



Otázky lékové regulace a registrace léčiv

PharmDr. Jan Šaloun, Ph.D.

9. 12. 2021

Co je to „lék“?

- dle pacienta to, co se prodává v lékárně
- dle lékaře to, co lze předepsat na recept
- dle Wikipedie léčivo upravené do definitivní podoby, v jaké se používá a podává pacientovi (člověku nebo zvířeti)



Co je to „lék“?

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)

Pojem „lék“ není legislativně ukotven

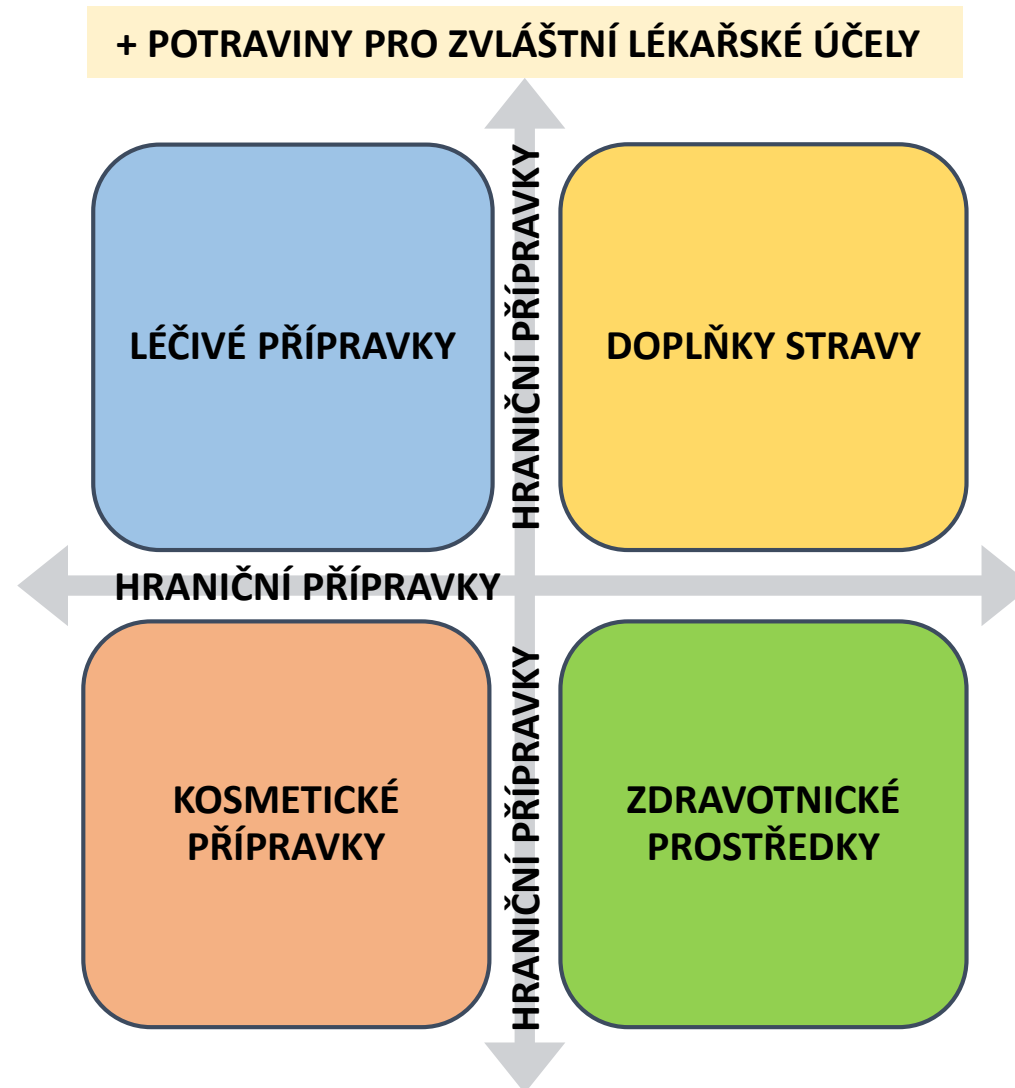
„Léčivo“ je souhrnný termín pro „léčivou látku“ a „léčivý přípravek“

Léčivým přípravkem se rozumí:

- a) látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má **léčebné nebo preventivní vlastnosti** v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo

- b) látka nebo kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem **obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí** prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, **nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.**

Co vše se vydává (dispenduje, prodává) v lékárně?



