážně z odborné literatury, vědeckých článků a internetových stránek EMA, WTO, WHO, SÚKL a dalších. Největší inspirací mi bude nová česky psaná monografie týkající se farmaceutického práva, a to kniha Jakuba Krále: Farmaceutické právo². Při řešení aktuálních problémů budu dále čerpat z judikatury ESD a rozhodnutí EMA. V práci se budu zabývat jak hmotněprávní, tak procesněprávní problematikou registrace léčivých přípravků.

² KRÁL, 2014, op. cit., 256 s.

1 VYMEZENÍ LÉČIVA A JEHO PRÁVNÍ OCHRANA JAKO ZBOŽÍ A VÝROBKU

1.1 DEFINICE LÉČIVA

Abychom se mohli zabývat samotnou problematikou registrace léčiv, bude potřeba si nejprve vymezit základní pojmy nutné pro pochopení materie. K prvnímu interpretačnímu problému se dostáváme již v případě vymezení pojmu „léčivo“. Tento termín bývá velmi často zaměňován s výrazem léčivý přípravek, léčivá látka či lék. Léčivým přípravkem se dle kodexu humánních léčiv rozumí *„jakákoliv látka nebo kombinace látek určená k léčení nebo předcházení nemoci u lidí. Za léčivý přípravek se rovněž považuje jakákoliv látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí u lidí.“*³ Léčivou látku pak lze definovat podle zákona o léčivech jako *„jakoukoliv látku nebo směs látek, která je určena k použití při výrobě léčivého přípravku a která se poté, co je při této výrobě použita, stane účinnou složkou tohoto přípravku určenou k vyvinutí farmakologického, imunologického či metabolického účinku za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí anebo ke stanovení lékařské diagnózy.“*⁴ Léčivý přípravek je tedy sám o sobě složen z látek léčivých a látek pomocných, z nichž léčivá látka je látkou účinnou. Pomocnými látkami bývají různá barviva, pojiva, plniva, kluzké látky, rozpouštědla a další.

Definici pojmu léčivo či lék ale v unijní ani v české legislativě nenalezneme. Za léčivo považujeme jakýkoliv léčivý přípravek se všemi jeho pomocnými látkami, ale i čistou léčivou látku samu o sobě či její směs. Dle výše uvedeného lze pojmy léčivo a léčivý přípravek považovat za synonyma, a tak také budou dále používány.

³ Čl. 1 odst. 2 kodexu humánních léčiv

⁴ §2 odst. 4 písm. a) zákona o léčivech

Lékem chápeme jakékoliv léčivo, které je uzpůsobené k přímému podání pacientovi. Lékem tedy nazýváme léčivo, které je upravené do vhodné formy a podává se cíleně pouze k účelu, který je dán vlastnostmi v něm obsažených léčivých látek. Lék je tedy koncový produkt farmaceutického průmyslu směřující ke spotřebiteli. Léky podle své formy dělíme na léky tekuté, polotekuté a tuhé.

1.1.1 Vymezení léčiva podle funkce

Dalším způsobem, jak můžeme léčiva oddělit od ostatních přípravků, je jejich vymezení podle funkce či podle prezentace. Z důvodu častější aplikovatelnosti v praxi uvádím vymezení léčiva podle funkce.

Jedná se o definici nejčastěji používanou i SD EU. Dle tohoto vymezení by výklad pojmů „obnova, úprava a ovlivnění fyziologických funkcí“ u definice léčivého přípravku měl být vykládán extenzivně. Definice by tedy měla být schopná do své množiny zahrnout všechna léčiva, která mají účinek na lidský organismus.⁵ SD EU ale svojí následnou judikaturou toto vymezení zúžil tak, že nestačí, že se jedná o účinek na lidský organismus, ale musí se jednat o účinek významný.⁶

Za nejucelenější vymezení léčiva podle funkce lze považovat právní závěr ESD v rozsudku ze dne 5. 3. 2009, Komise v. Španělské království, ve věci C-88/07. V tomto rozhodnutí ESD potvrdil závěr, že látky, které sice mají vliv na lidské tělo, ale nemají významný účinek na metabolismus, a nemění proto v pravém slova smyslu podmínky jeho fungování, nesmějí být kvalifikovány jako léčivé přípravky podle své funkce.⁷

Pro stanovení přípravku jako léčiva podle funkce je tedy nutné posoudit i mnoho faktorů, které vyplývají z judikatury SD EU. Mezi tyto faktory lze zahrnout farmakologické, imunologické nebo metabolické účinky na lidský organismus, množství účinné látky, složení výrobku, dávkování, farmakologické

⁵ Rozsudek ESD, věc C-112/89.

⁶ Rozsudek ESD, věc C-140/07.

⁷ Rozsudek ESD, věc C-88/07.

vlastnosti výrobku, podmínky použití, míru rozšíření, znalost spotřebitelů a rizika užívání.

1.1.2 Originální a generické léčivo

Léčiva členíme z hlediska jejich „novosti“ na trhu na léčiva originální a léčiva generická. Originální a generická léčiva se liší v mnoha právních aspektech.

Za originální léčivo považujeme léčivo s určitým obsahem léčivých látek, které nebylo doposud registrováno v žádném státě. Jedná se tedy o jakousi prvotinu, kterou lékový trh doposud nezná. Kdežto generickým léčivem chápeme léčivo ekvivalentní k léčivu originálnímu, které je uvedeno na trh až po vypršení patentové ochrany léčiva originálního. Generikum má s originálním léčivem kvantitativně i kvalitativně stejný obsah léčivých látek, stejnou lékovou formu a je bioekvivalentní. Takovéto léčivo je účinností, bezpečností i kvalitou shodné s léčivem originálním. Při výrobě generického léčiva je nutné splnit požadavek zásadní podobnosti „essentials similarity“ s léčivem originálním. Jedná se typicky o léčiva chemická, jejichž struktura je obvykle velmi stabilní. Generická léčiva přinášejí řadu ekonomických výhod spočívajících převážně v nižší ceně léčiva. U označení „generikum“ narážíme také na další interpretační problém. Význam samotného pojmu generikum totiž není vždy zcela jasný. Problém s interpretací vyvstává převážně u léčiv biotechnologických, kde pojem generikum není vhodné užívat. V následujícím textu tedy bude tento pojem vykládán tak, jak je popsán výše.

1.1.3 Biotechnologické léčivo a biosimilars

Zvláštní subkategorii léčiv jsou léčiva biotechnologická, jedná se o léčiva, která jsou vyrobená pomocí biotechnologií. Biotechnologií se dle čl. 2 Úmluvy o biologické rozmanitosti rozumí *„jakákoliv technologie, která využívá biologických systémů, živých organismů nebo z nich odvozených biologických*

systemů k produkci nebo modifikaci výrobků či procesů pro specifické použití.“⁸

Typickým příkladem jsou antibiotická léčiva či inzulin.

Biotechnologická léčiva se od běžných léčiv liší především tím, že u běžných léčiv, získávaných metodami chemickými a fyzikálními, lze při opakování výrobních operací dosáhnout toho, že probíhají vždy znovu do značné míry stejně. Kdežto biotechnologické výrobní procesy s sebou nevyhnutelně přinášejí určitou míru variability.⁹ Z důvodu výše zmíněných vlastností biotechnologických léčiv u nich nelze vytvořit klasická generika. Biosimilars tedy rozumíme jakousi obdobu generik k biotechnologickým léčivům. Jedná se o přípravky podobné referenčnímu přípravku, který však nespĺňuje vymezení pojmu generika, zejména s ohledem na použité suroviny nebo způsob výroby. Zavádění biosimilars na trh je také mnohem složitější a nákladnější než u generických léčiv. V terminologii americké FDA jsou biosimilars označovány jako „follow-on biologicals“ (zkráceně FOB's)¹⁰, český název pro tento typ speciálních léčiv doposud nemáme, lze je ale označovat jako léčiva podobná léčivům biotechnologickým.

1.2 HRANIČNÍ VÝROBKY

Výrobek, u kterého není zcela jasné, zda je léčivem či jiným výrobkem, nazýváme „hraničním výrobkem“. Často do této kategorie spadají kosmetické přípravky, potravinové a výživové doplňky, bylinné přípravky a osobní ochranné prostředky (dále jen „jiné výrobky“). Posuzování toho, zda se jedná o léčivo, či jiný výrobek, je nutné provádět individuálně.

V případě nejistoty o zařazení přípravku vstupuje do hry národní úřad, jenž má povinnost rozhodnout, zda výrobek bude klasifikován jako jiný výrobek nebo

⁸ Úmluva o biologické rozmanitosti, Sdělení Ministerstva zahraničních věcí č. 134/1999 Sb. m. s.

⁹ Pravidla, jímž podléhají léčiva v Evropském společenství, svazek IV, pokyny ke správné výrobní praxi pro léčiva. Praha: Komise Evropských společenství, 1991 – dotisk 1993, s. 23.

¹⁰ SVOBODA, Tomáš. *Problematika originálních léčiv, generických přípravků a biosimilars – záměny léků dnes a zítra s hlavním zacílením na rizika spojená s biotechnologiemi*. Klinická onkologie. 2010, roč. 23, č. 6, s. 416–420.

léčivo. V České republice je tímto úřadem SÚKL, jehož povinnost klasifikovat daný výrobek je stanovena v §13 odst. 2 písm. h) zákona o léčivech. Rozhodnutí o klasifikaci výrobku má dle zákona o léčivech deklaratorní povahu. V případě, že výrobek nebude zařazen mezi léčiva, o jeho dalším zařazení již SÚKL z důvodu nepříslušnosti rozhodovat nebude. V pochybnostech, s ohledem na zásadu ochrany veřejného zdraví, bude přípravek zařazen mezi léčiva.

Hlavní rozdíl mezi léčivy a těmito hraničními výrobky spočívá v jejich účelu. Zatímco léčiva slouží k prevenci a léčbě nemocí, například doplňky stravy slouží pouze k doplnění běžné stravy a nemají významnější vliv na prevenci či léčbu onemocnění. Dalším rozlišovacím faktorem může být intenzita působení přípravku. Zatímco léčiva disponují intenzivnějším efektem na lidské tělo, jiné výrobky mají pouze podpůrnou funkci. Další významný rozdíl lze spatřovat v rozsahu státního dohledu nad výrobou a distribucí. Regulace léčiv je pod silným státním dohledem, u ostatních preparátů to tak již není. Na rozdíl od léčiv není u jiných výrobků potřeba posuzovat jejich účinnost. Nicméně uvedením nepravdivých informací na obalu přípravku by se jeho výrobce dopouštěl klamavé reklamy, která je ale v těchto případech často těžko dokazovatelná.

1.2.1 Hraniční výrobky z pohledu práva EU

Problém s klasifikací hraničních přípravků se vyskytuje i v nadnárodním měřítku, a to v případě, kdy v jednom státě je přípravek klasifikován jako léčivý přípravek a v jiném třeba jako potravinový doplněk. Zařazení do správné kategorie je důležité především z důvodu bezpečnosti a odlišné právní regulace daných kategorií. Prioritní zásadou zařazení výrobku je ochrana veřejného zdraví.

SD EU se k problematice hraničních výrobků vyjádřil v mnoha rozhodnutích. Jedním z nejdůležitějších rozhodnutí je souhrnné rozhodnutí ze dne 9. 6. 2005 ve věci HLH Warenvertriebs GmbH a Orthica BV proti Německu, C-211/03, C-299/03, C-316/03, C-317/03 a C-31/03.¹¹ V tomto rozhodnutí se

¹¹ Rozsudek ESD, věc (C-211/03) a (C-299/03 a C-316/03 až C-318/03).

SD EU vyjádřil k závaznosti klasifikace hraničních výrobků a rozhodl, že klasifikace výrobku provedená jiným členským státem není pro druhý stát závazná. Toto rozhodnutí má tedy za následek to, že v jednom státě může být stejný přípravek zařazen mezi léčiva a v jiném třeba mezi potravinové doplňky. Svoje rozhodnutí SD EU odůvodňuje tím, že když dotčený přípravek projde v daném státě složitým registračním procesem zohledňujícím bezpečnost, účinnost a kvalitu přípravku, není důvodu toto registrační řízení zpochybňovat. Jedním z dalších významných rozhodnutí je rozhodnutí ze dne 3. 10. 2013 ve věci *Laboratoires Lyocentre, sp. zn. C-109/12*.¹² Soudní dvůr v tomto svém rozhodnutí judikoval, že „v jednom státě nemohou být dva výrobky s obsahem shodné látky a shodným mechanismem účinku zařazeny do dvou rozdílných kategorií.“ Z tohoto pravidla ale také učinil výjimku s tím, že je možné, aby byly dva shodné výrobky na trhu zařazeny do dvou různých kategorií, nicméně takový stav musí být odpovídajícím způsobem odůvodněn vlastnostmi a povahou obou výrobků.

Dle mého názoru by ideálním řešením této situace bylo přenechat pravomoc k rozhodování sporů týkajících se klasifikace hraničních výrobků na EMA jako ústředním orgánu. Centrálním rozhodováním by se předešlo případným sporům spočívajícím v rozdílnosti zařazení v jednotlivých členských státech. Ačkoliv je mi jasné, že toto by vedlo k jistému zahlcení EMA, nepřijde mi to nereálné. Centralizované rozhodování o hraničních výrobcích by teoreticky mohlo probíhat třeba pomocí nově zřízeného výboru EMA, a to Výboru pro hraniční výrobky. Spolupráci mezi členskými státy EMA by dozajista také napomohly komunikační síť Eudra, o nichž bude pojednáváno dále.

1.2.2 Léčiva a doplňky stravy

Jelikož rozdíl v klasifikaci mezi léčivy a zdravotnickými prostředky se zaobírá již mnoho prací¹³, pro vysvětlení klasifikačních metod použiji příklad týkající se

¹² Rozsudek ESD, věc C-109/12.

¹³ Např. KRÁL, Jakub. *Farmaceutické právo*. [online] Brno, 2015 [cit. 26. 2. 2016]. Disertační práce. Masarykova univerzita, Právnická fakulta. s. 38–47.

rozdílů mezi léčivy a doplňky stravy. Za doplňky stravy považujeme „*potraviny, jejichž účelem je doplňovat běžnou stravu, které jsou koncentrovaným zdrojem vitamínů a minerálních látek nebo dalších látek s předpokládaným nutričním nebo fyziologickým účinkem. Doplňek stravy musí splňovat veškeré platné normy kladené na potraviny.*“¹⁴

Rozdíly mezi léčivy a doplňky stravy lze spatřovat již pouhým okem, a to na jejich obalu. U doplňků stravy, co se označování na obalech týče, může být uvedeno pouze tzv. zdravotnické tvrzení, v žádném případě ne léčebná indikace. Zdravotním tvrzením se rozumějí příznivé účinky na zdravotní stav. Na doplňku stravy také musí být striktně uvedeno, že se jedná o doplňek stravy.¹⁵ Některé doplňky stravy se ale i přesto pohybují na hranici léčiva, neboť obsahují stejnou léčivou látku (typicky vitamíny či látky zlepšující stav kloubního aparátu). Léčivá látka je však v těchto přípravcích nižší, než je předepsaná hranice pro léčivo.¹⁶

SD EU se k problematice hranice léčiv a doplňků stravy vyjádřil dne 15. 11. 2007 ve svém rozhodnutí č. C-319/05, ve věci Komise proti Německu, kde v bodě 65 uvedl, že: „*Existuje velké množství výrobků obecně uznávaných jako potraviny, které je možné objektivně používat pro léčebné účely. Tato okolnost nemůže nicméně stačit k tomu, aby jim propůjčila povahu léčivého přípravku ve smyslu směrnice 2001/83.*“¹⁷ Například o brusinkách je všeobecně známo, že mají příznivé účinky na močové ústrojí. K tomu, aby ale měly skutečný fyziologický účinek na lidský organismus, by jich jedinec musel zkonsumovat obrovské množství. Ačkoliv je příznivý účinek brusinek tedy prokázán, nelze je považovat za léčivý přípravek ve smyslu kodexu humánních léčiv.

¹⁴ MAYER, Otto. *Jsou všechny léky stejné?* Olomouc: Solen medical education, 2012, s. 3.

¹⁵ *Rozlišení doplňků stravy od léčivých přípravků.* SÚKL [online] [cit. 26. 2. 2016].

¹⁶ MAYER, op. cit., s. 3–4.

¹⁷ Rozsudek ESD, věc C-319/05.

1.3 PRÁVNÍ OCHRANA

Jelikož vývoj i výzkum léčiva stojí jeho výrobce nemalé peněžní částky, lze také očekávat, že jimi vyvinutým koncovým produktům bude poskytnuta náležitá právní ochrana. U léčiv je ochrana zajišťována především pomocí patentů a registrace. Zvláštními instituty jsou pak dodatková ochranná osvědčení, datová exkluzivita, institut vyčerpání práv a nucené licence.

