

Zkoušení léčiv

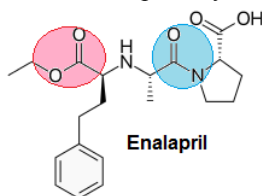
Zkoušky stability

Má-li mít léčivo předepsanou lékopisnou nebo jinak specifikovanou kvalitu po celou dobu upotřebitelnosti, musí být dostatečně stabilní. **Stabilita je schopnost léčivé látky nebo přípravku zachovat si po určitou dobu a za určitých podmínek své jakostní znaky v přípustných mezích.**

Léčiva nebývají neomezeně stálá. Vlivem různých faktorů (teplota, vlhkost, světlo apod.) dochází ke změnám jejich fyzikálních vlastností (disoluce, pevnost a otěr tablet apod.) i chemického složení (snížení obsahu účinné látky a nárůst nečistot). Na rozklad jsou citlivé zejména hotové léčivé přípravky, které obsahují směsi různých látek, nestálé mohou ale být i samotné účinné látky. Léčivo je považováno za stálé, jsou-li tyto změny během doby upotřebitelnosti minimální a neovlivňují jeho účinnost, biologickou dostupnost a toxicitu. Nejde přitom jen o stabilitu při skladování před použitím: Např. u lyofilizovaných injekcí je důležitá i stabilita po „rekonstituci“, tj. rozpuštění ve vodě nebo předepsaném roztoku, u koncentrátů pro infuze stabilita po naředění infuzními roztoky (v infuzích připravených z koncentrátů se nesmí po naředění vylučovat sraženiny apod.).

Vznik rozkladných produktů ovlivňují v první řadě podmínky skladování, jako je teplota, vlhkost, přístup světla nebo kyslíku k produktům apod.

Rozklad lze potlačit snížením skladovací teploty (např. skladováním v chladicích boxech a ledničkách), to však je nevýhodné a nákladné jak pro výrobce léčiv a distributory, tak i pro odběratele. Přednost proto spíše dostává úprava dalších podmínek skladování, jako je zamezení přístupu vzdušné vlhkosti hermetizací obalů a přidáváním sušidel (např. víčka tub s šumivými vitamínovými tabletami obsahují silikagel), omezení vlivu světla použitím tmavých nebo neprůhledných obalů, zamezení přístupu kyslíku (náhrada vzduchu v lahvičkách s injekcemi dusíkem) apod. Ovlivnění stability obalem lze ilustrovat případem tablet generického léku proti vysokému krevnímu tlaku, enalaprilu, vyvinutých v brněnské Lachemě.



Tablety obsahující enalapril maleát byly nejprve baleny do blistrů z PVC. PVC ale propouští vzduch a vzdušnou vlhkost. Ta zapříčinila hydrolytický rozklad léčiva, které má v molekule esterovou a amidickou vazbu. Obsah nečistot proto poměrně brzo přesáhl povolený limit. Tablety musely být staženy a začalo hledání lepšího obalu. Vyšší, ale stále ještě nedostatečnou stabilitu měly tablety balené do blistrů z polyvinylidendichloridu (PVDC). Uspokojivou stabilitu měly až tablety balené do celohliníkových blistrů, které vlhkost nepropouštějí. Náhrada primárních obalů přišla ale pozdě, protože český trh mezitím ovládla slovinšská Krka se svým přípravkem Enap. Podobné problémy se ale nevyhýbají ani farmaceutickým gigantům – např. počátkem roku 2014 ohlásila firma Merck, že stahuje z trhu USA přípravek Liptruzet obsahující kombinaci léků snižujících hladinu cholesterolu ezetimibu a atorvastatinu, protože blistry, do nichž byl balen, propouštějí vzduch a vlhkost, které zapříčiňují rozklad.

V USA je často dávána přednost balení tablet a tobolek do lahviček. Po otevření lahvičky může docházet k pozvolné hydrolyze nebo oxidaci. I když jde o stabilní léčiva, má být obsah otevřené lahvičky spotřebován nejpozději do jednoho roku, u nestálých léčiv i za kratší dobu – např. preparát Pradaxa (dabigatran) proti srážlivosti krve musí být spotřebován do jednoho měsíce.