Doplněk stravy

je **potravina**, která:

- a) má doplňovat běžnou stravu
- b) je koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, obsažených v potravině samostatně nebo v kombinaci
- c) je určena k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích

Doplněk stravy

výroba a obchod jsou regulovány zákonem č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích.

stejná nařízení, jako pro výrobce potravin:

- dodržovat smyslové, fyzikální, chemické a mikrobiologické požadavky na jakost potravin
- dodržovat ve všech fázích výroby a uvádění potravin na trh technologické a hygienické požadavky
- dodržovat požadavky pro přípustná množství toxikologicky významných látek v potravinách

Doplňěk stravy

- zákon neřeší dokládání účinnosti doplňku stravy ani zveřejnění jeho přesného složení
- Ustanovení § 3d odst. 1 písm. b) pouze stanovuje povinnost provozovatele, který vyrábí nebo uvádí na trh doplňěk stravy, zaslat Ministerstvu zemědělství před jeho prvním uvedením na trh český text označení, který bude uveden na obalu výrobku.

Doplňěk stravy vs. léčivý přípravek

- Schvalovací proces – **DS nejsou schvalovány**, výrobce či dovozce má pouze informační povinnost vůči Min. zemědělství, kam musí před prvním uvedením na trh zaslat text české etikety. **Před uvedením na trh není výrobce povinen ověřovat účinnost doplňku stravy!**
- Na obalu musí být uvedeno „**DOPLNĚK STRAVY**“
- Někdy číslo „**HEM**“ (jednačí číslo rozhodnutí, pod kterým byl v minulosti pro daný výrobek vydán MZČR souhlas s uváděním výrobku do oběhu jako potraviny)
- Na obalu DS **nesmí být uvedena tvrzení o léčebných a preventivních vlastnostech**, ale pouze schválená tzv. zdravotní tvrzení. Např.: „Hořčík přispívá k normální činnosti svalů“

Jaký je mezi nimi rozdíl?



Magne B6 – 470mg Magnesii lactici + 5mg B6

Magne B6 FORTE – 100mg Magnesii lactici + 2 mg B6

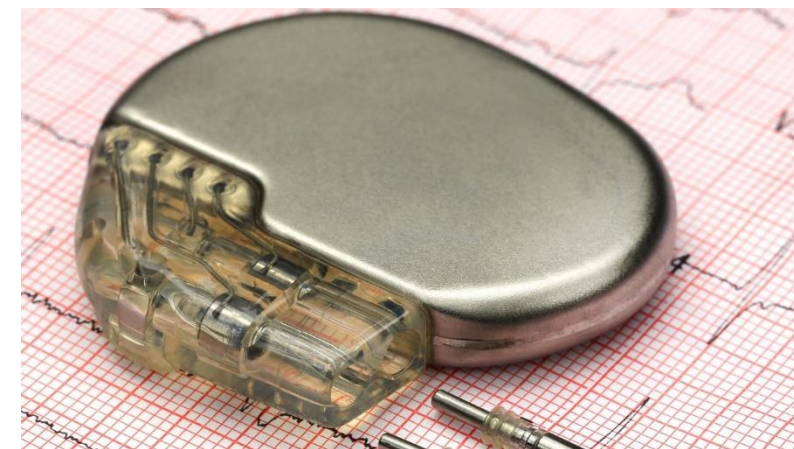
Zdravotnický prostředek

nástroj, přístroj, pomůcka, programové vybavení, materiál nebo jiný předmět, použitý samostatně nebo v kombinaci ke specifickému použití pro diagnostické nebo léčebné účely určený výrobcem pro použití u člověka za účelem:

- a) Stanovení diagnózy, prevence, monitorování, léčby nebo mírnění nemoci, nebo kompenzace poranění nebo zdravotního postižení
- b) Vyšetřování, náhrady anebo modifikace anatomické struktury nebo fyziologického procesu nebo kontroly početí, a který nedosahuje své hlavní zamýšlené funkce v lidském těle nebo na jeho povrchu, imunologickým nebo metabolickým účinkem, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena.

