

## Zkoušení a povolování léčiv

Příslušné národní i mezinárodní instituce povolují používat léčivo v terapii jen když je prokazatelně **účinné a bezpečné**. U **generik**, tj. kopií již zavedených léčiv, se za dostatečný průkaz účinnosti a bezpečnosti považuje **chemická, fyzikální a zejména biologická ekvivalence** s povoleným originálním přípravkem doložená vhodnými zkouškami. U **nových léčiv** je však prokázání účinnosti a bezpečnosti podstatně náročnější.

Zkoušení nových léčiv je velmi náročné finančně, časově i organizačně. Rozhodování, zda k němu přistoupit, je jednoduché, je-li léčivo určeno pro terapii nemoci nebo poruchy, pro níž dosud neexistoval vhodný lék. To je však dnes spíše výjimkou. Častěji se zvažuje, jaké přednosti nové léčivo může mít: zda se jeví jako účinnější než dosud používaná léčiva, nebo zda při stejné účinnosti může mít nižší vedlejší toxické účinky, popř. zda se liší od dosavadních léčiv mechanismem účinku a může je tedy v terapii doplnit nebo nahradit, když se na ně vyvine rezistence.

Pro rozhodování o perspektivě dalšího vývoje léčiva jsou důležité výsledky přináší **preklinických zkoušek**. Zjišťuje se při nich účinnost a bezpečnost látky pomocí vhodně zvolených modelů, které více či méně odpovídají určité situaci nebo stavu u člověka. Zkoušky se provádějí *in vitro* s cílovými biomakromolekulami, buněčnými kulturami a tkáněmi, pak i *in vivo*, na pokusných zvířatech.

Při posuzování výsledků je třeba stále mít na paměti **modelový charakter preklinických zkoušek**. Jejich příznivé výsledky ještě zdaleka nejsou dostatečným důvodem pro zavedení léčiva do terapie, ale pouze podkladem pro další rozhodování o tom, zda je možné a účelné začít léčivo zkoušet na člověku. Na základě výsledků preklinických zkoušek se vypracovává žádost o povolení prvního podání léčiva člověku, která se spolu s výsledky předkládá příslušné autoritativní instituci, kterou je v ČR SÚKL, Státní ústav pro kontrolu léčiv, pro celou Evropu EMEA, European Medicines Evaluation Agency, ve Spojených státech FDA, Food and Drug Administration atd. Jsou-li podklady úplné a výsledky příznivé, posoudí autority žádost kladně a povolí první podání člověku, tedy zahájení klinických zkoušek.

**Klinické zkoušky** (clinical trials, clinical studies) nového léčiva mají obvykle **3 fáze**. V první fázi jde o získání prvních poznatků o účincích na člověka. Nové léčivo je většinou podáváno zdravým dobrovolníkům a studuje se jak na ně působí. Zjišťuje se přitom spíše bezpečnost než účinnost léčiva. Prokáže-li se přitom, že léčivo je relativně bezpečné, takže lze připustit jeho zkoušky u nemocných, následuje fáze II, zkoušky na menších skupinách nemocných pacientů. Jestliže se léčivo osvědčí, následuje většinou fáze III s většími soubory pacientů. Po skončení klinických zkoušek může výrobce podat žádost o registraci, tj. povolení léčiva.

Na základě výsledků klinických zkoušek pak lékové autority hodnotí, zda je léčivo pro terapii skutečně potřebné, zda je přínosem proti dosavadnímu stavu terapie určitého onemocnění a zda jeho podání nemocným nebude znamenat nežádoucí zatížení nebo dokonce ohrožení pacientů nebo některých jejich skupin.

V případě, že výsledky hodnocení jsou příznivé, vydá léková autorita **registrační výměr**, tj. povolení k uvedení léčiva na trh (anglický termín „marketing authorisation“ je v tomto směru výstižnější). Ani tím však posuzování nového léčiva nekončí. Výrobce musí po uvedení léčiva do terapeutické praxe zajistit jeho dlouhodobé „postmarketingové“ sledování (postmarketing surveillance, někdy označované i jako fáze IV klinického zkoušení).

Přitom se na základě hlášení lékařů sleduje účinnost a bezpečnost a hodnotí vzácnější vedlejší účinky. Tyto účinky není obvykle možné odhalit při klinickém zkoušení, protože se projevují jen u některých pacientů, při současném podání s jinými léčivy apod. Při výskytu takových účinků může registrační instituce nařídit doplnění údajů na štítcích a příbalových letáčích o varování, jsou-li tyto účinky velmi závažné, může být léčivo dokonce z trhu staženo.

Klinické zkoušení je nesmírně nákladné. Finanční zajištění zkoušek představuje podstatnou položku v nákladech na výzkum a vývoj nového léčiva.

Náklady na klinické zkoušky činí až stamiliony dolarů. Mohou je proto financovat jen kapitálově velmi silné farmaceutické firmy. Menší firmy a výzkumná pracoviště obvykle vývoj končí základním preklinickým otestováním. Pokud ve vývoji pokračují, pak jen ve spolupráci s velkými firmami, kterým přenechají na léčivo licenci. Velké firmy si takto zajišťují asi čtvrtinu portfolia nových léčiv. Neúspěch klinických zkoušek snižuje cenu akcií firmy. Přesto si nikdo nedovolí výsledky falšovat, protože když dojde ke stažení povoleného léčiva z trhu, může výrobce být ohrožen nejen propadem cen akcií, ale i soudními žalobami o vysoké odškodnění za poškození zdraví. Ty jsou zejména v USA poměrně běžné i v případech, kdy léčivo stáhne z trhu sám výrobce. V posledních letech tak byla postižena např. fa Bayer, která z trhu stáhla cerivastatin (Baycol, Lipopay), pokračují soudy s firmou Merck, která tak učinila o něco později s rofecoxibem (Vioxx).

## Preklinické zkoušky

Cílem preklinických zkoušek je v první řadě **prokázání účinnosti a bezpečnosti nového léčiva**. Zahrnují jak testy *in vitro*, tak *in vivo*, tj. na pokusných zvířatech.

Zkoušení nových potenciálních léčiv na pokusných zvířatech je zdlouhavé, pracné i nákladné (i když méně než zkoušky na člověku). Bylo by proto výhodné, kdyby mohly být zkoušky *in vivo* nahrazeny testy *in vitro*. Někdy to je možné, i když nelze vždy hovořit o naprosté náhradě práce se zvířaty. Tak např. zkoušku na pyrogenitu, která se provádí vstříknutím dávky léčiva do ušního boltce pokusných králíků a pak se zaznamenává jejich tělesná teplota, lze u většiny léčiv nahradit stanovením endotoxinů pomocí „chemických“ LAL-testů. Ty však jsou založeny na koagulaci lyzátů hemolymfy („krve“) odebrané pacifickým krabům. Celá řada testů je založena na zkoumání účinku látek na izolované orgány, izolované buňky v tkáňových kulturách nebo na studiu interakcí potenciálního léčiva s izolovanými cílovými buněčnými strukturami (enzymy, receptory, nukleové kyseliny apod.). Tam, kde nelze testy *in vivo* nahradit, je někdy alespoň možné navrhnout zkoušky tak, aby byl snížen počet pokusných zvířat. Celkem se v Evropě nyní při zkoušení bezpečnosti léčiv, kosmetiky, potravinářských aditiv, konzervačních látek, pesticidů, detergentů a dalších chemických výrobků provádí téměř 11 mil testů na zvířatech za rok. Jako cíl pro nejbližší léta vyhlásila Evropská komise snížení tohoto počtu o 2 miliony testů, aniž by přitom byly sníženy požadavky na bezpečnost. Výzvu EK akceptovalo 6 velkých průmyslových svazů, které podepsaly deklaraci „3Rs“ (Review, Reduce or Replace the use of animals).

Vedle snahy o omezování testů na zvířatech byla pro zkoušky *in vivo* vypracována pravidla, která poskytují záruky, že pokusná zvířata nebudou zbytečně vystavována utrpení.

Některým organizacím pro ochranu zvířat to však nestačí a dožadují se toho, aby bylo testování na zvířatech úplně zakázáno. Aktivisté těchto organizací se mnohdy nespokojují se slovními a písemnými protesty, ale násilím pronikají do zvěřinců toxikologických ústavů, vypouštějí pokusná zvířata na svobodu (kde je stejně čeká v nezvyklých podmínkách jen utrpení a smrt) a dokonce fyzicky napadají personál. Na druhé straně požadují jiné organizace zajištění větší bezpečnosti nových léků, chemikálií apod. rozšířením a prodloužením zkoušek. V poslední době dochází někdy i k tomu, že se aktivisté obou typů organizací dokonce spojují a vystupují proti jakémukoliv pokroku. Vystupovat proti novým léčivům by nebylo populární. Do popředí se tak dostává boj proti vědeckému pokroku v chemii nebo biotechnologii, který často nachází příznivý ohlas v médiích a široké odborně nepoučené veřejnosti.