1.3.1 Patentová ochrana

Léčivům, jako novým průmyslovým výrobkům, je poskytována ochrana patentová. Patentovatelnost léčiv má jeho výrobcům zajistit alespoň částečnou návratnost jejich investic do výzkumu. Patentová ochrana je poskytována léčivům na národní, unijní i světové úrovni. Patentová ochrana na unijní úrovni je zaštiťována pomocí Evropského patentového úřadu vytvořeného Evropskou patentovou úmluvou.¹⁸ Celosvětová harmonizace patentového práva je zaštiťována Smlouvou o patentové spolupráci („PCT“)¹⁹. Dle dohody TRIPS je patentová ochrana poskytována po dobu 20 let od přihlášky vynálezu. Mezi základní podmínky patentovatelnosti patří novost, průmyslová využitelnost a vynález musí být výsledkem vynálezecké činnosti. Patenty také zaručují dočasná výhradní práva na výrobu, využití a prodej nového vynálezu. Zvláště pak farmaceutický průmysl je úzce spojený s výzkumem a velmi u něj závisí na patentové ochraně, bez níž by mohly být stěží vyvíjeny nové léky.²⁰ Patentová ochrana vlastně svým způsobem zajišťuje variabilitu léčiv na trhu. Je prokázáno praxí, že v zemích, kde léčivům nebyla patentová ochrana v minulosti poskytována, výzkum léků stagnoval.²¹ Vysoká konkurence na trhu také zajišťuje snižování cen léčiv. Bez existence patentové ochrany farmaceutických výrobků by

¹⁸Evropská patentová úmluva z 5. října 1974, revidovaná aktem revidujícím článek 63 EPÚ ze 17. prosince 1991 a Revizním aktem EPÚ z 29. listopadu 2000

¹⁹Smlouva o patentové spolupráci přijatá dne 19. června 1970 ve Washingtonu (PCT), ve znění sdělení Ministerstva zahraničních věcí České republiky č. 191/1995 Sb.

²⁰*Problematika patentů, klíč k medicínskému pokroku a průmyslovému rozvoji*. Ženeva: Mezinárodní federace farmaceutických výrobců a asociací, 1998, s. 5.

²¹Případ Argentiny

se vývojáři bránili zveřejnění svých objevů ze strachu před tím, že jiní výrobci jejich léky okopírují.²²

1.3.2 Dodatková ochranná osvědčení

Zvláštním institutem, který upevňuje výhradní postavení léčiv, je institut dodatkových ochranných osvědčení. Dodatková ochranná osvědčení poskytují léčivům dodatečnou patentovou ochranu, která platnost patentu prodlužuje až o pět let. Tento specifický institut přináší nařízení Rady (EHS) č. 1768/92 ze dne 18. června 1992 o zavedení dodatkových ochranných osvědčení pro léčivé přípravky, kde je označen jako „Supplement Protection Certificate“ (dále jen „SPC“). V současné době jsou tato osvědčení upravena nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 ze dne 6. května 2009 o dodatkových ochranných osvědčeních pro léčivé přípravky. Žádost o jejich vydání musí být podána ve lhůtě 6 měsíců ode dne registrace léčivého přípravku (je-li registrace provedena dříve, tak do 6 měsíců od udělení patentu). Důvodem zavedení tohoto institutu je to, že léčiva bývají často registrována už na počátku svého vývoje. Od registrace léčiva až po jeho uvedení na trh tedy uplyne dlouhá doba a faktická ochranná lhůta léčiv na trhu je tedy zkrácena, a tím i doba, kdy majitel registrace může obdržet zpět své náklady na výzkum a vývoj. Tomuto má právě institut SPC zabránit.

1.3.3 Datová exkluzivita

Datová exkluzivita je výhradním institutem ochrany léčiv. Datová exkluzivita zajišťuje léčivům to, že jiný vývojář při registraci výrobku nemůže po ochrannou dobu originálního léčiva poukázat na výsledky klinického hodnocení srovnatelného léčivého přípravku. Vývojáři tedy nezbyvá nic jiného než počkat, až vyprší ochranná lhůta.²³ V EU platí pro datovou exkluzivitu pravidlo 8+2+1.

²² *Problematika patentů, klíč k medicínskému pokroku a průmyslovému rozvoji*. Ženeva: Mezinárodní federace farmaceutických výrobců a asociací, 1998, s. 7.

²³ KŘEPELKA, Filip. *Evropské zdravotnické právo*. 1. vyd. Praha: LexisNexis CZ s. r.o. nakladatel řady Orac, 2004, s. 103.

První číslice znamená, že pro registraci obdobného léčiva s odkazem na klinická hodnocení jiného je nutné dodržet lhůtu osmi let od registrace léčiva původního. Číslovka dva znamená, že s výrobou tohoto léčiva lze započít až dva roky po registraci přípravku původního a v případě, že se u původního léčiva objeví významná klinická výhodnost během prvních osmi let, lhůta ochrany se prodlužuje o jeden rok. Před vypršením ochranné lhůty lze provádět pouze vývojové práce na účinné látce, vyrábět příslušnou dokumentaci a poskytovat vzorky léčivé látky (ne ke komerčním účelům). Datovou exkluzivitu získává přípravek automaticky bez nutnosti úhrady speciálních poplatků.

1.3.4 Vyčerpání práv

Vyčerpání práv tvoří jednu z nejdůležitějších zásad ochrany léčiv na trhu. Tato zásada spočívá v tom, že při uvedení léčiva na trh ve kterékoliv z členských zemí dojde u daného výrobku k vyčerpání práv vyplývajících z autorského práva pro všechny členské země. ESD tuto zásadu také mimo jiné potvrdil ve svém rozhodnutí *Centrafarm vs. Winthrop (Centrafarm I a II)*²⁴. Tento institut má zabránit možnosti, aby byl stejný přípravek registrován např. ve Francii a stejný např. v Polsku, byť třeba pod jiným názvem.

1.3.5 Problematika nucených licencí

Problematika nucených licencí je v unijním právu upravena nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 816/2006 ze dne 17. května 2006 o nucených licencích na patenty týkající se výroby farmaceutických výrobků na vývoz do zemí s problémy v oblasti veřejného zdraví. Ve své podstatě se jedná o státně vynucené poskytnutí patentu určitému státu nebo předem určeným osobám. Ačkoliv v jiných případech majitel patentu disponuje při poskytování licencí možností diskrečního uvážení, v tomto případě tomu tak není. Tyto licence bývají poskytovány v případě nedostatku životně důležitých léčiv v určitých územních sektorech. U těchto léčiv je poté zakázán zpětný dovoz do státu EU.

²⁴ Rozsudek ESD, věc C-16/74.

2 MEZINÁRODNÍ A EVROPSKÉ TRHY LÉČIV

Vývoj lékových trhů nebyl vždy zcela jednoduchý. Za první „obchodníky s léčivem“ lze považovat už starořecké bylinkáře a léčitele, o nichž jsou zmínky již z 5. až 4. století před Kristem. Tito léčitelé s vývojem společnosti začali svá léčiva prodávat na místních trzích a postupně docházelo k jejich sdružování v profesních ceších. S érou vrcholného středověku se lékárenství, alespoň to evropské, přesunuje z velké části do klášterů. Faktický vznik farmaceutického trhu přichází ale až v 18. století s příchodem prvních lékáren. Farmaceutický rozkvět pak zažíváme nárazově v dobách průmyslové revoluce a v předválečném období.²⁵

I přes snahu o mezinárodní harmonizaci lékových trhů můžeme mezi jednotlivými trhy doposud spatřovat velké rozdíly. Mezinárodní obchod s léčivem byl zpočátku brzděn daněmi a poplatky spojenými s dovozem a vývozem zboží. V současné době jsou tyto překážky trhu odbourávány, ba naopak jsou léčivům jako zboží poskytovány jisté výhody. Při zákazu obchodu s léčivem by ale dokázal být málokterý trh zcela soběstačný. Toto je dáno ať už lokálním výskytem surovin nutných pro výrobu léčiva, tak i technologickým pokrokem v daném státě.²⁶ Za nejvyspělejší lékové trhy lze v současnosti považovat právě trh EU, japonský trh či trh s léčivem v USA.

2.1 EVROPSKÝ TRH S LÉČIVEM

Trh s léčivem, jakožto trh se zbožím, je v Evropě zaštiťován převážně ze strany EU, která zabezpečuje volný pohyb osob, zboží a služeb. Mezi další zóny volného obchodu na evropském kontinentu patří Evropské sdružení volného obchodu (ESVO), které v současnosti sdružuje Island, Lichtenštejnsko, Norsko a Švýcarsko, a dále také sdružení CEFTA, které zahrnuje Albánii, Bosnu

²⁵ METYŠ, Karel; BALOG, Peter. *Marketing ve farmacii*. 1. vyd. Praha: GRADA, 2006, s. 12–15.

²⁶ KŘEPELKA, Filip. *Mezinárodní standard a vnitrostátní právo klinického hodnocení léčiv*. [online] Brno, 2001 [cit. 26. 2. 2016]. Rigorózní práce. Masarykova univerzita, Právnická fakulta. s. 13.

a Hercegovinu, Makedonii, Moldavsko, Černou Horu, Srbsko a UNMIK (Kosovo).

2.1.1 Trh s léčivy v EU

Vývoj evropského trhu s léčivy nebyl vždy zcela jednoduchý. Zpočátku byl brzděn celními a jinými omezeními. Například v době poválečné nouze existovalo mnoho omezení vývozu nedostačujících léčiv. Mezinárodní standard obchodu s léčivy se začal vytvářet až po druhé světové válce v souvislosti s rozvojem farmaceutického průmyslu a mezinárodního obchodu vůbec. Trh s léčivy v EU se spoluvytvářel s vývojem celního společenství, jednotného trhu a následně i trhu vnitřního.

Evropské hospodářské společenství (EHS) již od svého vzniku v roce 1958 usilovalo o zavedení bezcelního společenství. Tato snaha přinesla svoje plody v roce 1968, kdy byla utvořena na území EHS jednotná celní unie. Po vzniku EHS také bylo potřeba sjednotit odlišnou legislativu v členských státech, a to i pro oblast léčiv. Od roku 1965 jsou tak vydávány první lékové směrnice.²⁷ Jednotnému trhu tyto odlišnosti v národních legislativách bránily. Současně s vývojem jednotného trhu a jednotné obchodní politiky se také spoluvytvářel trh s léčivy až do dnešního vývojového stádia. V současné době je problematika vnitřního trhu zakotvena v třetí části Smlouvy o fungování evropské unie (SFEU).

Jedním z důležitých počínů pro evropský lékový trh je například vydání nařízení Rady (ES) č. 953/2003 ze dne 26. května 2003 k zamezení přesměrování obchodu s některými klíčovými léky do Evropské unie. Toto nařízení upravuje problematiku speciálních léčiv s odstupňovanou cenou určených pro trh

²⁷ DUDEK, Jaroslav. Legislativa EU pro sjednocení právních a správních předpisů v oblasti léčiv. In. ČERNÝ, Vít a kol. Léková politika (soubor přednášek ze semináře konaného 18.–19. 12. 1995 v Poslanecké sněmovně ČR v Praze), Praha: ediční oddělení Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 1996, s. 30–34.

chudých států. Cílem této úpravy je zamezení vstupu takových léčiv na trh EU a jejich následnému zpětnému vývozu.

K aktuálním otázkám evropského lékového trhu dále patří především boj proti padělkům léčiv, dovoz léčiv ze třetích států či paralelní dovoz léčiv, o nichž bude pojednáváno v dalších kapitolách.

2.2 TRH S LÉČIVY V USA

Problematikou léčiv se na území USA zabývá úřad Food and Drugs Administration (FDA). FDA lze prakticky považovat za obdobu evropské EMA. FDA jako centrální úřad pro kontrolu potravin a léčiv zajišťuje dohled nad registrací léčiv, klinickým hodnocením, obchodem s léčivy, jejich výrobou a vývojem nebo také nad farmakovigilancí. FDA disponuje například specializovanou databází pro farmakovigilanci v USA, a to databází SRS „Spontaneous Reporting System“. Další farmakovigilační činnost FDA je v působnosti komise Knight Ridder pro zjišťování nežádoucích účinků a špatné preskripce léčiv. V současné době je trh s léčivy v USA v mnohém napřed před trhem v EU.

2.2.1 Hatch-Waxmanův zákon

Nejvýraznější posun v lékovém právu v USA nastává v roce 1984, kdy byl přijat zákon o rekonstrukci cenové konkurence léčiv a patentových podmínek, známý též jako Hatch-Waxmanův zákon. Tento zákon zajišťoval generickým společnostem možnost vyvíjet a patentovat léčiva již před vypršením ochrany originálního léčiva, tzv. ustanovením „Roche-Bolar“. Hatch-Waxmanův zákon pro tyto generický výrobce také stanovil přísné požadavky, které zajistily rovnocennost s léčivy originálními. Výsledkem tohoto bylo mnoho fúzí a akvizic farmaceutických firem a vznik farmaceutických gigantů.

Mezi další změny, které Hatch-Waxmanův zákon přinesl, patří prodloužení lhůty patentové ochrany originálního léčiva na 20 let od data podání žádosti. Účelem tohoto zavedení bylo vrátit držitelům patentů ztracený čas

na schvalovacích procedurách. Pohledem zpět Hatch-Waxmanův zákon splnil svůj účel. V roce 2013 tvořila generika 86 % všech vydávaných léčiv, oproti 18 % v době před zavedením Hatch-Waxmanova zákona.²⁸ Hatch-Waxmanův zákon také umožňuje zkrácenou schvalovací proceduru léčiv, jedná-li se o léčiva, která jsou ekvivalentní léčivům zapsaným v tzv. „Orange book“.²⁹ Jedná se o seznam schválených generických přípravků s potvrzenou bezpečností, účinností a stanovenou terapeutickou ekvivalencí.

Ustanovení Roche-Bolar bylo do evropského právního řádu zařazeno až směrnicí Evropského parlamentu a Rady 27/2004/ES, tedy o mnoho let později než v USA. V právním řádu EU ustanovení Roche-Bolar figuruje jako dodatkové ochranné osvědčení. Americký trh a evropský trh s léčivy se v mnohém liší. Rozdíly jsou nejvíce patrné při pohledu na generická léčiva, „orphan drugs“, ale také na léčiva biotechnologická, o nichž bude pojednáváno níže.

2.3 JAPONSKÝ TRH S LÉČIVY

V Japonsku byla patentová ochrana léčiv zavedena až velmi pozdě, a to v roce 1976. Před tímto zavedením, v polovině 70. let, platilo Japonsko zahraničním subjektům za lékové technologie třikrát tolik, než samo získávalo na licenčních poplatcích ze zahraničí.³⁰ Vstup Japonska na lékový trh proběhl ale velmi rychle a v dnešní době je japonský trh s léčivy v mnohém podobný tomu americkému. S vývojem technologií lze Japonsko v současné době považovat za jednoho z největších producentů na lékovém trhu.

Stejně tak jako USA má i Japonsko vstřícnější pohled na patentování biotechnologických vynálezů. Vypělý je také jeho pohled na „orphan drugs“. V Japonsku je léková politika řízena ze strany agentury pro léčiva a zdravotnické

²⁸ *Speciál č. 2: Hatch-Waxmanův zákon slaví 30 let.* APATYKÁŘ. [online] [cit. 26. 2. 2016].

²⁹ VETCHÝ, David; FRÝBORTOVÁ, Karolína. *Bioekvivalenční studie léčivých přípravků*. In: VETCHÝ, David a kol. *Stabilitní studie, bioekvivalenční studie, proces registrace a právní ochrana léčivých přípravků*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2008, s. 67.

³⁰ *Problematika patentů, klíč k medicínskému pokroku a průmyslovému rozvoji*. Ženeva: Mezinárodní federace farmaceutických výrobců a asociací, 1998, s. 8.

prostředky „PMDA“. PMDA ve své současné podobě existuje od roku 2004, dříve byla problematika léčiv roztržena mezi více orgánů. PDMA spadá pod Ministerstvo zdravotnictví, práce a sociálních věcí (MHLW). Problematikou biotechnologických léčiv se dále zabývá Národní institut biomedicínské inovace (NIBIO).³¹

Japonsko, USA a EU spolu v mnohém spolupracují. Mezi těmito subjekty existuje mnoho dohod týkajících se vzájemného uznávání, dohody o mlčenlivosti či dohody o spolupráci při vývoji „orphan drugs“. Na mezinárodním poli také dlouhodobě probíhají snahy o harmonizaci lékopisu evropského, japonského a lékopisu USA.

³¹ *About PMDA*. PDMA. [online] [cit. 26. 2. 2016].

3 VÝVOJ LÉKOVÉHO PRÁVA EU

3.1 EVROPSKÝ LÉKOPIS

Počátek legislativního vývoje lékového práva na území dnešní EU můžeme spatřovat v podobě Evropského lékopisu. Lékopis lze definovat jako „farmaceutické dílo normativního charakteru, které má zajistit jakost a složení léčiv“. Faktický vývoj Evropského lékopisu, byť s několika předchůdci, započal po druhé světové válce, v roce 1948. „V tomto roce byl ustanoven tzv. Zdravotní výbor Bruselského paktu, který byl pověřen zabývat se otázkami standardizace léčiv používaných na území členských států. Další činností, která mířila k vypracování společného evropského lékopisu, bylo schválení Francouzského memoranda v roce 1953, v němž se Velká Británie, Lucembursko, Belgie, Nizozemí a Francie zavázaly k vypracování společného lékopisu.“³² Toto memorandum bylo zaměřeno především na léčiva nutná pro civilní obranu v krizových situacích. V roce 1954, po uzavření Pařížské smlouvy³³, se k těmto státům připojila ještě Německá spolková republika a Itálie.