nově zákon č. 89/2021 Sb., o zdravotnických prostředcích (v definici odkazuje na nařízení (EU) 2017/745)

Zdravotnický prostředek



Kosmetický přípravek

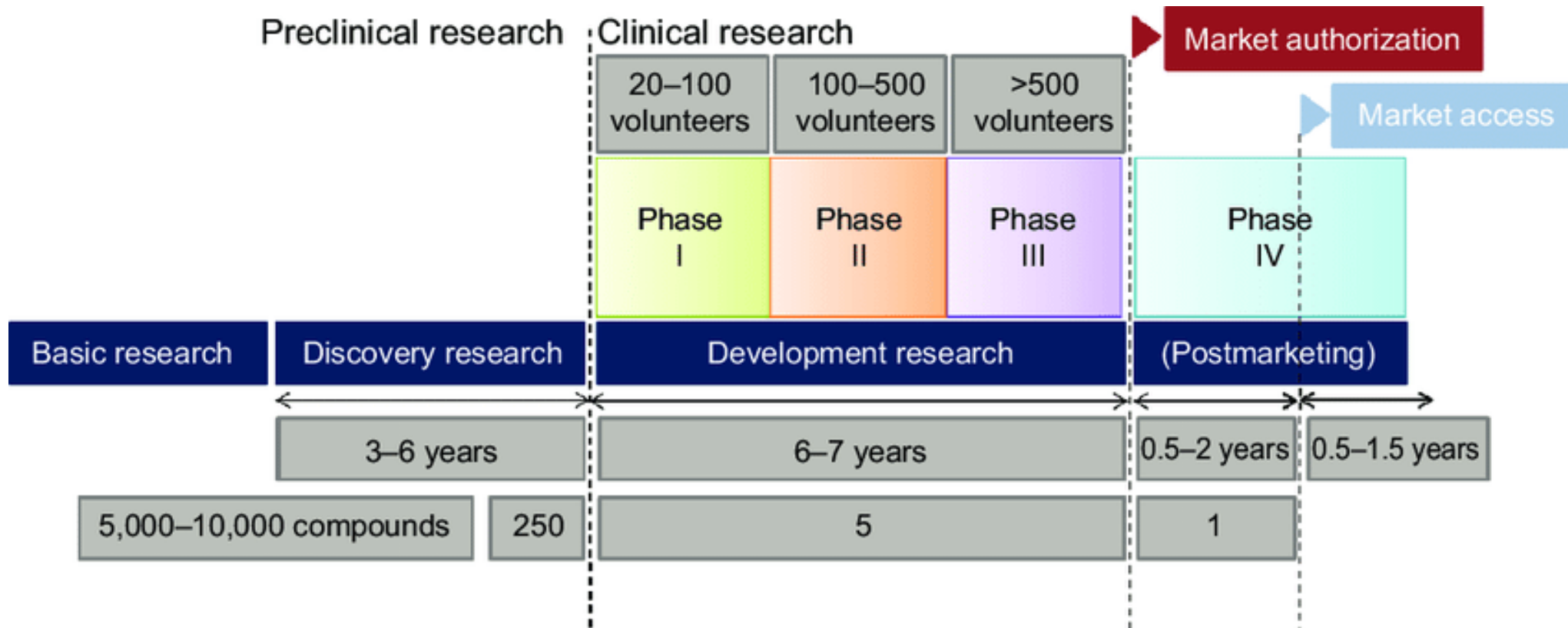
nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1223/2009, o kosmetických přípravcích:

kosmetickým přípravkem je jakákoli látka nebo směs určená pro styk s vnějšími částmi lidského těla (pokožkou, vlasovým systémem, nehty, rty, vnějšími pohlavními orgány) nebo se zuby a sliznicemi ústní dutiny, výhradně nebo převážně za účelem jejich čištění, parfemace, změny jejich vzhledu, jejich ochrany, jejich udržování v dobrém stavu nebo úpravy tělesných pachů.