Při preklinických testech léčiv se zjišťují **farmakodynamické i farmakokinetické vlastnosti** léčiva a zejména jejich **toxicita**. Preklinické testování může začínat s několika látkami, z nichž některé se postupně vyřazují. Pro klinické testování se pak vybere nejperspektivnější z nich.

Preklinické (nazývané také „neklinické“) zkoušky by měly být dostatečně rozsáhlé a zevrubné, aby bylo minimalizováno riziko, že úspěšný kandidát na nové léčivo selže při nákladnějším klinickém zkoušení. Ani náklady na preklinické zkoušky *in vivo* však nejsou nezanedbatelné. Ke zkouškám nelze používat pouze myši nebo laboratorní potkany (často se hovoří o pokusných krysách, to však není správné, protože jde o rod *Rattus norvegicus* = potkan, nikoliv *Rattus rattus* = krysa), ale musí se provádět na několika druzích savců, z čehož alespoň jeden **nesmí být hlodavec**. Rozsah a provedení zkoušek jsou určeny vyhláškami ministerstva zdravotnictví a zemědělství, předpisy registračních orgánů a také předpokládanou indikací. Pokud např. nelze vyloučit, že léčivo bude podáváno těhotným ženám, musí se zjišťovat jeho teratogenita a embryotoxicita. Zkoušky musí být prováděny s přesně specifikovanými chovy zvířat a za přesně definovaných podmínek týkajících se celého průběhu zkoušení od výběru zvířat pro zkoušky, šetrného zacházení, krmení, dávky a způsobu podání léčiva, odběru vzorků apod., až po hodnocení včetně statistického zpracování výsledků. Při jejich provádění musí být respektovány zásady **správné laboratorní praxe** (SLP, GLP) podle vyhlášky č. 504/2000 Sb. Chyby při preklinickém zkoušení mohou vést k problémům při povolování klinických zkoušek. Aby se jim předešlo a zkoušky se nemusely opakovat nebo doplňovat, je účelné jejich rozsah a provedení předem konzultovat s registračními orgány.

Pro další vývoj léčiva, které má zajímavou účinnost, jsou důležité především **toxikologické studie**. Mají prokázat, že látka je natolik bezpečná, že nebude představovat přílišné riziko pro pacienta. Zjistí-li se přílišná toxicita až při klinickém zkoušení nebo dokonce až po uvedení léčiva na trh, pak to znamená velkou finanční ztrátu, ale i ohrožení pacientů. Již v 19. století věděl Claude Bernard, že toxicita látek závisí na jejich dávce. Zkoušky toxicity proto slouží také k **navržení bezpečné dávky léčiva**, která může být pacientům podávána.

Léčivo se při toxikologických studiích podává pokusným zvířatům v dostatečně vysokých dávkách, aby se projevil toxický účinek. Zkoušky se provádí na několika druzích pokusných zvířat, z nichž alespoň jeden druh není hlodavec. Léčivo se podává pokud možná stejným způsobem, jakým má být podáváno klinicky, tj. např. intravenózně. Vedle toxicity účinné látky se musí prokazovat i toxicita pomocných látek, jsou-li použity poprvé. Podléhá-li léčivo významnému rozkladu během skladování, musí být hodnoceny i toxické účinky rozkladných produktů.

## Toxikologické studie zahrnují v první řadě zjišťování **akutní toxicity**.

Při zkouškách akutní toxicity se zjišťuje účinek léčiva podávaného v jedné, popř. několika dávkách během 24 hodin. Zvířata se pozorují nejméně po dobu jednoho týdne, aby byl odhalen případný pozdní toxický účinek. Při klasických testech akutní toxicity byla zjišťována střední letální dávka, LD<sub>50</sub>, tj. dávka, která způsobí úhyn 50% pokusných zvířat. Zkoušená látka se přitom obvykle podávala ve zvyšujících se dávkách skupinám po 10 zvířecích samcích a 10 samicích a zjišťoval se úhyn zvířat, k němuž dojde do 1 týdne. Tento způsob zkoušení znamenal pro mnoho zvířat utrpení, hodnocena byla pouze mortalita a výsledky nebyly vždy převeditelné na vyšší organismy. Jeho účelnost se stala předmětem diskusí mezi farmakology, toxikology i ochránci zvířat a legislativci. Při zjišťování systémové toxicity, tj. toxických vlivů látky na celý organismus, ovšem zatím nelze zkoušky *in vivo* nahradit žádným *in vitro* testem. Klasický způsob zkoušek akutní toxicity se ale dnes provádí již jen výjimečně tam, kde je to vědecky i eticky odůvodnitelné. Nahrazuje se alternativními zkouškami, zejména testem limitním, při němž se počet pokusných zvířat významně snižuje a místo úmrtnosti se hodnotí stav zvířete po podání léčiva. Místo zvyšující dávky se přitom jednorázově podá jedné skupině samců a samic pokusných zvířat limitní dávka léčiva, např. 2 g/kg (látky s hodnotami LD<sub>50</sub> nad 2g/kg nejsou považovány za nebezpečné z toxikologického hlediska). Po skončení pozorování se pokusná zvířata usmrtí a zjišťují se změny na jejich orgánech. Výsledky se vyhodnotí a ukáže-li se, že dávka byla toxická, provedou se další zkoušky se sníženou dávkou.

## Kromě akutní toxicity se zjišťuje **subakutní a chronická toxicita**.

Při subakutních toxikologických studiích se zjišťují nežádoucí účinky látky při několikanásobném podání v dávkách, o nichž se předpokládá, že vyvolají toxický efekt, nikoliv však smrt zvířete. Zkouška trvá 1-6 měsíců. U zvířat se pozorují známky toxického účinku (poruchy pozornosti, koordinace pohybů, podrážděnost a agresivita, únava apod.), kontroluje se jim moč a krev. Po skončení zkoušek se pokusná zvířata zabijí a hledají se známky poškození klíčových tkání a orgánů. Cílem studie je určit bezpečné dávky pro klinické zkoušky. Zkoušky chronické toxicity se provádějí u léčiv, o nichž se předpokládá, že budou po používání po delší dobu. Zkouška trvá 6-12 měsíců. Oba typy studií se musí provádět nejméně na dvou druzích zvířat, z nichž alespoň jedno nesmí být hlodavec.

Do kategorie toxikologických studií dále patří zkoušky **mutagenity a genotoxicity**, tj. schopnosti vyvolávat mutace DNA a trvale narušovat genetický materiál, **kancerogenity**, schopnosti vyvolávat nádorové bujení, **reprodukční toxicity**, působení látky na reprodukční orgány, tvorbu vajíček a spermií, **teratogenity a embryotoxicity**, schopnosti vyvolávat poškození plodu. Dále se studují i **specifické toxické účinky látky na hlavní tělesné orgány**: vliv na kardiovaskulární systém, centrální nervový systém, gastrointestinální trakt, játra, ledviny, močové cesty apod.