S příchodem EHS a důrazem na volný pohyb zboží přicházejí další změny. V roce 1959 byla uzavřena dohoda výše uvedených sedmi států nazvaná Rezoluce (59) 23³⁴ Výboru ministrů Rady Evropy ze dne 16. listopadu 1959, která zapečetila další spolupráci těchto států na vývoji Evropského lékopisu. První výsledky této spolupráce přišly v roce 1963, kdy byly popsány vlastnosti důležitých léčivých látek pro poskytnutí první pomoci s celkovým počtem 135 látek. Pro větší systematizaci vypracovávání bylo navrženo, aby byl vytvořen kontrolní a řídicí orgán, který poslouží k větší přehlednosti průběhu vypracovávání lékopisu. Byla tedy vytvořena provizorní Evropská lékopisná komise.

³² PORTYCH, Jiří. *Evropský lékopis, jeho význam a perspektiva*, SOLUTIO – informační server pro lékárníky [online] [cit. 26. 2. 2016].

³³ Smlouva o založení Evropského společenství uhlí a oceli (Pařížská smlouva) ze dne 18. 4. 1951.

³⁴ Rezoluce (59) 23 ze dne 16. listopadu 1959 o rozšíření činností Rady Evropy v sociální a kulturní oblasti

První zasedání této Evropské lékopisné komise se konalo 28. dubna 1964. Během něho bylo do společné lékopisné integrace připojeno Švýcarsko jako osmý stát. Komise dostala za úkol předložit do roku 1970 lékopisný návrh. Výsledným efektem zasedání bylo vytvoření Úmluvy pro vypracování Evropského lékopisu (dále jen „Úmluva“), která byla uzavřena 22. července 1964. Tato Úmluva už přináší oficiální pověřené orgány, které se mají zabývat vypracováním lékopisu, a to Výbor veřejného zdraví a Evropskou lékopisnou komisi.

První vydání Evropského lékopisu čítalo celkem 362 článků a bylo postupně vydáváno ve třech svazcích od roku 1969 do roku 1977. Hned vzápětí, po ukončení prací na prvním vydání, se přešlo k vypracování druhého vydání Evropského lékopisu. Důvodem bylo především rychlé navyšování počtu léčiv na trhu. Vypracovávající výbory tedy musely na tuto situaci reagovat pružně. Druhého vydání Evropského lékopisu byly vydány čtyři svazky, které postupně vycházely v letech 1980–1987. V této době se k Evropskému lékopisu připojilo dalších 11 států³⁵. Postupem času došlo k jisté standardizaci vydání lékopisů. V současné době je nový lékopis vydáván každý třetí rok. Třetí vydání bylo vydáno v roce 1999, čtvrté v roce 2002, páté v roce 2005, šesté v roce 2008, sedmé v roce 2011 a současné osmé v roce 2014. Tyto lékopisy reagují na vývoj nových léčivých látek a pokračují v probíhající harmonizaci národních lékopisů, ale i těch světových.

Jak již bylo zmíněno, Evropský lékopis v čl. 2 Úmluvy zakotvil dva nové orgány, a to Výbor veřejného zdraví a Evropskou lékopisnou komisi. Výbor veřejného zdraví je složen ze členů národních delegací jmenovaných smluvními stranami. Výbor veřejného zdraví stojí v hierarchii orgánů Evropského lékopisu na pomyslné vrcholné příčce. Jeho hlavní činností je totiž provádění dohledu nad činností Komise. V čl. 5 Úmluvy je stanoveno, že: *„Komise bude tvořena národními delegacemi, jmenovanými smluvními stranami. Každá delegace bude*

³⁵ Švédsko, Norsko, Island, Dánsko, Finsko, Španělsko, Portugalsko, Řecko, Kypr, Rakousko, Irsko

mít nejvýše tři členy, vybrané s ohledem na kvalifikaci pro funkce, které budou zastávat v Komisi. Každá smluvní strana jmenuje ještě stejný počet alternativních uchazečů se stejnou kvalifikací.“³⁶

3.2 PRVNÍ LÉKOVÉ SMĚRNICE

K vydání prvních lékových směrnic docházelo v 60. letech minulého století v reakci na katastrofické události, které nastaly po použití přípravku Thalidomid. V roce 1956 bylo na trh uvedeno sedativum pod obchodním názvem Contergan (Thalidomid), které sloužilo k zahánění ranních nevolností těhotných žen. Tento „lék“ způsobil v letech 1956 až 1961 převážně v Německé spolkové republice narození asi deseti tisíců novorozenců s genetickými vadami spočívající převážně v zakrslých končetinách.

S ohledem na tuto aféru bylo nutné přejít k přísnější regulaci léčiv. Thalidomidová aféra tedy zapříčila přísnější klinické hodnocení a vznik prvních lékových směrnic. Za první lékovou směrnicí lze považovat směrnici Rady 65/65/EHS ze dne 26. ledna 1965 o sblížování právních a správních předpisů týkajících se léčivých přípravků. Už v této první směrnici je pro šest zakládajících států zakotvena povinnost registrace léčiv.

3.3 VÝVOJ DO ROKU 1995

V 70. letech 20. století docházelo k přijímání dalších směrnic týkajících se registrace léčiv a postupu vzájemného uznávání léčiv v cizích státech, konkrétně se jedná o směrnice č. 75/318/EHS a směrnice č. 75/319/EHS.³⁷ Směrnicí 75/319/EHS je mimo jiné zřízen Výbor pro hromadně vyráběné léčivé přípravky. Tento výbor měl za úkol hodnocení léčiv připravených k registraci. Díky směrnicím ze 70. let tak začínal vzkvétat volný pohyb léčiv mezi státy.

V 80. a v 90. letech dochází k přijetí mnoha dalších právních instrumentů týkajících se problematiky léčiv. Jsou vydány směrnice zabývající se distribucí

³⁶ Čl. 5 odst. 1 Úmluvy o vypracování Evropského lékopisu ze dne 22. července 1964

³⁷ Směrnice č. 75/318/EHS a směrnice č. 75/319/EHS

léciv, označováním na obalu léčiv, reklamou na léčiva a směrnice o kvalifikaci léčiv pro výdej.³⁸ Poslední zmíněná směrnice rozdělila léčivé přípravky na přípravky vydávané na předpis a přípravky vydávané bez předpisu, a také léčivé přípravky, které je možné prodávat mimo lékárny. Důvodem byla snaha zmírnit „lékovou turistiku“ za dostupnějšími léčivy.³⁹

Jako důležité je dále třeba uvést nařízení Rady (EHS) č. 1768/92 o zavedení dodatkových ochranných osvědčení pro léčivé přípravky⁴⁰, které dovoluje, aby byla doba platnosti patentu prodloužena formou dodatkových ochranných osvědčení tak, aby se prodloužila doba patentové ochrany o dobu, kterou zabere registrační postup.⁴¹ Dotčené nařízení bylo přijato z důvodu, aby se předešlo odlišnému prodlužování patentových dob v různých členských státech společenství. Neopomenutelnou je také směrnice č. 87/22/EHS⁴², která se poprvé zabývá problematikou biotechnologií ve farmacii.

3.4 VÝVOJ PO ROCE 1995

Velký převrat pro farmaceutické právo nastává v roce 1995, kdy je nařízením č. 2309/93 založena Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků⁴³, která je poté v roce 2004 pro zjednodušení přejmenována na Evropskou lékovou agenturu. Nařízení č. 2309/93 nám také poprvé nabízí dvojí postup při registraci léčiv, a to postup centralizovaný, jehož výsledkem je jednotné rozhodnutí o registraci, a také postup decentralizovaný. O rozdílech a náležitostech výše zmíněných typů registrací léčiv bude pojednáváno v následujících kapitolách.

Vývoj právní úpravy léčiv je na počátku 21. století vzhledem k potřebné flexibilitě úpravy velmi rychlý a v prvním desetiletí je vydáno velké množství průlomové legislativy. Nejdůležitějším počinem je vydání kodexu humánních

³⁸ Směrnice č. 92/25/EHS, směrnice č. 92/27/EHS, směrnice č. 92/28/EHS, směrnice č. 92/26/EHS

³⁹ KRÁL, 2014, op. cit., s. 96.

⁴⁰ Nařízení č. 1768/92/EHS

⁴¹ SVOBODA, Pavel. *Liberalizace obchodu zbožím v právu Evropské unie*. Praha: C. H. Beck, 2003, s. 210–212.

⁴² Směrnice č. 87/22/EHS

⁴³ Nařízení č. 2309/93/EHS

léciv v roce 2001, a dále pak směrnice č. 2001/20/ES zabývající se správnou výrobní praxí.⁴⁴ V následujících letech bylo vydáno velké množství různých nařízení a směrnic upravujících problematiku lékového práva v EU. Dotčená aktuální právní úprava bude následně rozebírána u konkrétních právních institutů.

3.5 EVROPSKÁ LÉKOVÁ AGENTURA (EMA)

Na poli harmonizace lékového práva v EU je v současné době nejdůležitější institucí Evropská léková agentura (EMA), jejíž vznik byl popsán výše. EMA je ústředním orgánem pro registraci léčiv sídlícím v Londýně.

„Agentura pomáhá chránit a podporovat zdraví občanů v Evropě hodnocením léčiv jak pro humánní, tak pro veterinární užití. Soustřeďuje vědecké odborné znalosti ze všech zemí EU“⁴⁵. EMA sehrává důležitou roli především při centralizované registraci léčiv, kde je výhradním registračním orgánem. Zajišťuje také činnost komunikačních projektů, mezi něž patří projekt „Eudra“. Mezi další neméně podstatné činnosti agentury patří dohled nad farmakovigilancí a spolupráce s národními orgány členských států.

V čele EMA stojí výkonný ředitel. Mezi další orgány patří správní rada, sekretariát EMA a pomocné vědecké výbory. Správní rada je složena ze zástupců členských států, dvou zástupců Komise a dvou zástupců Evropského parlamentu. Do pravomocí správní rady patří i volba výkonného ředitele. Pomocné vědecké výbory se zabývají přijímáním odborných stanovisek v rámci dané problematiky, mezi tyto výbory patří: Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP), Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP), Výbor pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění (COMP), Výbor pro rostlinné přípravky (HMPC), Výbor pro moderní terapii (CAT), Výbor pro posuzování rizik v rámci farmakovigilance (PRAC) a Pediatrický výbor (PDCO).

⁴⁴Směrnice č. 2001/20/ES

⁴⁵PEŠEK, Jaromír; PAVLÍKOVÁ, Jiřina. *Naše zdravotnictví a lékárenství v EU*. 1. vyd. Praha: GRADA Publishing, 2005, s. 27.

4 PŘEDREGISTRAČNÍ STÁDIUM PRO ÚČELY KONTOLY ÚČINNOSTI A BEZPEČNOSTI LÉČIV

Před tím, než bude léčivý přípravek plnohodnotně registrován a bude uveden na trh, musí projít několika bezpečnostními stádii. Tato stádia jsou odlišná pro originální léčivé přípravky, generika, ale i pro biosimilars. Proces, než se koncový výrobek dostane na trh, trvá průměrně 10 až 20 let.

4.1 ORIGINÁLNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Proces registrace u originálních léčivých přípravků je velmi složitý a také časově i finančně náročný. Originální léčivé přípravky musí nejprve projít stádii výzkumu a vývoje, následně pak musí k zajištění bezpečnosti, kvality a účinnosti projít kompletními pečlivě provedenými testy klinického hodnocení.

4.1.1 Výzkum a vývoj nového léčiva

Než se originální léčivo dostane na trh, musí projít velmi zdoluhavým procesem. První fází tohoto procesu je objevování nových potencionálně účinných látek. U těchto látek a jejich sloučenin je následně zkoumán vliv na různá onemocnění. Je-li zjištěna žádoucí aktivita, chemici připraví více sloučenin a jejich variant a pozorují účinnost. Než se farmaceutické společnosti podaří uvést nový lék na trh, je obvykle nutné provést screening až několika tisíců nově objevených potencionálně účinných látek. Do preklinické fáze zkoušení se jich dostane přibližně 250 a do samotného klinického hodnocení pouhých pět až deset nejslibnějších.⁴⁶ Farmaceutické společnosti investují do vývoje a výzkumu nových léčiv obrovské částky, obvykle okolo 10–20 % svého zisku.⁴⁷

⁴⁶ KADEŘÁBKOVÁ, Božena a kol. *Vybrané studie z českého farmaceutického průmyslu*. 1. vyd. Praha: FinEco, 2011, s. 159.

⁴⁷ METYŠ, BALOG, op. cit., s. 25.

4.1.2 Preklinické hodnocení

Při preklinickém hodnocení je vyvinutý preparát poprvé testován na živém organismu. Testování probíhá dvěma způsoby, a to buď testováním na zvířatech, nebo na oddělených tkáňových kulturách. Testování na zvířatech je v současnosti podrobně upraveno směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU ze dne 22. září 2010 o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely.

„Výsledky testování na zvířatech ale nelze bezprostředně přenést na člověka, avšak po analýze a zhodnocení získaných výsledků je rozhodnuto, v jakých dávkách a jakým způsobem bude léčivo poprvé podáno lidem.“⁴⁸

Po úspěšně provedených testech na živých organismech se přechází ke klinickému hodnocení léčiva.

4.1.3 Klinické hodnocení

Klinické hodnocení se skládá ze čtyř dílčích fází. Cílem klinického hodnocení je podání důkazů o účinnosti, bezpečnosti a kvalitě léku u člověka. Klinické hodnocení probíhá ve třech fázích před registrací léčiva, čtvrtá fáze je poregistrační.⁴⁹ V průběhu klinického testování se zkoumají možné nežádoucí účinky a farmakologické vlastnosti přípravku. Problematika klinického hodnocení je v současnosti upravena nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES. Už jen sama tato právní úprava je poněkud specifická v tom, že původní směrnice, která problematiku upravovala, je nyní nahrazena nařízením. Tento jev je v právu EU čím dál tím častější a přinese s sebou jistě svoje zvláštní právní následky.

Klinické testování musí probíhat v souladu se zásadami správné klinické praxe GCP (good clinical praxis). GCP je soubor mezinárodních pravidel, který v sobě zachycuje důležitá pravidla pro zpracovávání a vyhodnocování

⁴⁸ KADEŘÁBKOVÁ, op. cit., s. 161.

⁴⁹ SLÍVA, Jan; VOTAVA, Martin. *Farmakologie*. 1. vyd. Praha: TRITON, 2010, s. 26.

klinického hodnocení. Klinické hodnocení provádějí buď přímo farmaceutické společnosti samy, nebo specializované společnosti zabývající se výhradně klinickým hodnocením léčiv. Všechny testované subjekty klinického hodnocení, kterým je přípravek podáván, se testování účastní dobrovolně a svůj souhlas s testováním jsou povinny stvrdit podpisem informovaného souhlasu. Na klinickém hodnocení se také podílejí etické komise. Etické komise se zaměřují především na posouzení etické stránky klinického hodnocení. Etickou komisí se dle dotčeného nařízení rozumí *„nezávislý orgán zřízený v členském státě v souladu s právními předpisy tohoto členského státu, který je zmocněn vydávat stanoviska pro účely tohoto nařízení, s přihlédnutím k názorům laické veřejnosti, zejména pacientů nebo organizací pacientů.“*⁵⁰

V první fázi je přípravek podáván jednorázově nebo krátkodobě desítkám dobrovolníků, kteří za toto podání obdrží odměnu. Předmětem zkoumání je především vstřebávání se účinné látky. V této fázi je přípravek podáván zdravým subjektům a je u nich pozorována především účinnost látky, její dávka a snášenlivost látky.

V druhé fázi klinického hodnocení, taktéž nazývané „pilotní studie“, je přípravek poprvé podáván nemocným lidem, kteří už ale nejsou za testování odměňováni. Množství testovaných subjektů se pohybuje v řádu stovek. Pacienti jsou v této fázi rozděleni do skupin, přičemž jedné skupině je podávána léčivá látka a druhé placebo preparát. Typicky se užívá tzv. „zaslepená studie“, a to buď dvojitě, kdy ani lékař ani pacient nevědí, komu je podáváno léčivo a komu placebo, anebo jednostranně zaslepená studie, kdy nevědomost o povaze podaného preparátu je na straně pacienta.

Třetím stádiem hodnocení je tzv. kontrolovaný klinický pokus, kde množina testovaných subjektů čítá až několik tisíc pacientů. *„Dopadnou-li zkoušky úspěšně, což se stává přinejlepším u jedné látky z deseti, je příslušným*

⁵⁰ Čl. 2 odst. 11 nařízení č. 536/2014/EU

úřadům předložena žádost o povolení uvést daný přípravek na trh.⁵¹ Toto stádium má za úkol přiblížit podmínky použití v běžné praxi, u pacientů má být splněn požadavek maximální variability (ženy, muži, staří, mladí). Účelem je zpřesnit indikace a dávkování a konkretizovat informace o nežádoucích účincích. Typická je pro toto stádium dvojitě zaslepená studie.