Legislativní rámec vývoje, zkoušení a registrace léčiv

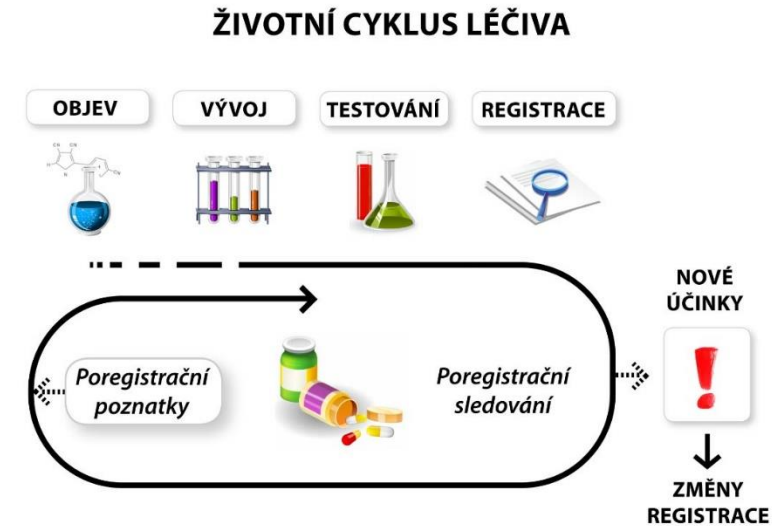
- Zákon č. 378/2007 Sb., *o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech)*
- Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi
- Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků
- Vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv

Časové schéma vývoje léčiva



Životní cyklus léčiva

1. Stádium základního výzkumu (in silico)
2. Stádium preklinického výzkumu (in vitro, in vivo)
3. Stádium klinického výzkumu (in homo)
4. Registrační procedura
5. Terapeutické používání/farmakovigilance



Vývoj nového léčiva trvá cca 12-15 let, náklady cca 2,6 mld. \$

Avorn J. The \$2.6 Billion Pill –Methodologic and Policy Considerations. The New England Journal of Medicine 2015; 372(20): 1877–1879

<http://www.olecich.cz/encyklopedie/jaky-je-zivotni-cyklus-leciva>

1. Základní výzkum

Sir Alexander Fleming
(1881 – 1955)

Objevitel penicilínu (1929)



1. Základní výzkum dnes (in silico)

- Izolace
- Syntéza
- Dokování (docking) - predikce vazebné konformace ligandu na vhodné aktivní místo (podmínkou je znalost cílové molekuly)



screening a testování vůdčích struktur



syntéza dalších modifikací



testování nejvhodnějších kandidátů

2. Preklinický výzkum (in vitro, in vivo)

- **In vitro:** izolované buňky, tkáně, orgány

Účinná látka se testuje z hlediska toxicity a farmakologických vlastností

Ověřuje se mechanismus účinku a vliv dávky na toxicitu a snášenlivost

Umožňuje snížit počet pokusných zvířat

- **In vivo:** zvířecí modely

Jsou nutné – účinnost a bezpečnost potenciálního léku na orgánové systémy se všemi vazbami v živém organizmu.

Zdravá zvířata x modelové onemocnění

Studie chronické toxicity, speciální toxikologie se zaměřením na mutagenitu, teratogenitu, kancerogenitu

In vivo studie

Minimálně dva živočišné druhy (1+2)

- 1) hlodavec (myš, křeček, potkan, morče)
- 2) nehlodavec (králík, kočka, pes, prase)



studie jsou prováděny za dodržení etických standardů a v souladu se správnou laboratorní praxí v akreditovaných zařízeních



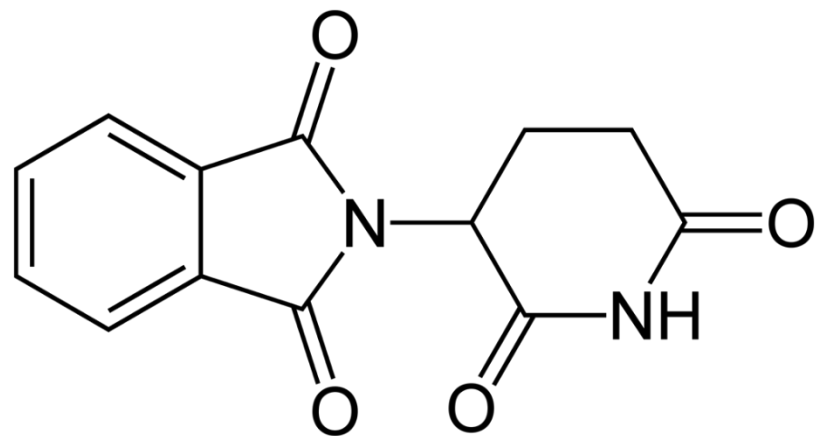
definuje se maximálně tolerovaná dávka, která následně slouží k odvození dávky, která bude poprvé podána lidem v rámci klinického hodnocení fáze I.