Zkoušky **kancerogenity** se musí provádět u všech látek, které mají být dlouhodobě podávány a také u látek, u nichž lze na základě chemické struktury předpokládat, že by mohly být poškozovat DNA (obsahují alkylující skupiny, mohou vytvářet volné radikály apod.). Provádějí se na dvou druzích zvířat a trvají zpravidla 2 roky (ekvivalent průměrné doby života u člověka). Dávky jsou pod hranicí toxicity, aby zvířata během zkoušení neuhynula. Pak se zvířata zabijí a zkoumá se, zda se na jejich orgánech neobjevily nádory. Pro srovnání se může podávat skupině zvířat některá z látek s prokázaným kancerogenním účinkem. Některé mutagenní nebo genotoxické látky mohou však poškozovat DNA, aniž by docházelo ke vzniku pozorovatelných nádorů. **Mutagenita** se zjišťuje *in vitro* tzv. Amesovým testem. Při něm se používá mutovaný kmen bakterií *Salmonella typhimurium*, který neumí biosyntetizovat aminokyselinu histidin. Nemůže proto růst na bakteriologických půdách, které histidin neobsahují. Přidá-li se k bakteriím mutagenní látka, dochází ke zpětné mutaci genu pro enzym podílející se na biosyntéze histidinu a bakterie začínají růst. Mutagenní potenciál se vyjadřuje jako počet „revertantů“ (počet kolonií bakterií, které narostou za 48 hodin při 37°C na Petriho misce s živným agarem neobsahujícím histidin) na 1 µg látky. Ke zkoušené látce se mohou přidávat preparáty z jaterních buněk obsahující metabolizující enzymy, přitom se zjistí, jak jsou mutagenní hlavní metabolity látky. **Genotoxicita** se nyní zjišťuje rovněž *in vitro* zkoumáním chromosomálních aberací (poškození chromosomů), k nimž dochází v kulturách buněk z vaječníků čínských křečků. Zkoušky **reprodukční toxicity, embryotoxicity** a **teratogenity** se zatím bez pokusných zvířat neobejdou. Nejprve se na samcích a samicích laboratorních potkanů zkoumá, jestli látka negativně neovlivní vznik spermií a vajíček. Pak pokračují testy na březích samicích dvou zvířecích druhů. Při nich se zjišťuje, zda látka nevyvolává deformace embrya nebo jinak embryo nepoškozuje, popř. nezpůsobí dokonce úhyn embrya. Nakonec se zkoumá, zda látka podávaná matce neovlivňuje průběh březosti, porod a růst narozených mláďat během doby kojení. Při zkouškách **organové toxicity** se zjišťuje, zda látka nezpůsobí dočasné nebo trvalé poškození kardiovaskulárního systému, centrálního i vegetativního nervového systému, funkce ledvin, dýchání, krevetvorby a srážlivosti krve, gastrointestinálního traktu apod. Většina zkoušek organové toxicity se stále musí provádět na pokusných zvířatech, některé z nich se však daří nahrazovat testy *in vitro*. Např. zkouškami inhibice draslíkového kanálu hERG lze zjistit, zda léčivo nezpůsobí srdeční arytmií. Přitom lze během 5-6 hodin otestovat 480 látek. Předtím bylo možné odhalit arytmií až při klinickém zkoušení. Požadavky na specifické testy toxicity jsou v současné době mnohem náročnější. Rozsah zkoušení přitom roste i přes snahu maximálně šetřit laboratorní zvířata. Důvodem je minimalizace rizika tragicky končících projevů nežádoucích vedlejších účinků některých léčiv po jejich uvedení na trh. V minulosti byly zjištěny nebezpečné vedlejší účinky pro určité skupiny pacientů u thalidomidu, benoxapofenu, flekainidu a enkainidu, zcela nedávno u cerivastatinu a rofecoxibu.

Vedle toxikologických studií zaměřených na bezpečnost léčiva se při preklinických zkouškách *in vitro* i *in vivo* získávají modelová farmakologická data o vazbě léčiva na cílové struktury, účinnosti a specifčnosti účinku, absorpci, distribuci, metabolismu a exkreci hodnoceného léčiva. Toxikologické nálezy i další výsledky preklinického zkoušení a jejich zhodnocení jsou důležitou součástí žádosti o první podání léčiva člověku. Měl by z nich vyplynout postup při následných klinických zkouškách, tj. **zpřesněný návrh indikace**, která bude klinicky ověřována, **návrh způsobu podání** (např. jednorázová injekce nebo infuze, tableta nebo tobolka apod.) a konečně i **návrh základní dávky**.

## Klinické zkoušení

Klinické zkoušení léčiv se provádí podle zásad **správné klinické praxe**. Postup a podmínky zkoušení jsou předepsány zákonnými předpisy a vyhláškami, v ČR vyhláškou č. 472/2000 Sb. Ta vycházela ze starého zákona o léčivech č. 79/1997 Sb., po přijetí nového zákona o léčivech na konci roku 2007 (zákon č. 378/2007 Sb.) lze očekávat její novelizaci. Klinické zkoušení léčiva se povoluje na základě žádosti zadavatele („sponzora“) o povolení podání léčiva člověku.

Žádost označovaná v zahraničí zkratkou IND (Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug) má předepsanou strukturu. Obsahuje název léčiva, informaci o jeho složení, zdrojích a způsobu výroby a „souhrn informací pro zkoušejícího“. Ten shrnuje výsledky preklinických zkoušek s přehledem potenciálních rizik i přínosů. Dále je v něm zdůvodněný návrh způsobu podání, velikost dávky, dávkovací schema a dobu podávání, jakož i jména, pracoviště a kvalifikace zkoušejících, plán a typ zkoušení, způsoby hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiva, charakteristiku pacientů, na nichž bude klinické hodnocení prováděno a protokoly pro zevrubné vyšetření pacientů zaměřené zejména na zjištění nežádoucích vedlejších účinků, způsob monitorování zkoušek, zaznamenávání a uchovávání dat, popř. publikování výsledků, popis statistických metod, které budou k hodnocení použity a jména a pracoviště, kde se budou provádět laboratorní zkoušky a analýzy. Pro studium farmakokinetiky musí být předem vypracovány a při preklinickém zkoušení ověřeny metody analytického stanovení léčiva v biologických materiálech. V žádosti musí být rovněž uvedeny informace o finančním zajištění studie a dokumenty stvrzující „informovaný souhlas“ dobrovolníků nebo pacientů (u nezletilých nebo nesvéprávných pacientů jejich zákonných zástupců) se zařazením do studie a o pojištění účastníků zkoušek.

Na základě tzv. Helsinské deklarace je součástí hodnocení žádosti o povolení zkoušek nového léčiva na člověku také posouzení **etických otázek souvisejících s podáním léčiva**.

Helsinská deklarace byla přijata na 18. světovém lékařském shromáždění v r. 1964 v Helsinkách a od té doby několikrát doplněna. Je souhrnem doporučení týkajících se biomedicínského výzkumu na člověku. Podle deklarace musí předem posoudit **etická komise**, zda předpokládané riziko pro zúčastněné dobrovolníky nebo pacienty nepřevyší předpokládaný přínos a zda jsou dostatečným způsobem zajištěna práva a bezpečnost subjektů účastnících se hodnocení léčiva. Zvláštní pozornost je přitom věnována zkouškám, jichž se účastní dětští pacienti. Stanovisko etické komise je klíčové, bez souhlasu etické komise nemůže být klinické zkoušení zahájeno. Etická komise je ustavena pro zařízení, kde se zkoušení bude provádět, zkouší-li se léčivo na více pracovištích ustavuje Ministerstvo zdravotnictví etickou komisí pro multicentrické hodnocení. Komise bývá pětičlenná, má být nezávislá na sponzorovi, zkoušejících lékařích i na vedení zkušebního zařízení, jeden ze členů má mít laické povolání. Povolněním zkoušek její činnost nekončí. Komise vykonává dohled nad zkouškami a může případně rozhodnout o jejich dočasném pozastavení nebo dokonce ukončení.

Žádost doloženou stanoviskem etické komise posuzuje příslušný kompetentní orgán. V ČR to je podle nového zákona Státní ústav pro kontrolu léčiv, který zkoušení může povolit nebo zamítnout.

Příprava klinických zkoušek a vypracování žádosti o jejich povolení vyžaduje spolupráci lékařů, farmakologů, chemiků i dalších odborníků. Při plánování zkoušek musí být brána v úvahu přirozená variabilita pacientů, rozdíly v průběhu jejich onemocnění, přítomnost různých rizikových faktorů (jiné paralelní onemocnění, těhotenství, věk apod.), možnost nežádoucích interakcí s jinými léčivy nebo složkami potravin a také postoj pacienta a/nebo lékaře k novému léčivu.

Pacienti, kteří se přihlásili ke zkouškám, si často od nového léčiva slibují příznivý výsledek. To zvyšuje pravděpodobnost, že se takový příznivý výsledek projeví i v případě, že léčivo předpokládaný účinek nemá. Při zkoušení jsou pacienti nebo dobrovolníci dotazováni na různé projevy vedlejších účinků, např. nevolnost, svědění, návaly horka, poruchy spánku apod. To může naopak vést k tomu, že tyto (méně závažné) vedlejší účinky jsou zveličovány nebo oznamovány v případech, kdy byly způsobeny jinými faktory. Aby se podobnému zkreslení výsledků klinického zkoušení léčiva předešlo, musí být k dispozici možnost srovnání. Tuto možnost zajišťuje podání **placeba**, neúčinného neškodného přípravku, který má stejný vzhled, jako zkoušené léčivo. Zkouší-li se nový lék na závažná onemocnění, která vyžadují trvalou léčbu a při podání placebo by se proto mohl zdravotní stav pacientů zhoršit, srovnává se jeho účinnost s **dosavadním nejlepším nebo standardně používaným lékem**.