Čtvrtou a poslední fází klinického testování je tzv. poregistrační studie. Tato spočívá v hodnocení nežádoucích účinků léčiv v době, kdy už je přípravek uveden na trh. O této čtvrté farmakovigilanční fázi bude pojednáváno dále.

4.2 GENERICKÉ PŘÍPRAVKY

Kontrola účinnosti, bezpečnosti a kvality léčiv je u generických přípravků odlišná od originálních léčivých přípravků. U generik není nutné, aby probíhalo celé preklinické a klinické hodnocení. U tohoto typu léčiv postačí odkázat na výsledky klinického hodnocení zásadně podobného léčiva originálního. U generických léčiv je k jejich uvedení na trh nutné provést tzv. bioekvivalenční studii. Vývoj generických přípravků je tedy mnohem levnější než vývoj originálních přípravků. Na poli generických přípravků existuje obrovská konkurence, která zajišťuje nízké ceny na trhu, což je ale ku prospěchu pacienta.

4.2.1 Bioekvivalenční studie

Aby generické přípravky mohly odkazovat na výsledky klinického hodnocení jiného přípravku, je nutné splnění požadavku zásadní podobnosti „essential similarity“. Zásadní podobnost léčiv spočívá ve kvantitativně i kvalitativně shodném obsahu léčivých látek. Léčiva se mohou lišit pouze obsahem látek pomocných, musejí být ve stejné lékové formě a stejném způsobu podávání.⁵² Toto musí být prokázáno právě bioekvivalenční studií. Plán bioekvivalenční studie musí být schválen etickou komisí. „*Testovaný generický lék je považován*

⁵¹ *Problematika patentů, klíč k medicínskému pokroku a průmyslovému rozvoji*. Ženeva: Mezinárodní federace farmaceutických výrobců a asociací, 1998, s. 17.

⁵² Rozsudek ESD, věc C-368/96.

za bioekvivalenční, pokud se hodnoty tzv. farmakokinetických⁵³ vlastností léčiva pohybují v rozmezí 0,8–1,2 hodnot originálního léku. V praxi to pak může znamenat, že dva generické přípravky stejného léku, považované vzájemně za bioekvivalentní, se mezi sebou mohou lišit až o 40 %.⁵⁴ Pojem zásadní podobnosti byl postupem času upřesněn judikaturou ESD, například rozhodnutím v případě Generics⁵⁵ nebo rozhodnutím ve případě Novartis⁵⁶.

Problematika bioekvivalenční studie je upravována také ze strany ICH, EMA či FDA. Z pohledu evropské integrace je důležitá i činnost WHO, která uveřejnila seznam referenčních produktů pro stanovení bioekvivalentně zaměnitelných generických přípravků.

4.3 BIOSIMILARS

Zvláštní obdobou generik jsou tzv. biosimilars léčiva, která vznikají po vypršení patentové ochrany originálních biotechnologických léčiv. Specifičnost biotechnologických léčiv spočívá zejména v jejich nestabilní struktuře, která je lehce ovlivnitelná například materiálem obalu. Díky této lehké ovlivnitelnosti nestačí u biotechnologických léčiv klasická bioekvivalenční studie prováděná u generik, ale musí být provedena „studie biosimilární“. Zavedení biosimilars také vyjde jejich výrobce mnohem draž než zavedení běžného generika z důvodu navýšení počtu různých studií a testů (je uváděno přibližně 70 % ceny originálního léčiva).⁵⁷ Informace o existenci biosimilars je stručně uvedena ve Směrnici Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkající se humánních léčivých přípravků.

⁵³ Farmakokinetika – zkoumání osudu léčiv v organismu

⁵⁴ MAYER, op. cit., s. 6.

⁵⁵ Rozsudek ESD, věc C-368/96.

⁵⁶ Rozsudek ESD, věc C-106/01.

⁵⁷ VETCHÝ, David; VETCHÁ, Martina. *Biosimilars – podobné biologické léčivé přípravky*. Remedica. 2010, roč. 20, č. 1, s. 74–77.

Podrobnější a více či méně jedinou úpravu nalézáme v pokynech EMA. EMA se problematikou biosimilars zabývá již od roku 2004, a je dokonce v mnohém napřed před americkou FDA.⁵⁸ První biosimilární přípravek byl schválen v EU v roce 2006, kdežto v USA až v roce 2012. Ve svých pokynech se EMA zaměřuje především na stanovení podobnosti molekul biotechnologických preparátů, jelikož u biosimilars nemůže nikdy dojít k naprosté identitě, jako je tomu u generik. Srovnávací studie biosimilars je tedy podstatně zdlouhavější a nákladnější, než je ta bioekvivalenční. EMA ve svých pokynech také zdůrazňuje potřebu individuálního posouzení každého přípravku.⁵⁹ U biotechnologických léčiv i u biosimilars EMA striktně vyžaduje také předložení farmakovigilančního plánu. Problematika biosimilars zůstává tedy právem EU dosud jednotně neupravena.

4.4 FENOMÉNY KLINICKÉHO HODNOCENÍ

U problematiky klinického hodnocení léčiv také narážíme na dva fenomény, a to na „orphan drugs“ a relativně nový pojem „prioritních léků“. U těchto léčiv jejich atypičnost spočívá právě v jisté odlišnosti klinického hodnocení.

4.4.1 Orphan drugs

Léčiva orphan drugs, neboli léčiva pro vzácná onemocnění, jsou určena pro léčbu onemocnění, která postihují méně než 200 000 lidí. Aby se jakákoliv léčiva vyplatilo vůbec vyrábět, je nutný dostatečný počet pacientů, což, jak je již dle názvu skupiny onemocnění zřejmé, zde není.⁶⁰ Největším problémem u orphan drugs je tedy návratnost vložených financí.

Prvním státem, který proti této nespravedlnosti začal bojovat, bylo USA. V roce 1983 byl v USA vydán tzv. Orphan Drugs Act. V tomto zákoně se vláda Spojených států zavazuje k podpoře financování léčiv pro vzácná onemocnění.

⁵⁸ VETCHÝ, David; VETCHÁ, Martina. *Biosimilars – současné poznatky o jejich zaměnitelnosti*. Česká revmatologie. 2013. roč. 21, č. 4, s. 200–205.

⁵⁹ Pokyn EMA/CHMP/BMWP/403543/2010

⁶⁰ METYŠ, BALOG, op. cit., s. 82–33.

Subjektům, které se rozhodnou vyvíjet orphan drugs, jsou například poskytovány daňové úlevy nebo jim jsou poskytovány granty až ve výši 50 % nákladů na financování klinického hodnocení. Tato léčiva také v USA disponují zvýšenou datovou exkluzivitou.⁶¹

Na přelomu tisíciletí byla podobná legislativa jako ve Spojených státech schválena i v EU. Úprava orphan drugs je v EU zakotvena v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění. V současné době je podpora orphan drugs řízena ze strany EMA, a to jejím Výborem pro léčivé přípravky na vzácná onemocnění (COMP). Obdobně jako v USA je výrobcům orphan drugs poskytována pomoc při výzkumu léčiva, jsou jim vyměřovány snížené poplatky při žádosti o registraci a je zavedena ochrana na trhu proti konkurenci. EU dále pracuje na sblížení pacientů se vzácnými onemocněními v rámci projektu EURORDIS. V současnosti probíhá v rámci EU program Horizon 2020, jehož součástí je zajištění inovace financování orphan drugs.

4.4.2 Prioritní léky

Další skupinou léčiv, jejichž zvláštnost spočívá v klinickém hodnocení, jsou tzv. prioritní léky. V současné době se jedná o jednu z nejdůležitějších otázek EMA. EMA zavádí pojem prioritní léky pro léčiva, u nichž je potřeba urychlit výzkum a klinické hodnocení z důvodu ochrany veřejného zdraví. Celý program „PRIME“ by měl být pod taktovkou EMA spuštěn v první polovině roku 2016.

Tento systém bude poskytovat podporu společnostem, které se rozhodnou započít vývoj nových léčiv na choroby, na které doposud léčiva neexistují. Systém by měl být celkově zaveden do konce roku 2020. Hlavním cílem je to, aby se nová prospěšná léčiva co nejdříve dostala k pacientům. Cílem PRIME je také financovat malé a střední farmaceutické společnosti, protože i ty mají mnohdy obrovský význam při vývoji nového léku, jen u nich chybí finance.

⁶¹ HAGN, Daniel; SCHÖFFSKI, Oliver. Orphan drugs – a challenge for the Pharmaceutical Industry in Europe, Burgdorf: HERZ, Schriften zur Gesundheitsökonomie. 6, 2005, s. 25–26.

5 REGISTRACE

V zájmu zachování bezpečnosti prodávaných léčiv musí každé léčivo uváděné na trh projít procesem registrace. Ne všechna léčiva ale registraci podléhají. Mezi léčiva, která není nutné registrovat, patří individuálně připravované léčivé přípravky, tedy léčiva připravovaná přímo v lékárnách nebo na specializovaných pracovištích, léčivé přípravky pro výzkumné a vývojové účely, meziprodukty určené k dalšímu zpracování, lidská krev, plazma a buňky. Pokud je ale takové individuálně připravované léčivo připravováno v lékárnách hromadně i pro jiné lékárny, tak dle relativně nové kontroverzní judikatury ESD registraci podléhá.⁶²

Při registraci nového léčiva se nám nabízí na výběr několik registračních metod. Mezi tyto základní registrační způsoby léčiv řadíme registraci národní, centralizovanou a decentralizovanou. Za zvláštní kategorii registrace lze pak považovat také registraci podmíněnou.

Prvním obligatorním krokem registračního procesu je vždy podání žádosti o registraci příslušnému úřadu. Žádost se podává pro každou lékovou formu a sílu zvlášť. Z praktických důvodů rozlišujeme několik způsobů podání žádosti o registraci, a to žádost samostatnou, literární, žádost s odkazem – generickou, hybridní žádost a žádost s informovaným souhlasem. Samostatná žádost o registraci obsahuje úplnou vlastní dokumentaci včetně preklinických a klinických dat. Tato žádost se podává v případě registrace léčiva originálního. U literární žádosti není potřeba, aby žadatel předkládal výsledky preklinického a klinického hodnocení v případě, že léčivé látky přípravku mají dobře zavedená léčebná použití v Evropské unii po dobu alespoň deseti let s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti. Žádost s odkazem pak bývá využívána převážně u generických přípravků, kdy žadatel o registraci může odkázat na jakékoliv referenční léčivo registrované v kterémkoliv členském státě EU dle stanovených procedur. Registrací s odkazem se také věnuje rozhodnutí ESD v případě

⁶² Rozsudek ESD, věc C-545/13 (spojené věci C-544/13, C-545/13).

Generics.⁶³ Hlavním řešeným problémem je zde otázka možného porušení majetkových práv majitelů registrací originálních léčiv. ESD v tomto rozhodnutí shledal, že ačkoliv se v tomto případě jedná o jisté omezení majetkových práv, je takové omezení přiměřené a v obecném zájmu společnosti. Hybridní žádost o registraci pak bývá využívána v hraničních případech, kdy registrovaný přípravek přesně neodpovídá definici generika. Posledním specifickým typem žádosti je tzv. žádost s informovaným souhlasem. Při tomto typu žádosti poskytne majitel registrace již registrovaného léčiva žadateli souhlas s využitím jeho preklinických a klinických dat.⁶⁴ Kompletní registrační dokumentace se pak skládá z pěti modulů, a to z administrativních údajů; souhrnů – (o jakosti, klinický, neklinický); chemické, farmaceutické a biologické dokumentace; neklinické dokumentace a klinické dokumentace.⁶⁵

Shledá-li pověřený úřad tuto podanou žádost úplnou a určí-li, že jsou splněny všechny registrační podmínky, vydá pozitivní rozhodnutí o registraci. V jiném případě bude žádost zamítnuta, případně bude žadatel vyzván k jejímu doplnění či opravě. Rozhodnutí o registraci je všeobecně platné po dobu pěti let s možností prodloužení. V případě, že léčivo není uvedeno do tří let od registrace na trh, rozhodnutí o registraci pozbývá platnosti. Platnost registrace také zaniká v případě, že registrovaný léčivý přípravek není přítomen na trhu po dobu tří po sobě jdoucích let.⁶⁶ Registrační řízení podléhá poplatkovému výběru. Poplatek je vždy splatný přímo registrujícímu orgánu.

Ostatní specifika různých způsobů registrace budou rozebírána dále.

⁶³ Rozsudek ESD, věc C-368/96.

⁶⁴ *Základní informace pro žadatele o registraci léčivého přípravku*. SÚKL. [online] [cit. 26. 2. 2016].

⁶⁵ VETCHÝ, David; FIALKA, Radek. *Proces registrace léčivých přípravků*. In: VETCHÝ, David a kol. *Stabilitní studie, bioekvivalenční studie, proces registrace a právní ochrana léčivých přípravků*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2008, s. 114.

⁶⁶ Tzv. sunset clause

5.1 NÁRODNÍ REGISTRACE

Národní registrací rozumíme lokální registraci léčivého přípravku pouze v jednom státě. Národní registrace může být provedena pouze v případě, kdy léčivo nepodléhá obligatorní centralizované registraci, není zaregistrováno v jiném členském státě EU nebo v jiném státě již neprobíhá registrační řízení toho samého léčivého přípravku. Tato registrace bývá zajišťována ústředními národními orgány. V České republice je tímto orgánem SÚKL, např. ve Francii Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) a v Německu Bundesministerium für Gesundheit (BMG).

Samostatné registrační řízení je v českém právním řádu upraveno v § 31 zákona o léčivech. Registrační úřad je povinen o takové žádosti rozhodnout nejpozději do 210 dnů, respektive 150 dnů u žádosti s odkazem, od shledání žádosti jako úplné. V případě specifických léčiv obsahujících GMO si úřad může vyžádat stanovisko Ministerstva pro životní prostředí k posouzení rizika pro životní prostředí.

5.2 CENTRALIZOVANÁ REGISTRACE

Za nejdůležitější z pohledu harmonizace lékového práva lze považovat centralizovanou registraci léčiv. Za základní kámen centralizované registrace je pokládáno nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a kterým se zakládá Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků. Toto nařízení tak reaguje mimo jiné na situaci vzniklou po přijetí směrnice týkající biotechnologických léčiv v roce 1986⁶⁷. V příloze tohoto nařízení jsou uvedeny typy léčiv, které podléhají obligatorní centralizované registraci. V současnosti je průběh centralizované registrace upraven nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních

⁶⁷ Směrnice č. 87/22/EHS

a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky. Centralizovaná registrace je řízena přímo ze strany EMA a je platná a účinná pro všechny členské státy EU. Použití centralizované registrace léčiv bývá buď obligatorní, nebo fakultativní v závislosti na tom, o jaký léčivý přípravek se jedná.

Průběh registrace začíná podáním žádosti přímo k agentuře EMA, agentura dále postoupí požadavek na registraci konkrétnímu odbornému výboru. Výsledkem činnosti výboru je buď zamítavé, nebo vyhovující stanovisko. Časová lhůta pro výbory pro vydání jejich hodnocení čítá 210 dnů. Při registraci léčiv zvláště významných z důvodu ochrany veřejného zdraví může být tato lhůta zkrácena na 150 dní. Pokud podle stanoviska výboru žádost nespĺňuje stanovená kritéria, souhrn údajů o přípravku je třeba změnit, není řádně provedeno označení na obalu a příbalové informaci nebo je třeba registraci udělit podmíněně, v tomto případě má žadatel o registraci možnost přezkumu stanoviska ve lhůtě 60 dnů.

Po zhodnocení situace v působnosti výborů je požadavek o registraci postoupen zpět agentuře, následně má agentura 15 dní na to, aby postoupila své stanovisko Komisi. Komise má poté 15 dnů na přípravu návrhu rozhodnutí. Léčivu se přiřadí registrační číslo, které bude uvedeno na obalu přípravku v případě, že bude registrován.⁶⁸ Ve lhůtě 30 dnů Komise konzultuje návrh rozhodnutí. Proces dále pokračuje postoupením požadavku zpět odbornému výboru, který má za úkol připravit konkrétní znění.

Členské státy mají k dispozici lhůtu 22 dnů k zaslání svých připomínek k jazykové stránce a k odborným a technickým otázkám. V konečné fázi je návrh rozhodnutí postoupen Komisi. V případě konečného schválení Komisí je rozhodnutí platné. Schválené rozhodnutí je oznámeno členskými státy a držiteli rozhodnutí o registraci v jejich jazycích. Rozhodnutí je poté publikováno v úředním věstníku EU. Takto provedená registrace léčiva je účinná po dobu

⁶⁸HERA, Alfred; Jiří BUREŠ. *Léčiva v Evropské unii*. Brno: Noviko, 2002, s. 18.

pěti let. Alespoň šest měsíců před vypršením platnosti této registrace poskytně držitel rozhodnutí o registraci EMA dokumentaci vztahující se k jakosti, bezpečnosti a účinnosti, včetně všech změn zavedených od udělení registrace. Na základě těchto údajů může držitel rozhodnutí žádat o prodloužení registrace. Poté, co je registrace prodloužena, je platná po neomezenou dobu, pokud Komise nerozhodne jinak.