Limitace in vivo studií

Člověk je svébytný druh, údaje o toxicitě nejsou plně přenositelné

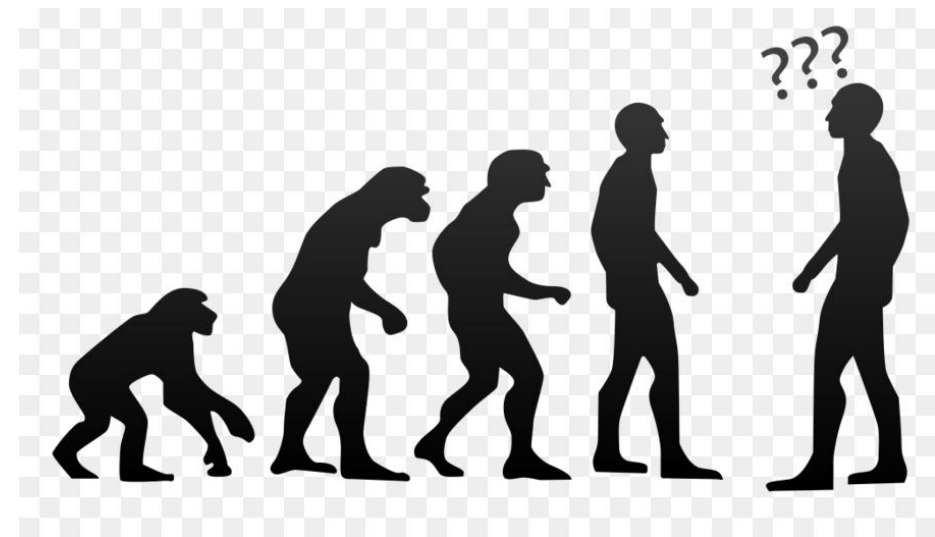
Conterganová aféra (thalidomid – sedativum, hypnotikum) - znetvoření paží mezi 40. až 44. dnem embryonálního vývoje, dolních končetin mezi 43. až 46. dnem, postižení uší.

1957 – 1961: léčeno 5 mil. osob, použito 300 mil. dávek, poškozeno 17 tis. dětí



3. Klinický výzkum (in homo)

- Fáze I – První podání léčiva člověku (Human pharmacology)
 - Fáze II – Průzkumové léčebné podání léčiva (Therapeutic exploratory)
 - Fáze III – Potvrzovací léčebné podání léčiva (Therapeutic confirmatory)
 - Fáze IV – Klinické použití (Therapeutic use)
-
- Úspěšnost cca 20 % (onkologie cca 5 %)
 - Trvání průměrně 5-6 let



Fáze I – první podání léčiva člověku

Podání malému počtu zdravých dobrovolníků (jednotky/desítky)

Pacienti výjimečně (onkologie)

Podání na základě údajů z preklinického testování – vysoká opatrnost, kontrolované podání pod dohledem na klinicko-farmakologických jednotkách, jednorázové či krátkodobé

Cíl – hodnocení bezpečnosti, tolerance a snášenlivosti.

Stanovení farmakokinetiky u člověka – nastavení dávkovacích schémat pro další fáze

Fáze II – první podání v dané indikaci

Podání malému počtu přesně definovaných nemocných (desítky/stovky)

Cíl - ověření a zhodnocení farmakodynamického účinku léčiva na lidský organizmus

Upřesňuje se farmakokinetika i vhodná dávka.