Ukazuje se, že až u 20-40% pacientů vyvolává neúčinná látka **léčebný placebový efekt** nebo naopak **placebovou toxicitu**. Pacienti se proto při klinickém zkoušení rozdělují do skupin, z nichž jedna dostává zkoušené léčivo a druhá placebo nebo známý lék. Výsledky se pak porovnají. Pacient neví do které skupiny je zařazen, proto se říká, že klinická studie je (**jednoduše**) „**zaslepená**“. Kromě očekávání pacienta může výsledek klinické studie ovlivnit i ošetrující lékař preferováním některých pacientů, popř. určitým zkreslením výsledků. Aby se tak nestalo, nemusí být ani on o zařazení pacientů do skupin informován. V tomto případě jde o „**dvojitě zaslepenou studii**“ a klíč k výsledkům má až třetí osoba. Někdy se podávání účinných látek a placebo v určitých intervalech střídá, přitom se hovoří o „**zkřížené studii**“. Pacienti jsou do skupin zařazováni zcela náhodně (**randomizovaná studie**), případně mohou být předem rozříděni do skupin podle věku, pohlaví, stadia onemocnění apod., a teprve v těchto skupinách se pak provádí náhodný výběr. Zkoušení může být prováděno na jednom medicinském pracovišti, časté je však provádění zkoušek na více pracovištích (**multicentrická studie**), někdy dokonce ve více zemích. Během zkoušení jsou pacienti nebo dobrovolníci pod neustálým lékařským dohledem a podrobují se různým vyšetřením, aby se včas zjistily případné nežádoucí účinky. Zjistí-li přitom zkoušející, že se závažné nežádoucí účinky projeví, musí to neprodleně ohlásit zadavateli studie i etické komisi. Ta může odvolat svůj souhlas s dalším zkoušením léku, který se jeví jako nebezpečný nebo může zkoušení pozastavit do doby, než se objasní některé okolnosti (např. důvody zhoršení zdravotního stavu se zkoušeným léčivem nesouvisející). Pokud to neučiní sám zadavatel, SÚKL na základě stanoviska etické komise klinické zkoušení zastaví nebo přeruší.

Po skončení každé fáze klinického hodnocení je zadavatel povinen vypracovat souhrnnou zprávu s vyhodnocením získaných údajů. Obsah zprávy s podrobným hodnocením výsledků je určen zákonnými předpisy. Zpráva je nejdůležitější součástí žádosti o povolení další fáze klinického zkoušení nebo žádosti o registraci léčiva.

Žádost o povolení další fáze klinického zkoušení musí dále obsahovat podobné údaje, jako žádost o první podání léčiva člověku, zejména pak plán zkoušek, údaje o pacientech a dokumenty potvrzující jejich informovaný souhlas se zařazením do zkoušek a opět vyjádření etické komise.

**Klinické zkoušky fáze I** jsou zaměřeny spíše na bezpečnost nového léčiva než na jeho účinnost. Cílem je zjistit případné rozdíly mezi odezvou organismu u člověka ve srovnání s výsledky zkoušek na pokusných zvířatech.

Zkoušky fáze I se obvykle provádějí s menším souborem zdravých dobrovolníků. V případech, kdy je léčivo potenciálně velmi toxické, ale tato nevýhoda je vyvážena možností léčení život ohrožujících onemocnění (např. rakovina nebo AIDS), se zkoušky provádějí u pacientů dobrovolníků. Někdy přitom jde o pacienty v terminálním stadiu onemocnění, u nichž dosavadní způsoby terapie selhaly. To bývá předmětem kritiky. Z etických důvodů by však nebylo ospravedlnitelné, kdyby se zkoušení účastnili pacienti, kteří mají naději na vyléčení dosavadními způsoby terapie. Nejsou-li při zkoušce zjišťovány lékové a jiné interakce, nemají dobrovolníci během zkoušek používat jiná léčiva, kouřit nebo pít nápoje obsahující kofein a alkohol.

Zkoušky fáze I obvykle zahajují studiem zvyšování dávky (dose escalation study).

Klinické studie fáze I provádí vyškolený farmakolog na specializovaném pracovišti. Studie může být otevřená, kdy lékaři i dobrovolníci nebo pacienti vědí, co je jim podáváno. Dobrovolníkům nebo pacientům je nejprve podána malá dávka léčiva, která je určena podle výsledků preklinických pokusů. Např., byla-li u pokusných zvířat nalezena nejvyšší tolerovaná dávka léčiva (která nevyvolává toxické vedlejší účinky) 50 mg/kg, pak u dobrovolníků zahajuje zkoušení s dávkou 5 mg/kg. Tato dávka je podána 6-12 subjektům, pro srovnání může být 2-4 subjektům podáno placebo. Jakmile se zjistí, že dávka je bezpečná, podané množství léčiva se o zvyšuje (obvykle podle schématu 1 – 2 – 2,6 – 3,1 – 3,5 – 3,8 – 4,1 atd.) až do doby, kdy se poprvé projeví mírné nežádoucí vedlejší účinky. Tato podaná dávka se pak považuje za maximální tolerovanou dávku. Při dalších zkouškách se pak léčivo podává v menších dávkách. Při zkoušení perorálních léčiv, kdy je zvyšována dávka, se léčivo obvykle nejprve podává v práškové formě v kapslích. Pokud se v další fázi má léčivo podávat v jiné formě (např. tabletách), je třeba provést studii bioekvivalence obou lékových forem. Ve fázi I se kromě zvyšování dávky provádí i studium farmakokinetických parametrů. Pacientům je během zkoušení odebrána krev a moč pro analytické stanovení hladiny léčiva a jeho metabolitů. K usnadnění studia farmakokinetiky může být dobrovolníkům podáváno léčivo izotopicky značené. Ve fázi I se dále studují interakce léčiva s potravinami (cílem je zjistit, zda léčivo má být podáno před nebo po jídle), účinek léčiva na některé speciální skupiny zkoumaných subjektů (skupiny podle pohlaví, stáří apod.).

Fáze I trvá asi 1 rok, účastní se jí několik desítek dobrovolníků a náklady se pohybují mezi 2,5-4 mil. \$.

Pokud se při zkouškách fáze I zjistí výskyt závažných vedlejších účinků, je zkoušení zastaveno. Na počátku roku 2006 tak byly zastaveny zkoušky fáze I prováděné s monoklonální protilátkou TGN1412 vyvinutou německou firmou TeGenero, které mohly skončit tragicky. Všech 6 dobrovolníků, kterým byla protilátka podána, velmi rychle a vážně onemocnělo. Nakonec se všichni postižení zotavili, rekonvalescence však byla v některých případech zdouhavá.

Událost vyvolala vážné diskuse o bezpečnosti klinických zkoušek. Lékové autority, jako je Evropská agentura pro hodnocení léčiv EMEA nebo americká FDA, proto připravují zpřísnění předpisů pro provádění klinických zkoušek vysoce rizikových léčiv.

Za vysoce riziková léčiva jsou nyní považovány „humanizované“ protilátky. Jsou to původně zvířecí (myši) protilátky, které byly metodami genového inženýrství upraveny tak, aby nevyvolávaly v lidském organismu nežádoucí imunitní odezvu. To mohlo být příčinou toho, proč protilátka, která se při preklinických zkouškách na zvířatech jevila jako zcela bezpečná, vyvolala prudkou reakci u člověka. Předtím ovšem úspěšně proběhla řada klinických zkoušek humanizovaných protilátek, při nichž podobná prudká reakce organismu pozorována nikdy nebyla. Zkouška proto byla bez problémů povolena. Na základě zjištěných problémů byla navržena nová opatření směřující k zajištění větší bezpečnosti zkoušek fáze I u podobných typů léčiv. Např. EMEA předložila k diskusi návrh 28 opatření, jakými jsou změny schématu zvyšování dávek („mikrodávkování“), používání geneticky pozměněných hlodavců, rozšíření zkoušek na primátech, popř. nahrazení dobrovolníků nemocnými pacienty apod., některá navržená opatření se však setkala se značným nesouhlasem.

Jsou-li výsledky příznivé, povolí příslušná autorita **fázi II klinického zkoušení**.