U centralizované registrace je vyžadován jednotný název u daného léčivého přípravku pro všechny členské státy, aby nedocházelo k záměně přípravků. V působnosti agentury je také možnost uložit držiteli rozhodnutí o registraci povinnost provést poregistrační studii bezpečnosti a účinnosti pro účely farmakovigilance.

5.2.1 Obligatorní centralizovaná registrace

Centralizovaná registrace je dle přílohy nařízení z roku 2004⁶⁹ povinnou pro všechny léčivé přípravky vyvinuté biotechnologií; léčivé přípravky pro moderní terapii; léčivé přípravky pro vzácná onemocnění; humánní léčivé přípravky obsahující zcela novou účinnou látku, jejíž léčebnou indikací je léčba syndromu získané imunodeficience⁷⁰, nádorového onemocnění, neurodegenerativního onemocnění, diabetu, autoimunitních onemocnění a dalších poruch imunity a virových onemocnění.⁷¹

U této registrace specifických druhů léčiv je často nápomocen i Výbor pro vzácná onemocnění či Výbor pro moderní terapii. Jelikož se jedná o velmi specifická léčiva, přinášejí s sebou svoji specifickou úpravu⁷² a také zvláštní problémy.

⁶⁹ Nařízení č. 726/2004/ES

⁷⁰ imunologická nedostatečnost, nedostatečná odolnost, malá obranyschopnost

⁷¹ Nařízení č. 726/2004/ES

⁷² Nařízení č. 1394/2007/ES

5.2.1a) Registrace biotechnologických preparátů

Léčiva vyrobená pomocí biotechnologií podléhají jako jedna z kategorií obligatorní centralizované registraci. O možnosti jejich registrace se vedly vždy četné diskuze. Všeobecně je ve vztahu právní ochrany biotechnologií vstřícnější americký právní systém. Na americké půdě také vzniklo v roce 1982 první biotechnologické léčivo, a to rekombinantní inzulin jako produkt společnosti Genentech. Vývoj evropských biotechnologických léčiv staví v mnohém do pozadí čl. 53 Evropské patentové úmluvy z 5. října 1973. V tomto článku jsou stanoveny tzv. výluky z patentovatelnosti. Čl. 53 (a) obsahuje tzv. „morální ustanovení“, které zakazuje patentování vynálezů, jejichž obchodní využití by se přičilo „veřejnému pořádku“ nebo morálce, dále pak je čl. 53 (b) zakázáno patentovat živé druhy jako takové a nakonec v čl. 53 (c) je zakázáno poskytnout patentovou ochranu na způsoby chirurgického nebo terapeutického léčení lidského nebo zvířecího těla a diagnostické metody používané na lidském nebo zvířecím těle.

Evropská právní úprava biotechnologických vynálezů je sjednocena teprve směrnicí Evropského parlamentu a Rady 98/44/ES ze dne 6. července 1998 o právní ochraně biotechnologických vynálezů. Problematikou biotechnologických vynálezů v Evropě se dále podrobně zabývá Evropská biotechnologická federace (European Federation for biotechnology), která rozčlenila svou činnost do několika sekcí, mezi něž patří i „Section on Pharma Medical Biotechnology“, tedy sekce farmaceutických biotechnologií.

Rozdílný pohled na patentovatelnost biotechnologických léčiv zaujímá USA. *„V USA je situace k vynálezům v oblasti biotechnologických vynálezů poněkud vstřícnější, neboť ve své podstatě a do značné míry se s biotechnologickými vynálezy zachází obdobně jako s jinými vynálezy. Jejich*

specifičnost je upravena prakticky jen v jednom paragrafu obecného patentového zákona (č. 35).“⁷³

Zvláštní právní úpravu také obsahuje registrace biotechnologických léčebných preparátů obsahujících geneticky modifikované organismy (dále jen „GMO“). Žádost o registraci těchto léčiv musí být doplněna souhlasem příslušných orgánů se záměrných uvolňováním GMO do životního prostředí, speciální technickou dokumentací⁷⁴, hodnocením rizika pro životní prostředí a výsledky veškerých šetření provedených pro účely výzkumu a vývoje.

5.2.2 Fakultativní centralizovaná registrace

Nařízení z roku 2004⁷⁵ také zakotvuje možnost fakultativní centralizované registrace, a to třeba v případě, kdy použití jednotného postupu vytváří přidanou hodnotu pro pacienta. Tento postup také zůstává volitelný pro léčivé přípravky, které, přestože nepatří do výše uvedené kategorie, jsou nicméně terapeuticky inovační. Dále toto nařízení zavádí možnost fakultativní centralizované registrace i pro neinovativní léčiva v případě, že jejich centralizovaná registrace může prospět společnosti, pokud budou od počátku registrovány na úrovni EU (například léčiva vydávaná bez lékařského předpisu). Dále mohou fakultativně centralizované registraci podléhat i generické přípravky v případě, že tím nebude nijak narušena harmonizace dosažená při hodnocení referenčního léčivého přípravku ani výsledky tohoto hodnocení.⁷⁶

5.3 DECENTRALIZOVANÁ REGISTRACE A KOOPERACE PŘI NÍ

Postup vzájemného uznávání a decentralizovanou registraci upravuje kodex humánních léčiv ve své čtvrté kapitole. Decentralizovaná registrace je podle této

⁷³ POSPÍŠILOVÁ, Dagmar. *Právní ochrana biotechnologických vynálezů*. Praha: Metropolitan University Prague press, 2014, s. 81.

⁷⁴ Dle přílohy III a IV směrnice 2001/18/ES

⁷⁵ Nařízení č. 726/2004/ES

⁷⁶ Nařízení č. 726/2004/ES

právní úpravy řízena pomocí institutu „referenčního státu“. Žádost o tuto registraci může být podána v jednom nebo ve více členských státech, ale registrační postup i v případě více podaných žádostí probíhá pouze v jednom referenčním státě. V případě podání žádosti ve více než dvou státech je ustanovena tzv. koordinační skupina. Koordinační skupina je tvořena jedním zástupcem z každého státu. Tito zástupci jsou jmenováni na tři roky a mohou být doprovázeni experty. Této koordinační skupině bývá překládána veškerá dokumentace. *„Na podporu harmonizace registrovaných léčivých přípravků předají členské státy každý rok koordinační skupině seznam léčivých přípravků, pro které by měl být vypracován harmonizovaný souhrn údajů o přípravku.“*⁷⁷

Decentralizovanou registraci je možné členit dle toho, zda byl daný přípravek již dříve registrován v nějakém členském státě na postup vzájemného uznávání, tzv. MRP registraci (mutual recognition procedural) a decentralizovanou registraci stricto sensu.

5.3.1 Decentralizová registrace stricto sensu

Na počátku této procedury není léčivý přípravek registrován v žádném členském státě EU. Je tedy na žadateli, aby tento referenční stát určil. Referenční stát má poté lhůtu 120 dnů k vypracování hodnotící zprávy.

Ostatní dotčené členské státy mají poté lhůtu 90 dní na vyjádření se k postupu referenčního státu. Referenční členský stát zaznamená dohodu všech stran, uzavře postup a vyrozumí o tom žadatele. Pokud má některý členský stát závažné připomínky, tak se celý případ postoupí příslušnému odbornému výboru v působnosti agentury EMA. V případě, že se daná situace dostane až k tomuto výboru EMA, je postup obdobný jako u výše zmíněné centralizované registrace. V okamžiku, kdy Komise rozhodnutí přijme, musí se členské státy rozhodnutí do 30 dnů podřídit a od této chvíle jsou uvedeným rozhodnutím vázány a dle toho

⁷⁷ Čl. 30 bod 2 kodexu humánních léčiv

také musí činit. V případě závažného sporu mezi státy, kdy Komise není schopna případ rozhodnout, může být rozhodnutí přijato Radou Evropské unie.

K problematice decentralizované registrace se také mnohokrát vyjádřil ESD. Např. k připomínkovému řízení ve svém rozsudku ze dne 16. 10. 2008, *Synthon BV proti Licensing Authority of the Department of Health*, ve věci C-452/06, kde judikoval, že stát nemůže namítat, že referenční přípravek není podobný a ani to nemůže být důvodem pro zamítnutí registrace.

5.3.2 Postup vzájemného uznávání

Tento typ registrace vychází z předpokladu, že dotčené léčivo je již registrováno v některém členském státě EU. Tento stát, v němž bylo léčivo registrováno, se tedy stává státem referenčním. Referenční stát má poté lhůtu 90 dnů k tomu, aby připravil zprávu o hodnocení léčivého přípravku nebo tuto zprávu zaktualizoval. Zpráva o hodnocení je poté zaslána žadateli a dotčeným státům. V průběhu lhůty 90 dnů probíhá připomínkové řízení ze strany dotčených států. Pokud nejsou žádné závažné připomínky, do 30 dnů je vydáno pozitivní rozhodnutí o registraci.

Ve sporných případech probíhá řízení stejně jako u decentralizované registrace *strigo sensu*.

5.3.3 Převzetí registrace z jiného členského státu

Převzetí registrace z jiného členského státu je zcela výjimečným institutem. Ve své podstatě jde o převzetí národní registrace z jednoho členského státu do členského státu druhého. Toto převzetí probíhá pouze na národní úrovni. Převzetí může být použito pouze za mimořádných okolností z důvodu ochrany veřejného zdraví. O převzetí registrace rozhoduje národní úřad na žádost do 60 dnů ode dne doručení žádosti.

Za velmi závažných okolností je dokonce možné použití neregistrovaného léčiva v rámci specifického léčebného programu. Ze soucitu je umožněno použít

neregistrovaný léčivý přípravek, který je teprve předmětem registračního řízení či klinického hodnocení.⁷⁸

5.4 PODMÍNĚNÁ REGISTRACE

Registrace léčiv s sebou přináší i speciální institut, a to institut podmíněné registrace. Tento institut umožňuje podmínit udělení registrace léčivého přípravku splněním určitých podmínek. V případě této podmíněné registrace je platnost této registrace pouze jeden rok a je vázána na každoroční přezkoumání plnění podmínek. Nejčastěji se jedná o podmínky spočívající v ověřování bezpečnosti přípravku. Tento institut byl do lékového práva EU vnesen kodexem humánních léčiv. Na tuto žádost o registraci se může vztahovat zrychlený registrační postup ve lhůtě 150 dnů.

Speciální úpravu podmíněné registrace obsahuje nařízení Komise (ES) č. 507/2006 ze dne 29. března 2006 o podmínečné registraci pro humánní léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004.

⁷⁸ KRÁL, 2014, op. cit., s.100.

6 DOZOR NAD VÝROBOU A PODÁVÁNÍM LÉČIV

Dozor nad výrobou a podáváním léčiv je zajišťován především pomocí institutů správné výrobní praxe, farmakovigilancí či vázáním výdeje léčiv na lékařský předpis. Speciální je poté právní úprava zásilkového výdeje a prodej vyhrazených léčivých přípravků.

6.1 SPRÁVNÁ VÝROBNÍ PRAXE

Správná výrobní praxe je jedním z opatření pro zabezpečení ochrany spotřebitele. V unijním právu je problematika správné výrobní praxe pro humánní přípravky upravena směrnicí Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky. V této směrnici jsou upraveny hlavní principy a pokyny pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků. Směrnice správnou výrobní praxi označuje jako Good Manufacturing Practice, dále jen („GMP“). Podrobnější úprava je pak obsažena v Pokynech pro správnou výrobní praxi vydávaných pravidelně Komisí (Guide to Good Manufacturing Practice).

Správná výrobní praxe zajišťuje bezpečnost, kvalitu a jakost léčiv zejména při dovozu ze třetích států. Úkolem je kontrolovat, zda dovážené zboží je v souladu se standardy EU. Pro kontrolu bezpečnosti léčiv jsou zavedeny i nové kontrolní funkce, a to funkce vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu, vedoucího pracovníka odpovědného za jakost a kvalifikovanou osobu pro propouštění jednotlivých šarží. Dále jsou těmito pokyny stanoveny povinné náležitosti dokumentace, povinnosti při skladování surovin a jiné.

Správná výrobní praxe je dále také upravena pokyny Mezinárodní konference pro harmonizace = International Conference in Harmonisation (dále jen „ICH“). Úpravou správné výrobní praxe se zabývá konkrétně směrnice Q7, která má dalekosáhlejší dopad a je závazná nejen pro sáty EU, ale i pro Spojené státy a Japonsko.

6.2 FARMAKOVIGILANCE

Slovo farmakovigilance pochází z anglického termínu „vigilance“, který znamená bdělost či ostražitost. Farmakovigilance představuje systém sledování a zaznamenávání bezpečnosti léčivých přípravků ve fázi vývoje, při klinickém hodnocení a po uvedení na trh při jejich používání.⁷⁹ Farmakovigilanci se z pohledu práva EU zabývá kodex humánních léčiv, který byl dále co se farmakovigilance týče upraven směrnicí Komise 2010/84/ES ze dne 15. 12. 2010. Evropský systém farmakovigilance je založen na zásadách transparentnosti a komunikace. Farmakovigilanční systém musí dodržovat každý držitel rozhodnutí o registraci léčiva, který je povinen pravidelně vypracovávat zprávy o bezpečnosti zasílané do rukou EMA. Informace zjištěné v režimu farmakovigilance jsou následně využívány v případě žádosti o prodloužení registrace či při jiné dispozici s registrací léčivého přípravku. V EU je systém farmakovigilance zajišťován specializovaným systémem EudraVigilance, o němž je pojednáváno v další kapitole této práce.

V ČR je farmakovigilanční systém zajišťován ze strany SÚKL, který má v případě zjištění závažných informací pravomoc uložení zákazu výdeje, pozastavení či zrušení prodeje léčiva.

6.3 PŘEDEPISOVÁNÍ LÉČIV

Dle současné právní úpravy pro zajištění bezpečnosti léčiv rozlišujeme prodej léčiv na lékařský předpis a prodej bez lékařského předpisu. První směrnice, která léčiva takto rozdělila, byla směrnice Rady 92/26/EHS ze dne 31. března 1992 o klasifikaci humánních léčivých přípravků pro výdej. Důvodem vydání této směrnice bylo zamezení tzv. lékové turistiky za dostupnějšími léčivými. Při registraci každého léčivého přípravku rozhoduje pověřený úřad o jeho vázanosti na lékařský předpis. Rozhodujícími faktory při zařazování jsou zneužitelnost léčiva, míra nebezpečí pro pacienta či možnost nesprávného užívání.

⁷⁹ METYŠ, BALOG, op. cit., s. 57.

Některým léčivům jako radiofarmakům, opiátům a jiným rizikovým přípravkům je poskytována navíc ochrana speciální.

V současné době je předepisování léčiv upraveno kodexem humánních léčiv.⁸⁰ V tomto kodexu je lékařský předpis definován jako „*jakýkoliv předpis na léčivé přípravky vydaný odborníkem kvalifikovaným je předepisovat.*“⁸¹

6.3.1 Výdej léčiv na lékařský předpis

Výdej na lékařský předpis členíme na výdej na lékařský předpis s omezením a bez omezení. Při výdeji na lékařský předpis s omezením se jedná o nejpřísnější formu předpisu, kterou je oprávněn vydávat pouze lékař s odbornou způsobilostí. Oproti tomu léčivo na předpis bez omezení může předepsat jakýkoliv lékař.

V současné době zaznamenává rozmach institut elektronického předpisu (v ČR e-recept). Elektronické předepisování by mělo zajistit účinnější a bezpečnější zdravotní péči.

6.3.2 Výdej léčiv bez lékařského předpisu

Do této kategorie patří výdej léčiv bez lékařského předpisu s omezením a volný prodej léčiv. V rámci první jmenované skupiny je nastavena určitá hranice spočívající například ve věku pacienta či v množstevním omezení vydaného léčiva.

Volně prodejné přípravky jsou terminologií EU označovány jako OTC – „Over the Counter“ přípravky. V současné době je trendem při výdeji léčiv tzv. „switching“. Switchingem je označován proces, při kterém je léčivo vydávané na předpis překlasifikováno na léčivo OTC.⁸² Mechanismus switchingu od sebe přebírají jednotlivé země EU. Rekvalifikace bývá prováděna speciálním lékovým orgánem.⁸³ Dle legislativy EU musí být účinná látka daného léčiva, než se stane

⁸⁰ Čl. 70. a násl. Kodexu humánních léčiv

⁸¹ Čl. 1 bod 19 tamtéž

⁸² *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority.* Geneva: WHO, 1999, s. 21.

⁸³ METYŠ, BALOG, op. cit., s. 90.

toto léčivo volně prodejným, na trhu dostupná nejméně po dobu tří let a musí být řádně zdokumentovány všechny její možné nežádoucí účinky. Zvláštností je, že v rámci EU neexistuje jednotný právní instrument, který by prodej OTC přípravků reguloval. Každá země je tak závislá na své vlastní regulaci. V tomto spatřuji výraznou mezeru práva EU. Často tedy dochází k situacím, kdy v jednom státě je léčivo volně prodejné a v jiném státě je vázáno na lékařský předpis. Tyto rozdílnosti způsobují problémy především při přeshraničním uznávání lékařských předpisů. Jistým řešením by byla opět centralizace rozhodování o klasifikaci léčivých přípravků.