Zjišťuje se vliv základního onemocnění na metabolismus léčiva

Zjišťuje se maximální tolerovaná dávka (toleranční studie)

Fáze III – potvrzovací studie

Podání co nejširším skupinám pacientů, zpravidla mezinárodní multicentrické

- Kontrolované – léčivo je srovnáváno s kontrolou (placebo, aktivní komparátor příp. jiná dávka hodnoceného léčiva)
- Randomizované – subjekty jsou přiřazovány náhodným výběrem
- Zaslepené (příp. dvojitě zaslepené) – pacient (ani lékař) neznají medikaci

Cíl – ověření účinnosti a bezpečnosti pro populaci a diagnózu/y, získání dostatku údajů pro registrační proceduru

Registrace léčivých přípravků - authority

ČR – SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv)

– ÚSKVBL (Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv)

EU – EMA (European Medicines Agency)

USA – FDA (Food and Drug Agency)

Registrační procedura

- **Registrační řízení** – komplexní dokumentace (bezpečnost, účinnost a kvalita léčivého přípravku) + návrh SPC (souhrn údajů o přípravku) + návrh PIL (příbalová informace) + návrh textů na obal
dále se posuzuje režim výdeje LP (na recept/bez Rp, s omezením, vyhrazené léčivo)
+/- generická léčiva – bioekvivalenční zkoušky
- **Zjednodušený postup registrace** (nevyžaduje se důkaz léčebné účinnosti) – pouze homeopatické přípravky
- **Řízení o tradičních rostlinných léčivých přípravcích** - k datu předložení žádosti používán pro léčbu po dobu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let EU

Typy registrací

- 1) Národní registrace** - registrace léčivého přípravku pouze v ČR a pouze v případě, že léčivý přípravek není registrován v jiné zemi EU
- 2) MRP registrace** (mutual recognition procedure) - registrace procedurou vzájemného uznávání. Stát, ve kterém je přípravek zaregistrován "národně", se stane referenčním (RMS, reference member state), ostatní státy EU vybrané žadatelem jsou dotčené (CMS, concerned member state). Referenční stát vypracuje hodnotící zprávu
- 3) Decentralizovaná registrace** (DCP, decentralised procedure) - registrace procedurou vzájemného uznávání. Jeden ze států je stejně jako u MRP procedury žadatelem zvolen jako referenční, ostatní vybrané státy EU jsou členské. Na rozdíl od MRP registrace léčivý přípravek není v referenčním státě registrován

Typy registrací

4) centralizovaná registrace - registrační řízení neprobíhá v národních lékových agenturách v jednotlivých členských státech EU. Přípravky registrované touto procedurou jsou registrovány centrálně Evropskou lékovou agenturou (EMA), registrace platí na celém území EU

Použití centralizovaného postupu je povinné pro většinu inovativních léčivých přípravků včetně léčivých přípravků pro vzácná onemocnění.

Možné použití neregistrovaného LP

Převzetí registrace z jiného členského státu - za situace mimořádné potřeby, kdy není registrován v České republice (nebo podle přímo použitelného předpisu EU) humánní léčivý přípravek a ani není v České republice předložena žádost o jeho registraci. Převzetí registrace je odůvodněno ochranou veřejného zdraví

Specifický léčebný program – neregistrovaný LP, návrh programu na MZ, stanovisko SÚKL (zdůvodnění potřeby, specifikace skupiny pacientů, pracovišť, způsobu monitorování..)

Možné použití neregistrovaného LP

Nemocniční výjimka pro léčivý přípravek pro moderní terapii - použití neregistrovaného léčivého přípravku pro moderní terapii, který je z hlediska obecných požadavků na výrobu vyráběn nestandardně, avšak v souladu se zvláštními standardy jakosti, a má být použit ve zdravotnickém zařízení **lůžkové péče** s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta

Výjimka dle § 8 zákona o léčivech – použití neregistrovaného přípravku pro konkrétního pacienta při poskytování zdravotních služeb (je registrován jinde, podání vědecky odůvodněno, žádný GMO)

Registrované léčivo poregistrační studie

- z rozhodnutí držitele registrace
- z nařízení regulační autority

- Klinické hodnocení – fáze IV, probíhá za intervence – předem schválený protokol, výběr pacientů, další odběry..