Fáze II se provádí u pacientů trpících chorobou, k jejíž léčbě je léčivo určeno. Zkoušek se účastní několik desítek až stovek pacientů dobrovolníků. Zatímco cílem fáze I bylo prokázat v první řadě bezpečnost léčiva, fáze II je orientována především na prokázání jeho terapeutické hodnoty, bezpečnost však není opomíjena. Pacienti jsou pravidelně vyšetřováni a kontrolováni. Jakékoliv vedlejší účinky jsou zaznamenávány, aby mohlo být správně porovnáno riziko a přínosy léčiva (risk-benefit ratio). Pro hodnocení přínosů se v plánu studie vytýčí parametry, jichž má být dosaženo. Je výhodné, jsou-li to parametry kvantitativní povahy, které lze objektivně změřit (např. střední doba přežití pacientů, změny velikosti nádoru u onkologických onemocnění, změna počtu krvinek, aktivita jaterních enzymů nebo jiný biochemický ukazatel, množství virových částic nebo jiných patogenních mikroorganismů z tkání apod.). Někdy je však třeba účinnost posuzovat na základě subjektivních pocitů pacientů (např. zmírnění pocitu bolesti, úzkosti apod.). V takových případech pacienti pravidelně vyplňují dotazníky, které jsou sestaveny tak, aby účinnost terapie co nejlépe postihly. Současně s posuzováním účinků jsou zjišťovány farmakokinetické parametry, protože ty se u nemocných mohou odlišovat od parametrů zdravých dobrovolníků. Větší rozdíly lze očekávat zejména u látek určených k léčbě onemocnění žaludku, střev, jater a ledvin. Fáze II se někdy dělí na počáteční „pilotní“ studii (fáze IIa), které se účastní omezený soubor pacientů (10-20) a která může být jednoduše zaslepená. Pozdější studie fáze IIb pak pokračuje u většího počtu pacientů jen v případě příznivých výsledků pilotní studie. Studie fáze II se provádějí na specializovaných klinických pracovištích. Někdy může být ve fázi II zkoušeno podání různých dávek léčiva, popř. různé režimy terapie, pacienti jsou přitom rozděleni do několika skupin. Cílem je zjistit, jaký způsob léčby bude nejvhodnější. Zkoušky fáze II trvají obvykle asi 2 roky a náklady mohou přesáhnout 10 mil. \$.

Po prvních dvou fázích klinických zkoušek musí farmaceutické firmy na základě důkladného posouzení rizik a přínosů rozhodnout, zda požádat o povolení **klinických zkoušek fáze III**.

Rozhodování není snadné – předchozí zkoušky byly nákladné, ovšem náklady na zkoušky fáze III většinou značně převyšují všechny dosavadní náklady. Správně naplánovat, zorganizovat, monitorovat a řídit klinické zkoušky fáze III není snadné. Zkoušek se někdy účastní i několik tisícovek pacientů. Zkoušky bývají multicentrické, zkušební pracoviště jsou často v několika různých zemích, protože se tak lépe prokazují přínosy léku pro nejširší populaci. V poslední dekádě se staly vyhledávaným místem pro klinické zkoušky nových léčiv země střední a východní Evropy. Nedávné srovnání počtu neshod se zásadami správné klinické praxe zjištěných auditory americké FDA ukázalo, že kvalita zkoušek v bývalých zemích východního bloku je dokonce vyšší než v západoevropských zemích, náklady na zkoušení přitom jsou podstatně nižší. Nyní se však do popředí zájmu dostávají Čína, Indie, Brazílie a další východoasijské nebo jihoamerické země, kde ceny zkoušek jsou ještě menší a přitom je v nich více pacientů. Přes tyto výhody zaujala ČR v pořadí atraktivnosti míst pro klinické zkoušení nových léků přední místo za vyjmenovanými zeměmi a za USA s nejlepší infrastrukturou.

Způsob provedení zkoušek fáze III se má pokud možná co nejvíce blížit podmínkám praktického využití léčiva. Počet zkoušených dávek léčiva a léčebných režimů je proti zkouškám fáze II zúžen. Zkoušky jsou dvojitě zaslepené. Výsledky získané na různých místech mají být podobné. Jak správně naplánování fáze III zkoušek, tak i zpracování a zhodnocení výsledků je velmi obtížným úkolem. Podobně jako u fáze II mohou být i klinické zkoušky fáze III rozděleny do dvou dílčích fází IIIa a IIIb. Pro zkoušení mohou být vyčleněny některé speciální skupiny pacientů – podle stáří, stadia nemoci apod.

Starší organismus léčivo pomaleji odbourává a vylučuje z těla. U starých pacientů je snížena hladina plasmatických bílkovin, což také vede ke zvýšení koncentrace léčiva v krvi. K tomu se připojuje současný výskyt více onemocnění (polymorbidita), která jsou léčena jinými léky, což pak vede k lékovým interakcím. Rizikem je i nedostatečná compliance, nedodržování předepsaného léčebného režimu – zapomenuté nebo naopak opakované požití léčiva, které může vést k předávkování. Starým pacientům, ale i dětem nebo těhotným je proto často třeba upravit režim terapie a dávkování léčiva snížit.

Fáze III obvykle trvá nejméně 3 roky. Léčiva určená pro dlouhotrvající léčbu mají přitom být podávána nejméně 1 – 1,5 roku, určitou další dobu musí být pacienti monitorováni i po skončení zkoušek.

V posledních letech musely být některé léky staženy z trhu pro závažné vedlejší účinky, které byly zjištěny až po zavedení léčiva do praxe. V médiích se pak objevily úvahy o tom, že doba a rozsah klinického zkoušení nových léků nedostačují k tomu, aby bezpečnost nových léčiv byla řádně posouzena. Před několika lety po protestních manifestacích pacientů s AIDS na sklonku 80. let minulého století kritizovala však média lékové agentury naopak za to, že postupy zkoušení a schvalování nových léků jsou příliš zdlouhavé. Současné průměrné doby klinického zkoušení a následného schvalování nových léčiv proto představují určitý kompromis mezi snahou získat co nejkvalitnější údaje a přitom zavádění nových léků zbytečně neprodlužovat.

Výsledky klinických zkoušek fáze III představují nejdůležitější dokument, který je přikládán k žádosti o registraci nového léčiva, tj. o povolení k jeho uvedení na trh. Žádost důkladně prozkoumávají příslušné lékové autority (v ČR SÚKL), které pak rozhodnou, zda léčivo splňuje požadovaná kritéria a může tedy být povoleno pro široké využití. Registrace je důležitým mezníkem vývoje léčiva, neznamená však, že končí sledování jeho účinnosti a bezpečnosti. To pokračuje „**postmarketingovým sledováním**“ neboli **farmakovigilancí** (někdy označovaným jako fáze IV klinického zkoušení)

Léčivo je nejprve povoleno pro kontrolovanou preskripci, tj. výsledky dosažené při jeho předepisování jsou pečlivě sledovány. Cílem tohoto je doplnění výsledků předchozích klinických studií o posouzení rizik, které přináší široká preskripce léčiva u běžné populace tvořené nejrůznějšími skupinami pacientů, kteří mohou současně užívat řadu dalších léků. Dále je třeba brát v úvahu i to, že některé jevy, jako je rezistence nebo přecitlivělost na léčivo, se mohou vyvíjet jen pozvolna. Projeví se tedy až po dlouhotrvajícím podávání přípravku, tedy době, která může značně přesahovat dobu zkoušení. Proto je nezbytné léčivo po uvedení na trh nejen sledovat, ale také na zjištěné vedlejší účinky pružně reagovat. Předepsaná doba postmarketingového sledování je nejméně 5 let. Za zákonů statistiky vyplývá, že ani všechny závažné vedlejší účinky léčiva nemusí být odhaleny ani při jeho rozsáhlém zkoušení u tisíců pacientů z různých skupin. Jestliže se vzácnější anomálie vyskytne pouze u jednoho pacienta ze sta, pak k tomu, aby byla spolehlivě zjištěna, musí být testování provedeno na souboru nejméně 1.800 pacientů. Statistická pravděpodobnost, že příslušný jev zachycen nebude, přitom činí 20%, pravděpodobnost falešně zjištěného výskytu 5%. K odhalení ještě desetkrát vzácnějšího jevu by bylo provádět zkoušky u 18.000 pacientů atd., což by klinické už zkoušení značně komplikovalo a dále prodražovalo. Pro srovnání lze uvést, že pravděpodobnost výskytu vrozené srdeční vady činí asi 1:100, rozštěpu patra 1:700 a infarktu myokardu v souboru žen nekuřáček ve věku 30-40 let je 1:25.000.

Zjistí-li se dodatečně další nežádoucí vedlejší účinky, musí výrobce aktualizovat souhrny charakteristik produktu (SPC), doplnit informace o léčivu v příbalových letáčích a případně doplnit štítky na balení léčiva o varování před možnými riziky. V závažných případech musí dokonce přistoupit ke krajnímu opatření – stažení léčiva z trhu.