6.3.3 Vzájemné uznávání lékařských předpisů

Princip vzájemného uznávání lékařských předpisů mezi členskými státy EU je jednou za zásad volného pohybu léčiv a přeshraničního poskytování zdravotní péče. Úprava přeshraničního uznávání lékařských předpisů je upravena směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči a prováděcí směrnicí Komise 2012/52/EU ze dne 20. prosince 2012, kterou se stanoví opatření k usnadnění uznávání lékařských předpisů vystavených v jiném členském státě. Touto legislativou by měly být odstraněny administrativní a právní překážky, které brání uznávání. Léčivý přípravek předepsaný v jiném členském státě pro konkrétního pacienta může být na území jiného členského státu vydán v souladu s jeho platnými vnitrostátními právními předpisy.⁸⁴

6.4 ZÁSILKOVÝ VÝDEJ

V poslední době se rozmáhá zásilkový výdej léčiv uskutečňovaný pomocí objednávek na webových stránkách lékáren. Takový výdej může být realizován výhradně provozovateli lékáren. Lékárna je povinna oznámit pověřenému úřadu skutečnost o zahájení této činnosti do 15 dnů od zahájení výdeje. Pro zajištění kvality služeb má lékárna povinnost léčivo odeslat do dvou dnů

⁸⁴ Čl. 11 směrnice č. 2011/24/EU

od uskutečnění objednávky. Zásilkový výdej je možno uskutečnit pouze pro volně prodejné přípravky. Zásilkový výdej léčiv na předpis byl zakázán rozhodnutím ESD ze dne 11. prosince 2003, Deutscher Apothekerverband, ve věci C-322/01.⁸⁵

Stále aktuálnější je také zásilkový výdej do zahraničí. Pro takový výdej je třeba, aby byly splněny speciální podmínky. Předpokladem je například to, že prodávané léčivo musí být registrováno jak ve státě dovozu, tak ve státě vývozu. V případě zahraničního výdeje musí také lékárna disponovat cizojazyčným označením léčiva dle cílové destinace zásilky. Problematikou zásilkového výdeje do zahraničí se zabývá směrnice Evropského parlamentu 2011/62/EU ze dne 8. června 2011, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o zabránění vstupu padělaných léčiv na trh ve svém článku „prodej veřejnosti na dálku“, kde jsou stanoveny podmínky takového výdeje.⁸⁶ Mezi tyto podmínky patří například povinnost jednotného loga či zřízení informačních internetových stránek členským státem.

6.5 PRODEJ VYHRAZENÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Institut prodeje vyhrazených léčivých přípravků přináší i nový zvláštní subjekt, a to prodejce vyhrazených léčivých přípravků. Takovým subjektem se může stát ten, kdo získá odborné osvědčení o způsobilosti prodejce. Mezi vyhrazená léčiva patří pouze malá skupina nejméně rizikových léčiv.⁸⁷ Prodej vyhrazených léčivých přípravků mimo lékárenská zařízení má dlouhou historii především v USA.

Zákon o léčivech vyhrazená léčiva definuje jako léčiva, které se mohou podle rozhodnutí SÚKL prodávat bez lékařského předpisu mimo lékárny.⁸⁸

⁸⁵ Rozsudek ESD, věc C-322/01.

⁸⁶ Čl. 85c směrnice 2011/62/EU

⁸⁷ Například léky na tlumení mírné bolesti

⁸⁸ §2 odst. 2. písm. o) zákona o léčivech

7 PROBLEMATIKA DOVOZU A VÝVOZU LÉČIV

7.1 DOVOZ LÉČIV ZE TŘETÍCH STÁTŮ

Třetími státy se rozumí všechny státy s výjimkou členských států EU a přidružených států v Evropském hospodářském prostoru. Dovoz ze třetích států je možné realizovat pouze kvalifikovanými subjekty. Dovážet lze pouze léčivé přípravky ze třetích států, které byly vyrobeny výrobci, jimž bylo uděleno povolení k výrobě vydané příslušnou národní autoritou, a výrobci se při jejich výrobě řídili zásadami správné výrobní praxe. Jelikož se za distribuci léčivých přípravků nepovažuje dovoz léčivých přípravků ze třetích zemí, není k tomuto oprávněn subjekt distributora, ale pouze subjekt dovozce.⁸⁹

Dovozce musí splnit řadu náležitostí, mimo jiné musí být s daným výrobcem uzavřena smlouva o výrobě dováženého léčiva. Proces povolení dovozu je řízen ze strany EMA, která na tato povolení prostřednictvím národních orgánů dohlíží. V případě dovozu léčiv ze třetích zemí musí být takový dovoz včasné oznámen a dovážená léčiva musí splňovat veškeré požadavky, které jsou kladeny na léčiva vyráběné v členských státech. Dokumenty musí obsahovat prohlášení o tom, že klinická hodnocení provedená mimo Evropskou unii splňují etické požadavky nařízení č. 536/2014/EU. Výrobce léčivého přípravku nebo dovozce ze třetí země musí být schopen vyrábět léčivý přípravek nebo provádět nezbytné kontrolní zkoušky v souladu s legislativou EU. Výbor pro humánní léčivé přípravky může žadateli nařídit, aby se podrobil konkrétní inspekci místa výroby dotčeného léčivého přípravku. Takové inspekce mohou být prováděny i bez ohlášení.⁹⁰

Informace na obalu a příbalová informace musí být vždy v jazyce státu, kde má být zboží prodáváno. Dalším významným bodem této problematiky je uzavírání tzv. dohod o vzájemném uznávání. Touto dohodou si státy navzájem

⁸⁹ *Je možné dovážet léčivé přípravky i ze třetích zemí?* SÚKL [online] [cit. 26. 2. 2016].

⁹⁰ Čl. 6–8 nařízení č. 726/2004/ES

poskytují důvěru týkající se správné výrobní praxe. V současné době tyto vzájemné smlouvy existují například mezi následujícími celky: EU, Kanada, Švýcarsko, Japonsko, Austrálie, Nový Zéland a Spojené státy americké.

7.2 PARALELNÍ DOVOZ LÉČIV

Paralelní neboli souběžný dovoz léčiv je jedním z nejaktuálnějších problémů obchodu s léčivy. Tento institut spočívá v tom, že léčivo je nakoupeno ve státě, kde je jeho cena levnější, a je prodáváno tam, kde je jeho cena dražší. Prakticky se jedná o skupování a přebalování léčiv a jejich následný prodej do jiných zemí za nižší cenu. *„Paralelní dovoz je situace v mezinárodním obchodu, kdy zboží ze země výroby se do země prodeje ke konečnému spotřebiteli dostává nejméně dvěma různými cestami. To znamená, že alespoň jedna z těchto dvou cest vede přes třetí stát. Paralelní dovoz je tedy obecně jev, který je v rámci liberalizace obchodu nejen dovozen, ale i podporován.“*⁹¹ Paralelní dovoz je pro spotřebitele výhodný zejména z důvodu snižování cen na trhu. Souběžný dovoz není možný u léčiv registrovaných centralizovanou procedurou, v tomto případě se jedná pouze o souběžnou distribuci daného léčiva.

Ale i paralelní dovoz má své stinné stránky, nevýhodný je především pro rozvojové země. Výrobce v těchto zemích léčiva prodává s ohledem na místní ekonomiku levněji, ale v případě, kdy na tento trh vstoupí paralelní dovozce, který takto zlevněná léčiva bude skupovat a prodávat je levněji i v jiných státech, ze strany výrobce léčiva dojde k jevu zvýšení ceny léčiva i v těchto chudších zemích. I přes dobrý úmysl, aby byla léčiva cenově dostupná i v chudších zemích, paradoxně nastává opak. Nízké ceny v rozvojových zemích jsou možné jen proto, že zákazníci z vyspělejších zemí placením vysokých cen sponzorují spotřebitele rozvojových zemí. Paralelní dovozy tedy tímto poškozují vznikající průmysl rozvojových zemí.⁹² Vyšší ceny v ekonomicky vyspělejších zemích mají své

⁹¹ SVOBODA, 2003, op. cit., s. 213.

⁹² s. 214. tamtéž

opodstatnění i jinde, a to ve vyšších nákladech na reklamu, budování distribuční sítě a nutnosti pokrýt náklady na výzkum a vývoj léčiva.

Léčivo, které je takto dováženo, musí splňovat určité předpoklady. Takové léčivo musí být registrováno jak ve státě dovozu, tak ve státě vývozu. Souběžně dovážené léčivo musí mít stejný název, podobný vzhled a grafickou úpravu obalu a musí být vyráběno shodnými výrobci. Dovoz nesmí být zajišťován držitelem rozhodnutí o registraci. Žádost o povolení souběžného dovozu se podává pověřené autoritě (v ČR SÚKL). Žádost musí obsahovat identifikační údaje o přípravku, vzorky přípravku, návrh příbalového letáku, seznam výrobců podílejících se na přebalování a způsob, jakým bude zajištěna farmakovigilance. Povolení je vydáváno na dobu pěti let a jeho držitel má povinnost uchovávat záznamy o původu léčiva nejméně po dobu pěti let.

Problematikou paralelního dovozu se v mnoha případech zabýval i SD EU. Jedním z nejdůležitějších případů je rozhodnutí ve věci *Ferring vs. Eurin-Pharm* (2002)⁹³. Soudnímu dvoru zde byla předložena otázka, zda stáhnutí registrace ve státě dovozu může být překážkou paralelního importu. SD EU v tomto rozhodnutí došel k závěru, že pokud registrace nebyla stažena z důvodu ochrany veřejného zdraví, nemůže její stažení z trhu být paralelnímu importu na překážku. Dalším klíčovým rozhodnutím je rozsudek ve věci *Komise vs. Bayer* (2004)⁹⁴. SD EU v tomto rozhodnutí mimo jiné nabízí i elegantní řešení problematiky paralelních dovozů. Skutková podstata případu spočívala v tom, že léčivo *Adalat* firmy Bayer bylo paralelně dováženo ze Španělska a Francie do Velké Británie. Společnosti Bayer tímto výrazně klesly zisky, rozhodla se tedy přijmout kvantitativní omezení dodávek léčiva do Španělska a Francie. Komise EU toto rozhodnutí Bayernu sankcionalizovala pro porušení tehdejšího článku 85 odst. 1 Smlouvy o založení Evropského společenství. Celý případ po odvolání skončil až u ESD. ESD judikoval, že se existence dohody omezující trh nepodařilo

⁹³ Rozsudek ESD, věc C-172/00.

⁹⁴ Rozsudek ESD, věc C-3/01 P (Spojené věci C-2/01 P, C-3/01 P).

prokázat, a také neshledal nezákonným, pokud dodavatel omezil dodávky na úroveň odpovídající odhadované národní spotřebě. Tento případ nabízí dle mého názoru možné vhodné řešení pro problematiku paralelních dovozů.

8 KOMUNIKAČNÍ PROJEKTY EU PRO ÚČINNOU KONTROLU VÝROBY, OBĚHU A UŽÍVÁNÍ LÉČIV

8.1 KOMUNIKAČNÍ PROJEKT EUDRA

Pro pomoc při registraci nových léčiv je ze strany EU v současnosti realizováno mnoho projektů. Mezi nejdůležitější z nich patří komunikační projekt „Eudra“⁹⁵. Tento projekt má za úkol správu všech informačních a komunikačních prostředků týkajících se lékové problematiky. Celá síť Eudra se skládá z projektů: EudraNet, EudraVigilance, EudraPharm, EudraCT, EudraGMP a EudraLex.

8.1.1 EudraVigilance

Jedním z nejdůležitějších počínů projektu Eudra je zavedení jednotné databáze EudraVigilance. Jedná se o centrální databázi EU sloužící ke shromažďování informací o nežádoucích účincích léčivých přípravků. Tento systém je jedním z hlavních pilířů evropské strategie řízení rizik. Se systémem EudraVigilance počítá i kodex humánních léčiv, a to ve svém čl. 107, kde je zakotvena povinnost držitelů rozhodnutí o registraci zasílat elektronicky do databáze EudraVigilance informace o veškerém podezření na závažné nežádoucí účinky, které se vyskytnou jak v Unii, tak ve třetích zemích, do patnácti dnů ode dne, kdy se o události dozví. Dále je zde zakotvena povinnost ohlašovat i nezávažné nežádoucí účinky, a to do 90 dnů ode dne, kdy se subjekty o události dozví. S databází EudraVigilance také počítá nařízení č. 726/2004/ES. Celý systém EudraVigilance pracuje na zásadách transparentnosti, spolupráce a zásadě přístupu k informacím.

System EudraVigilance se sestává ze dvou modulů. Prvním z těchto modulů je Clinical Trial Module EudraVigilance (EVCTM), který zabezpečuje podávání zpráv o podezření na závažné nežádoucí účinky v průběhu klinického řízení. Druhý modul EudraVigilance Post-Authorisation Module (EVPM) se naopak zabývá zjišťováním nežádoucích účinků v době poregistrační.

⁹⁵ Eudra = European Union Drug Regulating Authorities

8.1.2 Další projekty Eudra

Dalším významným projektem Eudra je projekt EudraCT, který je ve své podstatě evropskou databází klinických hodnocení léčiv v EU. Tato databáze spustila svoji funkci k 1. květnu 2004 a vztahuje se na klinické studie provedené k tomuto datu nebo na novější. Databáze byla založena na zásadě výměny informací směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sblížení právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků.

Dalším z důležitých počínů projektu Eudra je založení databáze EudraPharm. Tato databáze obsahuje seznam léčiv, která byla registrována centralizovaným postupem. EudraPharm také zajišťuje přístup i k údajům o klinických hodnoceních. Založení této databáze bylo dáno za úkol EMA čl. 57 odst. 1 písm. l) a čl. 57 odst. 2 nařízení č. 726/2004/ES, kde je stanoveno zavedení databáze léčivých přípravků přístupné široké veřejnosti.

Systémem určeným pro komunikaci mezi orgány členských států je síť EudraNet. Tato síť zajišťuje rychlou a spolehlivou komunikaci mezi správními úřady. EudraGMP pak shromažďuje dokumentaci týkající se správné výrobní praxe a výrobních povolení a EudraLex je sbírkou pravidel a předpisů upravující léčivé přípravky v EU.

9 MEZINÁRODNÍ HARMONIZACE REGISTRACE

Pro integraci lékových trhů je velmi důležité, aby byla harmonizována i právní úprava problematiky registrace léčiv. O tuto harmonizaci se dlouhodobě snaží několik nadnárodních organizací. Největší podíl na této harmonizaci zcela jistě mají odborové organizace OSN, a to WHO, WTO i WIPO. Neméně se na harmonizaci podílí také Mezinárodní konference pro harmonizace, anglicky The International Conference on Harmonisation, zkráceně „ICH“.

Problematice obchodu se podrobněji věnuje WTO, ochraně zdraví pak harmonizační úprava WHO a ochraně duševního vlastnictví WIPO. Základní zásady upravuje hned několik úmluv OSN, například Mezinárodní pakt o občanských a politických právech stanovuje zákaz podrobení se lékařským nebo vědeckým pokusům bez svobodného souhlasu, což je důležité třeba pro klinické hodnocení léčiv.

Odborové organizace OSN, jako je WHO, WTO a WIPO, již dlouhodobě spolupracují na řešení lékové problematiky ve světě. Ve společné kooperaci jsou uskutečňovány různé konference a workshopy. Z posledních lze třeba zmínit Workshop WTO o obchodu a veřejném zdraví, který proběhl v říjnu roku 2015. Tato kooperace odborových organizací OSN probíhá již od roku 1996 a v jejím rámci jsou řešeny důležité otázky týkající se duševního vlastnictví a ochrany veřejného zdraví.⁹⁶

9.1 WTO

WTO je založeno na čtyřech hlavních pilířích, mezi něž patří Všeobecná dohoda o clech a obchodu GATT, Všeobecná dohoda o obchodu se službami GATS, Dohoda o obchodních aspektech práv k duševnímu vlastnictví TRIPS a dohody o řešení sporů. Problematiky obchodu s léčivými se nejvíce dotýká dohoda TRIPS týkající se práv duševního vlastnictví a dohoda GATT zabývající se obchodem

⁹⁶ WHO, WIPO, WTO *Trilateral Cooperation on Public Health, IP and Trade*. WIPO [online] [cit. 26. 2. 2016].

se zbožím. Článek 20 Všeobecné dohody o clech a obchodu GATT v sobě přímo stanovuje povinnost chránit zdraví lidí a zvířat za předpokladu, že dané opatření nebude diskriminační. Obchod s léčivy je zejména ovlivňován zpřísněním standardů ochrany duševního vlastnictví. Orgány řešení sporů rozhodovaly již několik sporů týkajících se patentové ochrany léčiv.⁹⁷ V současné době je především snaha o odstraňování překážek obchodu a posilování principu volného pohybu zboží, a tím i léčiv.

Další činnosti WTO pro uvolňování světového obchodu vyplývají z Dohody o technických překážkách obchodu (TBT). Tato smlouva si klade za cíl, aby byly odstraněny diskriminační a zbytečné překážky obchodu a bylo vytvořeno předvídatelné obchodní prostředí. TBT se prakticky snaží o to, aby vnitřní předpisy členských států nevytvářely překážky obchodu přemírou rozdílnosti.