Cíl: účinky dlouhodobého podávání, vliv na mortalitu, lékové interakce, kvalitu života

- Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti

Farmakovigilance

- **Sledování užívání léčivých přípravků v každodenní klinické praxi** tak, aby bylo možné rozpoznat dříve nerozpoznané nežádoucí účinky nebo změnu charakteru nežádoucích účinků
- **Zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků**, které slouží pro rozhodnutí, jaká akce, pokud je nutná, je nezbytná k bezpečnějšímu používání léčivých přípravků
- **Poskytování informací** zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků

Zdroje informací ve farmakovigilanci

- Spontánní hlášení nežádoucích účinků od zdravotníků a pacientů
- Klinická hodnocení a epidemiologické studie
- Publikovaná světová medicínská literatura
- Farmaceutické společnosti
- Zdravotnické a populační statistiky
- Informace o spotřebách léčivých přípravků

Hlášení nežádoucího účinku léčivého přípravku



1. Údaje o osobě podávající hlášení

Otevřít

Kliknutím na tlačítko se načte uložený rozpracovaný formulář z lokálního disku počítače

Údaje o osobě podávající hlášení

Položky označené **tučně** jsou povinné a je třeba je vyplnit. U textových polí označených ⓘ je v informačních bublinách po kliknutí dostupná nápověda.

U položek označených * je potřeba vyplnit vždy alespoň jeden údaj v dané skupině. V zájmu přesnějšího hodnocení však, prosíme, vyplňte co nejvíce údajů.

Hlášení podezření nežádoucího účinku podává:

 Zdravotnický pracovník ⓘ Pacient nebo jiná osoba ⓘ

Další

Uložit

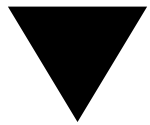
Kliknutím na tlačítko se uloží rozpracovaný formulář na lokální disk počítače pro možnost dalšího použití

Regulační opatření

- Změny textů provázejících léčivé přípravky (SPC a PIL) – doplnění upozornění na nežádoucí účinky a případně na možnost jejich prevence
- Omezení indikací pro použití léčivého přípravku
- Změna dávkování
- Změna výdeje (např. volně prodejný přípravek na přípravek vydávaný pouze na lékařský předpis)
- Potenciálně stažení z trhu

Léčivé přípravky podléhající dalšímu sledování (additional monitoring)

V SPC a PIL je uvedena informace (tzv. „černý trojúhelník“):



„Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.“

- obsahuje novou léčivou látku schválenou v EU po 1. lednu 2011,
- jedná se o biologický léčivý přípravek, například vakcínu nebo léčivý přípravek získaný z plazmy (krve), se kterým jsou omezené zkušenosti po jeho uvedení na trh,
- bylo mu uděleno podmíněné schválení nebo byl schválen za výjimečných okolností
- po společnosti, která uvádí léčivý přípravek na trh, se požaduje, aby provedla další studie (např. o vzácném nežádoucím účinku pozorovaném během klinických studií)

Nežádoucí účinky léčiv

a) závažné nežádoucí účinky mají za následek smrt, ohrožení života, vyžadují hospitalizaci nebo prodlouží probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.

b) neočekávané nežádoucí účinky jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován.

Nežádoucí účinky léčiv

Nežádoucí účinky typu A vznikají jako následek přehnaného normálního farmakologického účinku léku a jsou závislé na dávce (nízký krevní tlak po podání antihypertenziv, nízká hladina cukru po podání inzulínu)

Nežádoucí účinky typu B není možné odvodit ze známého farmakologického účinku (anafylaxe po podání penicilínu)

Typ A	Typ B
Předvídatelné	Nepředvídatelné
Obvykle závislé na dávce	Vzácně závislé na dávce
Vysoká morbidita	Nízká morbidita
Nízká mortalita	Vysoká mortalita
Odpovídají na snížení dávky	Odpovídají pouze na vysazení léku

Klasifikace nežádoucích účinků dle četnosti

Velmi časté	více než 1/10 pacientů
Časté	více než 1/100 pacientů
Méně časté	1/100 až 1/1 000 pacientů
Vzácné	1/1 000 až 1/10 000 pacientů
Velmi vzácné	1 na více než 10 000 pacientů

Zajištění kvality léčiva v rámci distribuce

- **Uzavřený a monitorovaný distribuční řetězec** – podmínky plnění správné výrobní a distribuční praxe (vyhláška č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv)
- **Jedinečný identifikátor** (unique identifier UI) - identifikuje jednotlivá balení a slouží k ověření jejich pravosti (výrobce – **distributor** – lékárna)
- **Prostředek k ověření manipulace s obalem** (anti-tampering device ATD) slouží k ověření, že s balením nebylo po dokončení výroby manipulováno

Děkuji za pozornost