Firma Bayer stáhla v r. 2001 cerivastatin z trhu poté, co v USA zemřelo 31 pacientů, protože se u nich projevila rhabdomyoza – destrukce kosterního svalstva. Několik desítek dalších pacientů sice nezemřelo, ale mělo poškozené zdraví. Cerivastatinem bylo v USA léčeno na 700.000 pacientů, rhabdomyoza se projevila řádově u 0,01% z nich. V r. 2004 stáhla firma Merck & Co. z trhu rofecoxib (Vioxx), opět z důvodů výskytu závažných vedlejších účinků ovlivňujících činnost srdce. Celosvětové prodeje Vioxxu přitom dosahovaly 2,5 mld \$, jen v ČR byl předepisován asi 5 tis. pacientů. Stažení přípravku z trhu bylo pro firmu Merck velice bolestivým opatřením. Kdyby však firmy Bayer nebo Merck své přípravky z trhu samy nestáhly, mohly by mít ztráty ještě vyšší. Např. v r. 1997 byla firma Wyeth nucena nejen stáhnout svůj přípravek Fen-Phen potlačující chuť k jídlu, ale ještě vyplatit pacientům na odškodném 13 mld. \$.

Po nedávném stažení některých léčiv z trhu, se otázka postmarketingového sledování dostává do popředí zájmu nejen institucí provádějících registraci léků, ale i veřejnosti a politiků. Lze proto očekávat, že požadavky na zkoušení, ale zejména pak na postmarketingové sledování nově schválených léčiv budou přesněji definovány, rozšířeny a zpřísněny.

Platí to zejména o skupiny nových léků, u nichž se projevily závažné vedlejší účinky. Po stažení cerivastatinu se zkoumalo, zda jiné statiny nemají podobné účinky. To se však neprokázalo a k žádným dalším omezením u této skupiny léčiv nedošlo, jen se zvýšily prodeje konkurentů cerivastatinu (na tom vydělala zejména firma Pfizer se svým Lipitorem – atorvastatinem, který je nyní nejprodávanějším léčivem s tržbami přes 6 mld. \$ ročně). V případě inhibitorů cyklooxygenasy, coxibů, je však situace jiná. I když (podobně jako po aféře s cerivastatinem) firma Pfizer přispěchala s prohlášením, že dlouhodobé klinické zkoušky jejich dvou coxibů (celecoxib – Celebrex a valdecoxib – Bextra) prokázaly, že tyto přípravky nezvyšují riziko kardiovaskulárních příhod, po pečlivém prověřování výsledků požádaly v srpnu 2005 americká FDA a evropská EMEA firmu, aby přípravek Bextra stáhla z trhu. Celebrex zatím na trhu zůstal, příbalový leták však musel být doplněn o varování před zvýšeným rizikem, které lék může pro některé pacienty představovat.

Vedlejší účinky léčiv bývají nejčastější příčinou medicinských chyb.

**Iatrogenese** (z řeckého *iatros* = lékař, léčitel) bývá ve vyspělých státech na čelních místě mezi důvody druhotných onemocnění pacientů, které dokonce mohou zapříčinit jejich úmrtí (např. v USA byly podle různých odhadů v roce 2000 důsledky léčby příčinou 225-284 tisíc úmrtí pacientů). Asi třetina těchto úmrtí byla přitom způsobena nosokomiálními infekcemi (nákazami v nemocnici), avšak nejvíce (40-45%) zapříčinily nežádoucí účinky léčiv. Chyby v medikamentózní léčbě nejsou úmyslné. Jak bylo uvedeno výše, v řadě případů se vedlejší účinky léčiva zjistí až po jeho uvedení na trh, takže lékař o možných vedlejších účincích nemusí být předem informován. Jindy může jít o alergii na určitý lék nebo rezistenci patogenních mikroorganismů na určité antibiotikum, které se zjistí až po podání. Velmi častou příčinou iatrogeních problémů jsou lékové interakce. Důvodem přitom není jen to, že lékař o nežádoucích interakcích předepisovaných léčiv neví, ale i to, že pacient neinformuje svého praktického lékaře o lécích, které mu předepisuje specialista a naopak. Lékové interakce mohou způsobit i rostlinné přípravky nebo potravinové doplňky, které si pacient sám kupuje, aniž by jejich používání konzultoval s lékařem (známé jsou např. případy lékových závažných problémů způsobených interakcemi léčiv s látkami obsaženými v odvarech třezalky). Ošetřující lékař by si však měl být vědom možností projevů vedlejších účinků a/nebo lékových interakcí a po podání léků pacientův zdravotní stav sledovat. Jinak mu hrozí i soudní obžaloby. Na ty se (zejména v USA) specializují někteří právníci, o nichž se tvrdí, že informace o vedlejších účincích léčiv studují pečlivěji než lékaři. Ti ovšem „nebezpečnost“ léčiva často přehánějí, aby vysoudili vysoké odškodnění i v případech, kdy zdravotní problémy nebyly způsobeny vedlejšími účinky léku, ale měly jiné příčiny.

Po uvedení léčiva na trh může pokračovat další klinické zkoušení. Děje se tak v případech, kdy výrobce chce **rozšířit indikaci léčiva**, tj. požádat o schválení jeho použití pro léčbu dalšího onemocnění.

Např. u nádorových onemocnění musí být léčivo schváleno zvlášť pro léčbu každého z hlavních typů nádorů nebo i stadia nádorového onemocnění. Paklitaxel tak např. byl na základě prvních klinických zkoušek nejprve schválen pro léčbu nádorů vaječníků, po dalších zkouškách pro léčbu nádorů prsu, pak plic atd. Oddělené schvalování léčiva pro různé indikace se přitom netýká pouze cytostatik. Tak např. nové analgetikum se může nejprve zkoušet pro potlačení bolesti způsobené reumatoidní artritidou, pak třeba bolestí páteře atd.

Výběr indikací a taktiky zkoušení a podávání žádostí o registraci se obvykle provádí po skončení fáze I. Samostatně se zkouší a schvaluje použití léčiva v monoterapii, tj. při samostatném podání pouze jediného přípravku a při kombinované terapii, kdy se používá současně nebo v krátkém sledu postupně více léků. Časté je zkoušení (a následné schvalování) nových léčiv nejprve jako tzv. léku **druhé volby**. V tomto případě se léčivo nasadí až se po podávání dosavadních léků nedostaví požadovaný výsledek.

Tento způsob zkoušení a registrování má tu výhodu, že se snáze dosáhne požadovaných cílů terapie a tím i rychlejšího uvedení léčiva na trh. Léky druhé volby se sice používají v menším rozsahu, ale zařazení léčiva do této kategorie má výhodu v tom, že lze postupně získat podklady pro rozhodování o jeho dalším osudu. Když se lék jako přípravek druhé volby osvědčí, začne se zkoušet i u terapeuticky „naivních“ pacientů (tj. pacientů předtím nijak neléčených). Na základě těchto zkoušek je pak možné požádat o rozšíření registrace přípravku i jako léku první volby, který může být nasazen u všech pacientů, bez ohledu na to, zda již byli léčeni jiným přípravkem nebo ne. Zkouší-li se přípravek hned jako lék první volby, nemusí být prokázáno statisticky významné zlepšení proti dosavadní terapii. Přitom hrozí, že přípravek nebude vůbec schválen (tedy ani jako lék druhé volby) a náklady na jeho výzkum a vývoj se ani částečně nevrátí.

Zvláštní případy z hlediska organizace klinických zkoušek a schvalování nového léčiva představují tzv. léky „sirotci“ (orphan drugs), tj. léčiva určená **k terapii vzácných onemocnění**. Jde o onemocnění postihující v USA méně než 200 tis., v EU 185 tis. obyvatel (tj. asi 0,1% populace). U těchto onemocnění často ani nelze získat dostatečně velký počet pacientů pro řádné klinické odzkoušení nových léků. Aby byla zajištěna léčebná péče i pro pacienty postižené vzácným onemocněním, přistupují kompetentní orgány ke schvalování nových léčiv pro jejich onemocnění jinak než k ostatním léčivům.

Nová léčiva pro vzácná onemocnění mohou být povolena pro kontrolované používání již po skončení pilotních zkoušek fáze II. Tržby za tato léčiva bývají malé a jejich výroba by se za normálních okolností nevyplácela. Aby přesto nevymizela z trhu, je jejich vývoj finančně i marketingově podporován. V USA si např. mohou výrobci požádat o granty na klinické zkoušení „sirotků“ nebo si mohou z daní odečíst polovinu nákladů na klinické zkoušky, a to i při jejich neúspěchu. Kromě toho první výrobce takového léčiva získá v USA na dobu 7 let a v Evropě dokonce na 10 let monopolní postavení na trhu, i když léčivo není patentově chráněno.



## Povolování (registrace) nových léčiv

Registrace léčivého přípravku je proces, při němž kompetentní orgány posuzují na základě dodané dokumentace účinnost, bezpečnost a kvalitu přípravku. Je-li výsledek posouzení příznivý, vydá kompetentní státní instituce (v ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv) **registrační výměr**, tj. povolí uvedení léčivého přípravku na trh (anglický termín marketing authorisation je v tomto směru výstižnější).