Aktuální otázkou podzimu 2015 na poli obchodu s léčivy WTO je rozšíření dostupných léčiv do nejchudších zemí světa. Dne 6. listopadu 2015 bylo přijato Radou pro obchodní aspekty práv k duševnímu vlastnictví (TRIPS) rozhodnutí týkající se problematiky patentů farmaceutických výrobků v nejméně rozvinutých zemích. Toto rozhodnutí přineslo pro rozvojové země flexibilitu v rozhodování o farmaceutických patentech až do roku 2033. Rozhodnutím bude tedy prakticky zajištěna možnost rozvojových států vyrábět generika bez ohledu na patentovou ochranu originálního přípravku.⁹⁸

9.2 WHO

Pod činnost WHO, jako orgánu jednajícího v zájmu veřejného zdraví, spadá i starost o lékovou politiku. Cílem této lékové politiky je zajištění účinných,

⁹⁷ KRÁL, 2014, op. cit., s. 23.

⁹⁸ *WTO members agree to extend drug patent exemption for poorest members*. WTO [online]. ed. 6. 11. 2015, [cit. 26. 2. 2016].

bezpečných a dostatečně kvalitních léčiv pro celou populaci v objektivně potřebném množství, za přijatelnou cenu a za sociálně přijatelných podmínek.⁹⁹

V rámci WHO je vytvořen seznam základních léků tzv. Essentials medicines list (EML). Tento list obsahuje seznam nejpotřebnějších léčiv pro většinu populace, které mají zajistit léčbu globálních zdravotních problémů. Seznam poprvé vyšel v roce 1977 a od té doby je aktualizován pravidelně každé dva roky. Seznam je členěn do dvou skupin, a to na seznam léčiv pro dospělé a druhý pro děti. Dále, co se názvosloví týče, WHO se snaží o usnadnění identifikace nejčastějších léčivých látek, a proto vytvořila seznam obsahující Mezinárodní nechráněné názvy (INN). Tento seznam má zabránit tomu, aby názvy těchto léčiv byly chráněny ochrannými známkami v osobním vlastnictví. Podrobněji o těchto názvech bude pojednáváno v následující kapitole.

Další z důležitých činností WHO je boj proti padělkům léčiv. Padělání je největším problémem zejména ve státech, kde jsou léčiva nedostatečně chráněna. Nejvyšší výskyt padělků je tedy ve státech Afriky a v některých částech Asie a Jižní Ameriky. Rozdíl je patrný také mezi městskými a venkovskými oblastmi. Ve velkém množství případů jsou padělaná léčiva zakoupena na nelegálních stránkách na internetu. K padělání léčiv dle WHO přispívá mnohdy velká nákladnost léčiv, výskyt neregulovaných prodejen převážně v rozvojových zemích, neexistence odrazujících předpisů v daných státech a paradoxně i nárůst mezinárodního obchodu. WHO se tomuto snaží zabránit poskytováním podpory k regulaci léčiv a ve spolupráci s WTO a WIPO se snaží zajistit bezpečnost a kvalitu léčiv v rozvojových zemích, kde je tato problematika nejaktuálnější.

Padělky léčiv způsobují ve světě také mnoho smrtelných nehod. Snad nejmenší důvěra v bezpečnost léčiv je z důvodu mnoha katastrof v nejlidnatějším státě Afriky, v Nigérii. Například v roce 1995 v Nigérii tragicky zemřelo 2500 lidí během meningitidové epidemie kvůli podvodné vakcíně, ve které byla použita

⁹⁹ PRÁZDNOVCOVÁ, Lenka; STRNAD Ladislav. *Zdraví, zdravotnictví a léková politika v ČR a v zemích EU*. Praha: AstraZeneca edition, 2005, s. 10.

místo účinné látky čistá voda. Dle statistických údajů z roku 2003 je až 60 % léků vyráběných a prodávaných v Nigérii falešných. Alarmující čísla hovoří za vše.

Další činností WHO je kooperace s fórem Europharm, které sdružuje lékárníky členských států. WHO se ve spolupráci s Europharmem snaží o posílení postoje lékárníka a zlepšení zdraví v Evropě.¹⁰⁰

9.2.1 Mezinárodní konference pro harmonizace (ICH)

ICH je konferencí přidruženou k WHO, jejíž činnost započala v roce 1990. Členy této konference jsou pravidelně zástupci nejmocnějších států světa a zástupci farmaceutických výrobců. Výsledky těchto setkání jsou standardy výroby a výzkumu léčiv řazené do 4 řad: Quality, Safety, Multidisciplinary a Efficacy (označovány zkráceně Q, S, M, E). Řada Q se zabývá kvalitou léčiv, řada S bezpečností, řada E účinností a řada M řeší průřezová témata a témata spadající mimo první tři oblasti. Tyto standardy velmi přispěly ke světové harmonizaci lékového práva.¹⁰¹ ICH pravidelně stanovuje své požadavky ve svých pokynech a doporučeních. Posláním ICH je pomocí těchto doporučení nasměrovat státy k větší lékové harmonizaci. ICH je jedinečná v tom, že sdružuje farmaceutické orgány Evropy, Japonska i USA. Mezi cíle ICH patří zabránění dvojitého klinického testování na lidech, minimalizace testování na zvířatech, zefektivnění celého regulačního procesu registrace léčiv a snížení doby pro vývoj potřebného léčiva. Pokyny ICH jsou v současné době využívány i regiony, které pod ICH nespádají.¹⁰²

9.3 WIPO

Další důležitou organizací působící v rámci harmonizace lékového práva je Světová organizace duševního vlastnictví WIPO. WIPO se zabývá dozorem v oblasti ochrany autorských práv a dalších práv duševního vlastnictví.

¹⁰⁰ WHO / Europe and EuroPharm Forum to develop joint initiatives. WHO [online]. ed. 13. 3. 2012, [cit. 26. 2. 2016].

¹⁰¹ KRÁL, 2014, op. cit., s. 90.

¹⁰² Vision. ICH [online] [cit. 26. 2. 2016].

Jako poslední z trojice dotčených odborových orgánů OSN se podílí na spolupráci vědecké a technologické inovace v oblasti veřejného zdraví.

Jedním z nejdůležitějších počinů WIPO je Smlouva o patentové spolupráci PCT (Patent Cooperation Treaty), která byla uzavřena v roce 1970. Tato smlouva zajišťuje, že jediná podaná patentová přihláška na jakémkoliv patentovém úřadu v členské zemi PCT platí ve všech zemích PCT označených žadatelem. Takovou přihlášku je oprávněna podat jakákoliv osoba, která má trvalé bydliště či sídlo v členském státě PCT. Smlouva PCT má v současné době 148 členů.¹⁰³

¹⁰³ HOŠKOVÁ, Marta. *Mezinárodní patentová ochrana – PCT*. 2. vyd. Praha: Metropolitní univerzita Praha, 2010, s. 11.

10 SOUVISEJÍCÍ PROBLÉMY – OZNAČOVÁNÍ

Označováním léčiv na obalu a příbalovou informací se zabývá čl. 54 a následující v kodexu humánních léčiv. EU tímto zajišťuje sjednocování výčtu povinných údajů na obalech léčiv a obsah příbalového letáku. Údaje na obalu a v příbalovém letáku musí být vždy v jazyce státu prodeje. Tento čl. 54 také obsahuje taxativní výčet údajů, které musí být uvedeny na vnějším obalu léčiva nebo na vnitřním obalu, pokud vnější obal neexistuje. Mezi tyto údaje například patří: název léčiva, obsah účinných látek, léková forma, číslo šarže, způsob podávání, zvláštní upozornění nebo datum použitelnosti.

Kontrolu těchto údajů zajišťují národní úřady. Návrh příbalového letáku a vzorek obalu je také neopomenutelnou součástí žádosti o registraci. Označování léčiv jako takové v sobě ale skýtá mnoho zvláštností, jako je třeba označení INN. Mezi další značení, které bývá uvedeno na obalu léčiva, patří např. označení CE či EAN kód.

10.1 NÁZEV LÉČIVA

Léčivo může být označeno buď všeobecným nechráněným názvem (INN) nebo může být jeho název chráněn ochrannou známkou. Název léčivého přípravku musí být rovněž povinně uveden na obalu i Braillovým písmem¹⁰⁴.

10.1.1 INN označení

INN je zkratka sousloví „International Non-proprietary Name for Pharmaceutical Substances“. Tuto zkratku zavedla WHO v roce 1950 jako doporučené označení léčiva, které není chráněno právy duševního vlastnictví.¹⁰⁵ Jde tedy o jakýsi všeobecně známý název léčiva, který nemůže být pojat pod ochrannou známkou. Tento název je veřejným majetkem a může být volně užíván. V některých zemích je u nechráněného názvu povinně uvedena zkratka, například ve Velké Británii je

¹⁰⁴ Čl. 56a kodexu humánních léčiv

¹⁰⁵ METYŠ, BALOG, op. cit., s. 41.

to „BAN“ (British Approved Name) nebo ve Francii DFC (Denomination Commune Francise).¹⁰⁶

Činnost týkající se INN označení je řízena ze strany WHO zvláštní expertní skupinou. Problémy u INN označení se vyskytují zvláště v případě značení biotechnologických léčiv.¹⁰⁷ Prvním takovým INN označením byl zvířecí inzulin, následně byl INN název udělen i antibiotikům, hormonům a nakonec i lidskému rekombinantnímu inzulinu. Pro vakcíny a produkty z lidské krve ale platí režim jiný. V rámci expertní skupiny pro biologickou standardizaci (ECBS) je jim udělen speciální alfanumerický biologický identifikátor (BQ). V současnosti bylo INN značení zavedeno pro více než 8000 léčiv.

10.1.2 Komerční název

Komerčním názvem rozumíme název léčiva, který je srozumitelný jak odborné, tak širší veřejnosti a bývá chráněn ochrannou známkou. Ochranná známka může být získána třemi cestami, a to cestou národní, unijní či mezinárodní. Národní ochranná známka se přihlašuje u národního úřadu, jímž je v ČR Úřad průmyslového vlastnictví. Unijní přihlášku je možné podat buď u centrálního úřadu, jímž je OHIM, nebo na příslušném národním úřadě kteréhokoliv členského státu. Mezinárodní ochrannou známkou lze získat na základě Madridské dohody o mezinárodním zápisu ochranných známek a Protokolu k této dohodě podáním žádosti prostřednictvím příslušného národního úřadu k Mezinárodnímu úřadu WIPO. Institut ochranných známek všeobecně funguje na principu přednosti podané přihlášky.¹⁰⁸

Dle Niceské dohody o mezinárodním třídění výrobků a služeb pro účely zápisu známek ze dne 15. června 1957 existuje i speciální třída po léčiva, jedná se o třídu č. 5.

¹⁰⁶ *Guidance on INN*. WHO [online] [cit. 26. 2. 2016].

¹⁰⁷ *INN for biological and biotechnological substances*. WHO [online] [cit. 26. 2. 2016].

¹⁰⁸ VETCHÝ, David; KYSILKA, Vladimír. *Právní ochrana léčivých přípravků*. In: VETCHÝ, David a kol. *Stabilitní studie, bioekvivalenční studie, proces registrace a právní ochrana léčivých přípravků*. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2008, s. 143–145.

10.2 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Každému registrovanému léčivu je v průběhu registračního řízení uděleno specifické registrační číslo. Toto číslo je jednou z neopomenutelných náležitostí rozhodnutí o registraci. Registrační číslo může být přiděleno v průběhu řízení jak národním úřadem, tak EMA.

Registračního číslo přidělené EMA má strukturu: EU/A/BB/CCC/DDD, kde A označuje povahu léčiva (1 – humánní, 2 – veterinární, 3 – orphan), BB rok registrace, CCC pořadové číslo a DDD číslo varianty přípravku.¹⁰⁹

10.3 OZNAČOVÁNÍM PROTI PADĚLKŮM

Označování léčiv se v poslední dekádě také jeví jako účinný nástroj v boji proti padělkům léčiv. Do rozsáhlého boje proti padělkům léčiv se EU pouští pomocí směrnice evropského parlamentu a Rady 2011/62/EU ze dne 8. června 2011, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o zabránění vstupu padělaných léčivých přípravků do legálního dodavatelského řetězce. Dle této směrnice by do roku 2017 v EU měly být sladěny ochranné prvky léčiv s cílem zohlednit nové profily rizik a zároveň by se mělo zajistit fungování vnitřního trhu s léčivými přípravky. Tyto prvky by měly umožnit ověření pravosti a identifikaci jednotlivých balení a měly by prokázat, zda s nimi bylo manipulováno.¹¹⁰

Dle čl. 54 odst. 1 písm. o) kodexu humánních léčiv, s výjimkou radiofarmak, musí být léčivé přípravky opatřeny ochrannými prvky, které distributorům a osobám oprávněným nebo zmocněným vydávat léčivé přípravky veřejnosti umožní:

- ověřit pravost léčivého přípravku,
- identifikovat jednotlivá balení,

¹⁰⁹ Pokyn SÚKL UST – 31 verze 2 – *Principy identifikace humánních hromadně vyráběných léčivých přípravků v ČR SÚKL* [online] [cit. 26. 2. 2016].

¹¹⁰ Bod 11 směrnice 2011/62/EU

- ověřit, zda bylo s vnějším obalem manipulováno

S ohledem na tuto problematiku a na pravděpodobnost padělání léčivých přípravků je zaveden i tzv. black list a white list, který je upraven v čl. 54a odst. 1 kodexu humánních léčiv. Na black listu jsou obsaženy ty volně prodejné léčivé přípravky, u nichž hrozí riziko padělání, a proto musí být opatřeny ochrannými prvky. White list naopak obsahuje seznam léčivých přípravků s výdejem na předpis, u nichž je malé riziko padělání, a proto nemusí být opatřeny ochrannými prvky. Jedná se o jakési hraniční skupiny léčivých přípravků.¹¹¹

Dle směrnice proti padělání léčiv budou muset být léčiva označována během výroby jedinečným identifikátorem (UI) s účinností od roku 2017. Tento identifikátor se bude skládat z jedinečného kódu produktu, sériového čísla, čísla šarže a data spotřeby. Identifikátor bude vytištěn na vnější straně balení a bude registrován v databázi výrobce.

¹¹¹ JONÁŠOVÁ, Apolena. *Ochranné prvky*. SÚKL [online] vyd. 3. 2. 2015 [cit. 26. 2. 2016].

ZÁVĚR

Ve své diplomové práci jsem se pokusila přehledně zpracovat rozsáhlou problematiku registrace léčiv v EU a celosvětový obchod s nimi. Na začátku kapitol jsem nejprve stručně vymezila a popsala konkrétní instituty, poté podrobněji rozebrala jejich právní úpravu a následně se zabývala aktuálními problémy či trendy současné právní úpravy. Vzhledem k tomu, že dané téma bylo poměrně dosti široké, zaměřila jsem svoji práci pouze na problematiku léčiv humánních a zabývala jsem se jejich nejdůležitějšími instituty a problémy.

Při práci jsem využila několik vědeckých metod. Pro zjištění aktuálního stavu právní úpravy a informací o problematice jsem používala metodu analytickou. V diskutabilních bodech právní úpravy jsem použila i metodu komparativní, zvláště pak při srovnávání institutů v EU, USA či okrajově v Japonsku. Při tomto srovnávání nejvíce vystoupily na povrch výhody i nevýhody evropské právní úpravy. Především pak v úpravě registrace biotechnologických léčiv či orphan drugs bychom se mohli od Spojených států leccos učit. Zajímavý je pak i náhled na současný stav v Japonsku. Ačkoliv se jedná o relativně mladý farmaceutický trh, za pár desítek let se dostal na absolutní špici a stále překvapuje svojí zvyšující se konkurenceschopností.

Cílem mé práce bylo poskytnout seznámení s nejdůležitějšími instituty dané právní úpravy a kriticky je zhodnotit. Snahou také bylo pokusit se přinést objektivní náhled na evropskou právní úpravu registrace léčiv a zároveň srovnat tuto úpravu s úpravou v jiných státech. Zejména toto srovnání považuji za velmi přínosné. Myslím si, že EU by měla posílit především svoji ochranu poskytovanou biotechnologickým léčivům, nebo, jak tomu již bývá, dojde k přesunu vědeckých kapacit do států, kde jim bude poskytována pevnější právní ochrana. USA je všeobecně známé svým pozitivním přístupem k problematice biotechnologických organismů, které jsou v EU mnohdy bezdůvodně velmi striktně regulovány. Jsem přesvědčena, že právě ve farmacii je třeba ponechat biotechnologiím dostatečný manipulační prostor. Ačkoliv se EU již posunula

v právní úpravě této problematiky správným směrem, stále považuji úpravu farmaceutických biotechnologií v USA za pokrokovější a vyspělejší.