Postup při registracích je předepsán zákonnými předpisy, v ČR zákonem o léčivech č. 378/2007 Sb. Při registračním řízení se prověřuje, zda podmínky výroby léčiva poskytují dostatečnou záruku, že lék dodávaný do distribuční sítě bude vyráběn definovaným postupem za předepsaných standardních podmínek a že jeho kvalita bude hodnocena vhodnými a spolehlivými postupy. Dále se na základě ověřitelných studií hodnotí, zda lék bude v deklarovaných indikacích, způsobu podání a dávkování přinášet definovaným skupinám pacientů terapeutický prospěch, který dostatečnou měrou převáží nad riziky, která jsou s podáváním léku spojena. Za rizika jsou považovány nejen při klinických pokusech odhalené nežádoucí vedlejší účinky, ale i závažná preklinická zjištění (např. o mutagenitě nebo kancerogenitě látky). Současně se hodnotí, zda informace podávané o léčivém přípravku pacientům a lékařům jsou dostatečné, výstižné a podložené výsledky klinického zkoušení.

Rozsah a obsah dokumentace předkládané s žádostí o registraci nového léčiva i průběh registračního řízení se liší podle toho, zda jde o skutečně zcela nové léčivo, tedy „**novou chemickou entitu**“ (NCE) nebo **nové generikum**, kopii již zavedeného léčivého přípravku. **Žádost o registraci nového léčiva** (NDA, New Drug Application) shrnuje jen výsledky preklinického a klinického zkoušení, a současně obsahuje i podrobné údaje o výrobě, analytickém hodnocení a o stabilitě léčiva.

Žádost se podává po skončení a vyhodnocení fáze III, ve výjimečných případech může být žádost podána již po fázi II. Je to např. u léků pro vzácná onemocnění nebo léků pro terapii onemocnění ohrožujících život, pro něž neexistuje jiná vhodná terapie. Žádost v takovém případě může dokonce dostat statut přednostního posouzení, čímž se uvedení léčiva na trh významně urychlí. Povolení léčiva je však v takových případech podmíněné budoucí pečlivou postmarketingovou kontrolou pacientů, jimž bylo léčivo podáno. Od října 2005 musí být v evropských zemích nová léčiva registrována centralizovanou procedurou Evropskou agenturou pro hodnocení léčiv (EMA, European Medicines Evaluation Agency). Poplatek, který přitom musí žadatel EMA zaplatit činí 232 tis. €. To je sice značná částka, centralizovaná procedura může přesto být méně nákladná než zdlouhavé registrační řízení ve více členských zemích EU. Některé národní instituce však byly méně přísné než EMA. Před říjnem 2005 byla registrace centralizovanou procedurou sice také možná, nebyla však povinná.

**Žádost o registraci generika** (ANDA, Abbreviated New Drug Application) může místo preklinických a klinických údajů obsahovat pouze odkazy na údaje o preklinických a klinických zkouškách původního léčiva spolu s výsledky zkoušek bioekvivalence prokazujícími „zásadní podobnost“ (essential similarity) generika s již zaregistrovaným referenčním přípravkem. Struktura žádosti o registraci je předepsána lékovými autoritami, v ČR to jsou pokyny SÚKL REG-8.

Dokumentace se člení na souhrnnou úvodní část s „administrativními“ údaji, která mj. obsahuje „souhrn údajů o přípravku“ (SPC, Summary of Product Characteristics, informace pro lékaře), návrh příbalového letáku (informace pro pacienta) a návrhem štítku. Druhou část tvoří chemická, farmaceutická a biologická dokumentace s informacemi o složení, výrobě, analytických kontrolních metodách, stabilitě, biologické dostupnosti nebo bioekvivalenci a o posouzení rizika pro životní prostředí. Třetí část zahrnuje farmakologicko-toxikologickou dokumentaci a čtvrtá část klinickou dokumentaci.

Kompletní dokumentace předkládaná při registraci je velmi rozsáhlá a její důkladné prostudování a odpovědné posouzení a projednání příslušnými institucemi je časově náročné.

Posuzování se zahajuje po uhrazení příslušných poplatků. Žádost o registraci generika má být posouzena do 15 měsíců, tato doba se však může protáhnout i na delší dobu, jestliže předložené podklady nejsou úplné nebo mají závažné nedostatky. Žadatel je v takovém případě vyzván k doplnění nebo vysvětlení údajů, odpovědí na připomínky, popř. i k přepracování určité části dokumentace nebo provedení nových zkoušek. Nejprve se provádí kontrola formálních náležitostí. Pak jednotlivé části dokumentace posuzují různé okruhy odborníků, kteří vypracovávají „registrační posudky“. Druhou, „chemickou“ část posuzuje v ČR laboratorní sekce SÚKL, farmakologická a klinická data určení oponenti. Je-li žádost úplná a kladně hodnocená a byly zaplacené příslušné registrační poplatky, pak registrační oddělení SÚKL vydá pro léčivo registrační výměr. Pokud uplynula doba ochrany farmaceutických dat referenčního přípravku je přípravek je zaveden do databáze SÚKL a může začít. Registrační výměr má pětiletou platnost, na žádost žadatele může být jeho platnost prodloužena. Evropská léková legislativa umožňuje registrační řízení zjednodušit a zaregistrovat léčivo v určité zemi procedurou vzájemného uznání registrace, tj. akceptování výsledků registračního řízení v jiném členském státě EU, který je považován za „referenční“.

Požadavek na „**zásadní podobnost**“ generika zahrnuje dokumentované prokázání podobných chemických a fyzikálních (podobný profil nečistot, stabilita, u pevných lékových forem disoluce) a zejména pak tzv. **bioekvivalence**. Bioekvivalence je hlavním kritériem zásadní podobnosti.

V současnosti se z hlediska registrace léčiva považují za zásadně podobné např. i různé isomery, polymorfní formy, soli, solváty a komplexy, estery a další deriváty za předpokladu, že se v organismu chovají prakticky stejně a že tedy nedošlo k výrazné změně jejich farmakodynamických a farmakokinetických vlastností a jejich toxicity, tj. že jsou bioekvivalentní. V minulosti tomu tak nebylo. Jako zajímavost lze uvést, že průlom v chápání zásadní podobnosti přinesl případ paroxetinu. Substance byla vyvíjena v Lachemě v rámci společného projektu s nizozemskou firmou Synthron. Paroxetin je významné antidepresivum, které poprvé připravila a vyrábí firma GlaxoSmithKline. Ta pro lékovou formu použila paroxetin hydrochlorid, který si patentově ochránila. Patenty nebyly v ČR a většině dalších zemí východního bloku přihlášeny, takže hydrochlorid zde bylo možné připravovat a používat bez rizika žalob pro porušení patentových práv. V západní Evropě, tedy i v Nizozemí však chráněn byl. Zatímco Lachema vyráběla hydrochlorid, firma Synthron připravila patentově volný paroxetin mesylát a začala zkoušet jeho použití v léčivém přípravku. Přípravek byl bioekvivalentní s Paxilem, léčivým přípravkem GSK obsahujícím paroxetin hydrochlorid. Firma Synthron si svůj přípravek zaregistrovala v Dánsku s odvoláním na bioekvivalenci s původním přípravkem. To se firmě GlaxoSmithKline nelíbilo a dánskou registrační agenturu zažalovala za to, že bez klinického zkoušení neoprávněně zaregistrovala přípravek s jinou solí, než byl patentově stále chráněný hydrochlorid. Evropský soud však žalobu odmítl a ve svém rozhodnutí registraci přípravku s paroxetin mesylátem podpořil. To pak vyvolalo změnu evropské lékové legislativy, v níž se objevila ustanovení týkající se nově chápané zásadní podobnosti.

V souvislosti s registrací generických léčiv je třeba si uvědomit, že „zásadní podobnost“ se vztahuje pouze na posuzování bioekvivalence, ne však na otázku patentových práv.

I „zásadně podobné“ látky a přípravky mohou být chráněny různými patenty, které blokují zavádění generických ekvivalentů. V poslední době se takto využívá např. patentování různých polymorfních modifikací, které mohou mít různou fyzikální i chemickou stabilitu a ovlivňují tak vlastnosti pevných lékových forem. V době platnosti patentové ochrany je výroba generických ekvivalentů možná pouze na základě licence udělené vlastníkem patentu.

Zkouškami bioekvivalence u několika zdravých dobrovolníků nebo dobrovolníků pacientů se prokazuje, že časová závislost koncentrace léčiva v lidském organismu je podobná u generického přípravku i původního léku. Aby však výrobce generik mohl zkouškou bioekvivalence nahradit nákladné rozsáhlé a v podstatě i eticky nezdůvodnitelné nové preklinické a klinické zkoušení, musí mít možnost použít odkazy na relevantní data zjištěná při zkouškách originálního léku. Tato možnost závisí na tom, zda již vypršela **doba ochrany farmaceutických dat** (data exclusivity).