Za výhodné bych také považovala přesunout rozhodování o tzv. hraničních přípravcích pod záštitu EMA. Současnou situaci, kdy je přípravek v jednom státě kvalifikován jako léčivo a v jiném např. jako doplněk stravy, považuji za nešťastnou. Centrálním rozhodováním by se předešlo vzniku sporů o kvalifikaci přípravku a také by byl usnadněn přeshraniční obchod s léčivými, přeshraniční zásilkový výdej či uznávání lékařským předpisů v cizích státech. Ačkoliv mi je jasné, že by tímto krokem došlo k zahlcení úřadu EMA, nemyslím si, že je to nereálné. Cesta by mohla vést například přes vytvoření nového výboru EMA, a to výboru pro hraniční přípravky.

Další slabinu dané problematiky spatřuji v nejednotné úpravě volně prodejných léčiv „OTC“. Vzhledem k tomu, že v dnešní době je trendem právě „switching“ a s ním rozšiřování množství volně prodejných léčiv, bylo by na místě tuto problematiku ze strany EU více upravit. Dle mého názoru by bylo vhodné stanovit, zda se bude jednat o volně prodejné léčivo, či o léčivo na předpis už v registračním stádiu. Jako u výše zmíněného problému by tato změna jistě napomohla přeshraničnímu uznávání lékařských předpisů a vývozu i dovozu léčiv do jiných států.

Jsem přesvědčena, že uvedené změny by do jisté míry usnadnily celosvětové obchodování s léčivými a přispěly by k harmonizaci světových lékových trhů. Především pak situací spojenou s hraničními přípravky a volně prodejnými léčivými by se dalo zabírat více do hloubky a tento problém by mohl být předmětem jiného výzkumu. Zajímavé by také bylo se více věnovat relativně novému institutu biosimilars a s ním související „biosimilární“ studii, ačkoliv by toto téma bylo více předmětem zájmu čisté farmacie než farmaceutického práva. Věřím tomu, že při tomto podrobnějším zkoumání by vyvstaly na povrch další právní problémy, které by mohly být předmětem hlubšího bádání.

SEZNAM POUŽITÝCH PRAMENŮ

A. Odborná literatura

- HAGN, Daniel; SCHÖFFSKI, Oliver. *Orphan drugs – a challenge for the Pharmaceutical Industry in Europe*, Burgdorf: HERZ, Schriften zur Gesundheitsökonomie. 6, 2005, 141 s. ISBN: 3-936863-05-9.
- HERA, Alfred; BUREŠ, Jiří. *Léčiva v Evropské unii*. Brno: Noviko, 2002, 86 s. ISBN: 80-86542-00-9.
- HOŠKOVÁ, Marta. *Mezinárodní patentová ochrana – PCT*. 2. vyd. Praha: Metropolitní univerzita Praha, 2010, 166 s. ISBN: 978-80-86855-60-8.
- KADEŘÁBKOVÁ, Božena a kol. *Vybrané studie z českého farmaceutického průmyslu*. 1. vyd. Praha: FinEco, 2011, 233 s. ISBN: 978-80-86590-09-7.
- KRÁL, Jakub. *Farmaceutické právo*. 1. vyd. Praha: Erudikum, 2014, 256 s. ISBN 978-80-905897-0-4.
- KŘEPELKA, Filip. *Evropské zdravotnické právo*. 1. vyd. Praha: LexisNexis CZ s. r. o. nakladatel řady Orac, 2004, 184 s. ISBN: 80-86199-82-7.
- *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for a drug regulatory authority*. Geneva: WHO, 1999, 213 s.
- MAYER, Otto. *Jsou všechny léky stejné?* Olomouc: Solen medical education, 2012, 7 s. ISBN: 978-80-7471-005-6.
- METYŠ, Karel; BALOG, Peter. *Marketing ve farmacii*. 1. vyd. Praha: GRADA, 2006, 208 s. ISBN: 80-247-08302.
- PEŠEK, Jaromír; PAVLÍKOVÁ, Jiřina. *Naše zdravotnictví a lékárenství v EU*. 1. vyd. Praha: GRADA Publishing, 2005, 152 s. ISBN: 80-247-1392-6.

- POSPÍŠILOVÁ, Dagmar. *Právní ochrana biotechnologických vynálezů*. Praha: Metropolitan University Prague press, 2014, 120 s. ISBN: 978-80-8756-08-3
- *Pravidla, jímž podléhají léčiva v Evropském společenství, svazek IV, pokyny ke správné výrobní praxi pro léčiva*. Praha: Komise Evropských společenství, 1991 – dotisk 1993, 92 s.
- PRÁZDNOVCOVÁ, Lenka; STRNAD Ladislav. *Zdraví, zdravotnictví a léková politika v ČR a v zemích EU*. Praha: AstraZeneca edition, 2005, 74 s. ISBN: 80-7345-075-5.
- *Problematika patentů, klíč k medicínskému pokroku a průmyslovému rozvoji*. Ženeva: Mezinárodní federace farmaceutických výrobců a asociací, 1998, 53 s.
- SLÍVA, Jan; VOTAVA, Martin. *Farmakologie*. 1. vyd. Praha: TRITON, 2010, 238 s. ISBN: 978-80-7387-424-7.
- SVOBODA, Pavel. *Liberalizace obchodu zbožím v právu Evropské unie*. Praha: C. H. Beck, 2003, 257 s. ISBN: 80-7179-815-0.

B. Odborné příspěvky

- DUDEK, Jaroslav. *Legislativa EU pro sjednocení právních a správních předpisů v oblasti léčiv*. In. ČERNÝ, Vít a kol. *Léková politika (soubor přednášek ze semináře konaného 18.–19. 12. 1995 v Poslanecké sněmovně ČR v Praze)*, Praha: ediční oddělení Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 1996, 171 s.
- STROJIL, Jan. *Biosimilars – specifika schvalovacího procesu v EU*. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2014, roč. 28, č. 1, s. 14–18. ISSN: 1212-7973
- SVOBODA, Tomáš. *Problematika originálních léčiv, generických přípravků a biosimilars – záměny léků dnes a zítra s hlavním zacílením*

na rizika spojená s biotechnologiemi. Klinická onkologie. 2010, roč. 23, č. 6, s. 416–420. ISSN: 1802-5307.

- VETCHÝ, David; FIALKA, Radek. *Proces registrace léčivých přípravků. In: VETCHÝ, David a kol. Stabilitní studie, bioekvivalenční studie, proces registrace a právní ochrana léčivých přípravků. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2008, 172 s. ISBN: 978-80-7305-041-2.*
- VETCHÝ, David; FRÝBORTOVÁ, Karolína. *Bioekvivalenční studie léčivých přípravků. In: VETCHÝ, David a kol. Stabilitní studie, bioekvivalenční studie, proces registrace a právní ochrana léčivých přípravků. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2008, 172 s. ISBN: 978-80-7305-041-2.*
- VETCHÝ, David; KYSILKA, Vladimír. *Právní ochrana léčivých přípravků. In: VETCHÝ, David a kol. Stabilitní studie, bioekvivalenční studie, proces registrace a právní ochrana léčivých přípravků. Brno: Veterinární a farmaceutická univerzita, 2008, 172 s. ISBN: 978-80-7305-041-2.*
- VETCHÝ, David; VETCHÁ, Martina. *Biosimilars – současné poznatky o jejich zaměnitelnost. Česká revmatologie. 2013, roč. 21, č. 4, s. 200–205. ISSN: 1210-7905; 1805-4463.*
- VETCHÝ, David; VETCHÁ, Martina. *Biosimilars – podobné biologické léčivé přípravky. Remedia. 2010, roč. 20, č. 1, s. 74–77. ISSN: 0862-8947.*

C. Právní předpisy

- Zákon č. 378/2007 Sb., Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Sdělení Ministerstva zahraničních věcí č. 134/1999 Sb. o Úmluvě o biologické rozmanitosti. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].

- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 ze dne 6. května 2009 o dodatkových ochranných osvědčeních pro léčivé přípravky. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 ze dne 22. července 1993, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a kterým se zakládá Evropská agentura pro hodnocení léčivých přípravků. In: EUR-Lex [právní informační systém]. Úřad pro publikace Evropské unie [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://eur-lex.europa.eu/legalcontent/CS/TXT/?qid=1456411458581&uri=C_ELEX:31993R2309
- Nařízení Rady (ES) č. 953/2003 ze dne 26. května 2003 k zamezení přesměrování obchodu s některými klíčovými léky do Evropské unie. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky. In ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 816/2006 ze dne 17. května 2006 o nucených licencích na patenty týkající se výroby

farmaceutických výrobků na vývoz do zemí s problémy v oblasti veřejného zdraví. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/84/EU ze dne 15. prosince 2010, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o farmakovigilanci. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/62/EU ze dne 8. června 2011, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o zabránění vstupu padělaných léčivých přípravků do legálního dodavatelského řetězce. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU ze dne 22. září 2010 o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Nařízení Komise (ES) č. 507/2006 ze dne 29. března 2006 o podmíněčné registraci pro humánní léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004. In ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Směrnice Komise č. 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky

a hodnocené humánní léčivé přípravky, In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].

- Pokyn EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. EMA. [online] publikováno dne 30. 5. 2012 [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
- Úmluva o vypracování Evropského lékopisu ze dne 22. července 1964, Úřední věstník evropských společenství, I. 158/19 [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:21994A0625\(01\)&from=CS](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:21994A0625(01)&from=CS)
- Dohoda o obchodních aspektech práv k duševnímu vlastnictví, ve znění sdělení Ministerstva zahraničních věcí České republiky č. 191/1995 Sb. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Úmluva o udělování evropských patentů (Evropská patentová úmluva) z 5. října 1974, revidovaná aktem revidujícím článek 63 EPÚ ze 17. prosince 1991 a Revizním aktem EPÚ z 29. listopadu 2000. [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://www.upv.cz/dms/pdf_dokumenty/eurostranky/EPC2000_CZ.pdf
- Smlouva o patentové spolupráci přijatá dne 19. června 1970 ve Washingtonu (PCT), ve znění sdělení Ministerstva zahraničních věcí České republiky č. 191/1995 Sb. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].

D. Judikatura

- Rozsudek Soudního dvora (čtvrtého senátu) ze dne 3. října 2013. Laboratoires Lyocentre proti Lääkealan turvallisuus. Věc C-109/12. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Rozsudek Soudního dvora (pátého senátu) ze dne 16. dubna 1991. Upjohn Company a Upjohn NV proti Farzoo Inc. a J. Kortmann. Věc C-112/89.

InfoCuria [online]. Soudní dvůr Evropské unie [cit. 26. 2. 2016]
Dostupné z: <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?td=ALL&language=cs&jur=C,T,F&num=C-112/89>

- Rozsudek soudního dvora (prvního senátu) ze dne 15. listopadu 2007. Komise Evropských společenství v. Spolková republika Německo. Věc C-319/05. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Rozsudek Soudního dvora (prvního senátu) ze dne 15. ledna 2009. Hecht-Pharma GmbH proti Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg. Věc C-140/07. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Rozsudek Soudního dvora (prvního senátu) ze dne 5. března 2009. Komise Evropských společenství proti Španělskému království. Věc C-88/07. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Rozsudek Soudního dvora (prvního senátu) ze dne 9. června 2005. HLH Warenvertriebs GmbH a Orthica BV proti Bundesrepublik Deutschland. Věc C-211/03 (spojené věci C-299/03 a C-316/03 až C-318/03). In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Rozsudek Soudního dvora ze dne 31. října 1974. Centrafarm BV a Adriaan de Peijper proti Winthrop BV. Věc C-16/74. *InfoCuria* [online]. Soudní dvůr Evropské unie [cit. 26. 2. 2016] Dostupné z: <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?td=ALL&language=cs&jur=C,T,F&num=C-16/74>
- Rozsudek Soudního dvora (šestého senátu) ze dne 10. září 2002. Ferring Arzneimittel GmbH proti Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH. Věc C-172/00. *InfoCuria* [online]. Soudní dvůr Evropské unie [cit. 26. 2. 2016] Dostupné z: <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?td=ALL&language=cs&jur=C,T,F&num=C-172/00>

- Rozsudek ze dne 6. ledna 2004. Komise v. Bayer. Věc C-3/01 P (spojené věci C-2/01 P, C-3/01 P). *InfoCuria* [online]. Soudní dvůr Evropské unie [cit. 26. 2. 2016] Dostupné z: <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?td=ALL&language=cs&jur=C,T,F&num=C-3/01P>
- Rozsudek Soudního dvora (velkého senátu) ze dne 18. října 2011. Oliver Brüstle proti Greenpeace eV. Věc C-34/10. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Rozsudek Soudního dvora ze dne 11. prosince 2003. Deutscher Apothekerverband eV v. 0800 DocMorris NV a Jacquesi Watervalovi. Věc C-322/01. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].
- Rozsudek Soudního dvora (pátého senátu) ze dne 3. prosince 1998. The Queen proti The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968. Věc C-368/96. *InfoCuria* [online]. Soudní dvůr Evropské unie [cit. 26. 2. 2016] Dostupné z: <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?td=ALL&language=cs&jur=C,T,F&num=C-368/96>
- Rozsudek Soudního dvora (šestého senátu) ze dne 29. dubna 2004. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd proti The Licensing Authority established by the Medicines Act 1968. Věc C-106/01. *InfoCuria* [online]. Soudní dvůr Evropské unie [cit. 26. 2. 2016] Dostupné z: <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?td=ALL&language=cs&jur=C,T,F&num=c-106/01>
- Rozsudek Soudního dvora (třetího senátu) ze dne 16. července 2015. Abcur AB proti Apoteket Farmaci AB a Apoteket AB a Apoteket Farmaci AB. Věc C-544/13 (ve spojených věcech C-544/13 a C-545/13). In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].

- Rozsudek Soudního dvora (prvního senátu) ze dne 16. října 2008. The Queen, na žádost Synthron BV proti Licensing Authority of the Department of Health. Věc C-452/06. In: ASPI [právní informační systém]. Wolters Kluwer ČR [cit. 26. 2. 2016].

E. Internetové zdroje

- *Rozlišení doplňků stravy od léčivých přípravků.* SÚKL [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/rozliseni-doplňku-stravy-od-lecivych-pripravku>
- *Základní informace pro žadatele o registraci léčivého přípravku.* SÚKL. [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-zadatele-o-registraci>
- *WTO members agree to extend drug patent exemption for poorest members.* WTO [online]. ed. 6. 11. 2015, [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: https://www.wto.org/english/news_e/news15_e/trip_06nov15_e.htm
- *WHO/Europe and EuroPharm Forum to develop joint initiatives.* WHO [online]. ed. 13. 3. 2012, [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/medicines/news/news/2012/4/whoeurope-and-europharm-forum-to-develop-joint-initiatives>
- *Guidance on INN.* WHO [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/>
- *INN for biological and biotechnological substances.* WHO [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://www.who.int/medicines/services/inn/inn_bio_inn/en/
- *Vision.* ICH [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.ich.org/about/vision.html>
- *WHO, WIPO, WTO Trilateral Cooperation on Public Health, IP and Trade.* WIPO [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://www.wipo.int/policy/en/global_health/trilateral_cooperation.html

- URBAN, Luděk. *Historie vnitřního trhu*. Euroskop [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <https://www.euroskop.cz/8732/sekce/historie-vnitriho-trhu/>
- *Vnitřní trh* Eur-lex [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://eur-lex.europa.eu/summary/chapter/internal_market.html?root_default=SUM_1_CODED%3D24&locale=cs
- MACIEJEWSKI, Mariusz. *Vnitřní trh: obecné zásady*. Evropský parlament [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://www.europarl.europa.eu/ftu/pdf/cs/FTU_3.1.1.pdf
- *Je možné dovážet léčivé přípravky i ze třetích zemí?* SÚKL [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/3-je-mozne-dovazet-lecive-pripravky-i-ze-tretich-zemi>
- *About PMDA*. PDMA. [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/index.html>
- *Speciál č. 2: Hatch-Waxmanův zákon slaví 30 let*. APATYKÁŘ. [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://lekarenstvi.apatykar.info/udalosti-komentare/clanek-2937/>
- PORTYCH, Jiří. *Evropský lékopis, jeho význam a perspektiva*, SOLUTIO - informační server pro lékárníky [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://www.medon-solutio.cz/main.php?clanek=105667&rok=2001&akce=1&right=zobraz_text.php&left=left.php&bottom=obsah.php&nl=1
- Pokyn SÚKL UST – 31 verze 2 – *Principy identifikace humánních hromadně vyráběných léčivých přípravků v ČR* SÚKL [online] [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/ust-31-verze-2>

F. Ostatní

- JONÁŠOVÁ, Apolena. *Ochranné prvky*. SÚKL [online] vyd. 3. 2. 2015 [cit. 26. 2. 2016]. Dostupné z: http://www.sukl.cz/file/79720_1_1
- KRÁL, Jakub. *Farmaceutické právo*. [online] Brno, 2015 [cit. 26. 2. 2016]. Disertační práce. Masarykova univerzita, Právnická fakulta. Dostupné z: http://is.muni.cz/th/169985/pravf_d/Farmaceuticke_pravo_-_disertacni_prace_-_Jakub_Kral_dqucokfz.pdf
- KŘEPELKA, Filip. *Mezinárodní standard a vnitrostátní právo klinického hodnocení léčiv*, [online] Brno, 2001 [cit. 26. 2. 2016]. Rigorózní práce. Masarykova univerzita, Právnická fakulta. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/1422/podzim2008/SOC019/um/Rigorozni_prace-odevzdana_verze.pdf