Ochrana dat je spolu s patentovou ochranou nástrojem, který má umožnit výrobcům, aby si mohli prodejem originálního přípravku zajistit splacení vysokých nákladů na jeho výzkum a vývoj. Žadatel se může odvolávat na data získaná při zkoušení původního přípravku pokud prokáže, že jeho léčivý přípravek je generickou verzí referenčního přípravku, který byl nebo je nejméně 8 let registrován v ČR nebo i jiném členském státě EU. Po registraci nesmí být generikum uvedeno na trh, dokud neuplyne alespoň 10 let od první registrace referenčního léčiva v EU. Tato doba může být o rok prodloužena v případě, že původní držitel, „originátor“ požádá během prvních 8 let o rozšíření registrace pro novou klinicky přínosnou indikaci léčiva. Schema ochrany dat „8 + 2 + 1“ je určeno evropskou lékovou legislativou, z níž vychází i nový český zákon o léčivech. Předtím byla doba ochrany dat nejednotná. Podle starého lékového zákona byla doba ochrany farmaceutických dat v ČR pouze šestiletá a neprodlužovala se. Šestiletá lhůta platí i podle nového zákona v případě, že referenční přípravek byl zaregistrován před 30. říjnem 2005. V USA je ochrana dat pouze pětiletá, má se však prodlužovat.

Jak již bylo zdůrazněno, ani sebedokonalejší registrační řízení nezaručí, že se po uvedení léčiva do praxe neobjeví nečekané účinky. Povinností každého držitele rozhodnutí o registraci léku proto je vytvořit systém stálého dozoru nad bezpečností přípravku.

Po uvedení nového léčiva na trh se mohou být získány nové poznatky, které vedou k tomu, že se bude muset změnit obsah souhrnu údajů o přípravku (SPC), popř. informace v příbalovém letáku nebo na obalu léčivého přípravku. Za správnost údajů v SPC nese zodpovědnost výrobce stejně jako za nepředvídané účinky přípravku. Pokud se ovšem ošetřující lékař odchýlí od použití léku, které je deklarováno v SPC (off-label use), pak tím sám přejímá odpovědnost za důsledky takového použití, a to nejen z hlediska zdravotního, ale i patentového. Lékař přejímá odpovědnost za zdraví pacienta i v případě, že použije k léčbě neregistrovaný přípravek. Použití neregistrovaného léčiva je přitom povinen oznámit SÚKL. V některých státech EU musí být použití neregistrovaného léčiva nejen ohlášeno, ale i povoleno kompetentními státními úřady. V případech závažného ohrožení zdraví, např. při epidemiích, kdy časová náročnost procesu schvalování by znemožnila včasné nasazení účinných léků, může povolit Ministerstvo zdravotnictví výjimkou z registrace a umožnit tak jednorázový nebo opakovaný dovoz přípravku, který v ČR není zaregistrován.

Rozhodnutí o registraci platí po dobu 5 let. Před uplynutím této doby je třeba podat žádost o **prodloužení registrace**.

Při prodloužení registrace se posuzuje, zda se během používání přípravku po registraci nezměnily údaje o jeho bezpečnosti a účinnosti. Vedle posouzení případného výskytu nežádoucích vedlejších účinků se hodnotí podmínky výroby, zjištěný výskyt neshod se schválenými kvalitativními ukazateli a dostatečnost farmaceutické dokumentace. Žádost o prodloužení registrace má předepsanou strukturu, její součástí jsou mj. atesty nejméně 3 šarží výrobku ne starší 3 let a nejnovější dostupný průkaz stability nejméně pro 2 šarže přípravku. Dále se předkládají výsledky periodického rozboru bezpečnosti přípravku a údaje o jeho spotřebě, která umožňují odhadnout, kolik pacientů bylo po sledované období vystaveno působení přípravku. Žádost musí do 90 dnů posoudit příslušná autorita (v ČR to je SÚKL).

Jestliže po registraci léčiva dojde k jakýmkoliv změnám, které znamenají změnu údajů v registrační dokumentaci, musí držitel registrace požádat o jejich schválení. Přitom podává buď **žádost o změnu registrace** nebo **žádost o rozšíření registrace**. S každou žádostí je nutné dodat příslušnou část registrační dokumentace s provedenými změnami a uhradit příslušné poplatky. Prosazení změn je nákladné a může být i zdlouhavé.

Žádosti o změnu se posuzují podle typu změny. Za malé jsou považovány změny, které by neměly mít negativní dopad na účinnost a bezpečnost léku. Jde o změny jména a/nebo adresy držitele registrace nebo výrobce přípravku, místa výroby, velikosti šarže nebo zařízení, záměnu pomocných látek, změnu velikosti balení, tvaru vnitřního obalu, rozměru nebo tvaru tablet, tobolek a čípků, změnu potisku, štítků, vypuštění indikace nebo způsobu podání, začlenění nových lékopisných požadavků, změnu výrobce účinné látky, postupu výroby, která neovlivní fyzikální vlastnosti (polymorfii apod.) a profil nečistot a dále o změny specifikace přípravku, účinné látky a pomocných látek, kterými jsou zpřísněny kvalitativní limity. Tyto změny lze požadovat za schválené, jestliže držitel registrace neobdrží do 30 dní po podání žádosti oznámení, že změnu nelze provést.

Mezi velké změny patří změna výrobního postupu účinné látky, pomocných látek i finálního přípravku (včetně změny typu výrobního zařízení), kvantitativního nebo kvalitativního zastoupení pomocných látek v přípravku, jakož i změny specifikace a kontrolních postupů účinné látky, pomocných látek i finálního přípravku, které nebyly vyjmenovány mezi malými změnami. Dále se za velké změny počítá změna materiálu vnitřního („primárního“) obalu, způsobu uchovávání a doby použitelnosti a konečně změna výdeje přípravku z „pouze na předpis“ na „volně prodejný“. Žádosti o schválení velkých změn musí být adekvátně doloženy validačními protokoly, srovnáním disolučních profilů a v některých případech i výsledky stabilitních studií. To všechno může zavedení změn výrazně oddálit. Mezi velké změny patří i prodloužení doby upotřebitelnosti přípravku, o něž lze požádat v případě příznivých výsledků dlouhodobých stabilitních zkoušek.

Rozšíření registrace zahrnuje použití léčiva v další indikaci, přidání další „síly“ („gramáže“) přípravku nebo zavedení nového způsobu podání, popř. změna rychlosti uvolňování léčiva (přípravky s prodlouženým uvolňováním), přidání nebo naopak vypuštění jedné nebo více účinných složek přípravku, změny v poměru zastoupení účinných látek v kombinovaném přípravku, nahrazení racemátu jedním enantiomerem nebo určité záměny isomerů.

**Přípravky, u nichž došlo ke změně proti údajům z registrační dokumentace lze vyrábět a uvádět na trh až po schválení změny.** Naopak, po datu schválení změny už nesmí výrobce nezměněné přípravky nově uvádět na trh. Toto ustanovení se však netýká distributorů: ti mohou původní přípravky uvádět do oběhu až do skončení doby jejich upotřebitelnosti.

Má-li výrobce léčivo zaregistrováno v několika zemích, může se stát, že některé státní autority změnu schválí rychle, jiné jsou pomalejší. To může výrobu léčiva komplikovat a prodražovat, někdy to dokonce může vést ke ztrátě trhu. Při vývoji je proto třeba usilovat o vypracování postupů výroby a kontroly léčiv, které jsou natolik robustní a efektivní, aby budoucí změny byly minimální.

Předpokladem pro registraci léčiva, stejně jako pro zaregistrování změn, rozšíření nebo prodloužení registrace je zaplacení příslušných poplatků.

Výše poplatků je určena příslušnými vyhláškami. V současné době činí poplatek SÚKL za registraci nového přípravku 88 000 Kč + 2 000 Kč kolek, rozšíření registrace stojí 22 000 Kč + 2 000 Kč kolek, prodloužení registrace 44 000 Kč + 2 000 Kč kolek. Tyto poplatky jsou relativně nízké, takže se do ceny léčiv výrazněji nepromítají. Pro srovnání lze uvést mnohonásobně vyšší poplatky EMEA: za registraci nového léčiva činí 232 tis. €, u generik 116 tis. € (navrženo bylo snížení na 90 tis. €), prodloužení registrace 11.600 €, schválení malé změny 5.800 € a velké změny 34.800 € resp. 69.600 € (je-li nutné odborné posouzení).