Kromě vlhkosti a kyslíku mohou k rozkladu léčiv svým katalytickým účinkem přispívat ionty některých kovů, kyseliny nebo báze i některé další nečistoty. Po zjištění, které faktory rozklad urychlují, lze stabilitu zvýšit použitím chelatujících látek k maskování kovových iontů, odstraněním ostatních katalyticky působících příměsí, úpravou pH apod. Není-li příčina rozkladu známa, je nutný empirický přístup: upravuje se složení přípravku, pH, zkouší se přísady různých ochranných látek (např. antioxidantů) atd.

Za příklad prodloužení stability eliminací látek katalyzujících rozklad může sloužit úprava kapalných koncentrátů pro infuze obsahujících protinádorové léčivo paklitaxel. Paklitaxel je ve vodě nerozpustný, je však rozpustný v ethanolu. Po zředění ethanolického koncentrátu vodnými roztoky na infuzi se však paklitaxel vylučuje. Aby se vylučování účinné látky ve vodném prostředí zabránilo, přidává se do ethanolu povrchově aktivní látka, kterou je v tomto případě polyoxethylovaný ricinový olej. Ten se vyrábí bazicky katalyzovanou reakcí ricinového oleje s ethylenoxidem. Použité báze mohou produkt kontaminovat. Při skladování roztoku paklitaxelu ve směsi ethanolu a oxethylovaného ricinového oleje pak může docházet k bazicky katalyzované ethanolýze účinné látky, přičemž klesá účinnost. Vyrobený koncentrát paklitaxelu byl proto použitelný jen po krátkou dobu. Snížení obsahu bázi vyčištěním polyoxethylovaného ricinového oleje od jejich zbytků, ale i úpravou pH proto podstatně zvýšilo dobu upotřebitelnosti přípravku. Poměrně jednoduché úpravy použitého tenzidu se pak staly předmětem výnosných patentů (ale i patentoprávních sporů, protože paklitaxel přinášel tržby přes 1 mld. USD – viz případovou studii Paklitaxel)

Dokumenty dokládající stabilitu léčiv jsou důležitou přílohou žádostí o registraci. Na základě výsledků **zkoušek stability** se u léčivých látek stanoví doba, během níž má být použita, nebo – není-li mezitím spotřebována – doba, po níž je třeba opakovat analýzu látky (doba reanalýzy – re-test period). U léčivého přípravku se na základě zkoušek stability stanoví doba použitelnosti (expiration, životnost, shelf-life).

Doba použitelnosti se vztahuje jen na **přechovávání přípravku ve specifikovaných obalech a za specifikovaných podmínek skladování**. Po skončení expirace se přípravek nemá používat, protože již není zaručena jeho účinnost a nezávadnost. Doba použitelnosti léčivého přípravku je přitom stanovena na nejvýše 5 let, i když jde o lék zcela stálý. Přípravky s prošlou dobou upotřebitelnosti by měly být předávány lékárnám k odborné likvidaci.

Zkoušky stability provádí výrobce, registrační autority však provádění a vyhodnocování zkoušek stability kontrolují. V ČR se zkoušky provádějí podle metodických pokynů SÚKL (REG-83, Požadavky na stabilitní studie v registrační dokumentaci), které vycházejí z pokynů Mezinárodní rady pro harmonizaci CPMP/QWP/122/02, rev.1 „Guideline on Stability Testing: Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products“. Používané **zkušební metody mají být validované, specifické a „stabilitu indikující“**, tj. mají postihovat vznik potenciálních rozkladných produktů a umožnit jejich kvantitativní stanovení. Zkouškám stability předchází zpracování a schválení **plánu stabilitní studie**.

Plánem je definován cíl, účel a rozsah stabilitní studie, předpokládaná doba trvání zkoušky, velikost vzorků, způsob jejich odběru a podmínky jejich skladování, sledované jakostní parametry a příslušné limity, metody a postupy zkoušení a také používané referenční materiály (standards účinné látky a nečistot).

Stabilitní studie mohou být **stresové** (zkouší se za extrémních podmínek, provádějí se při vývoji, slouží k získání a identifikaci pravděpodobných rozkladných produktů), **zrychlené** (za podmínek odvozených od podmínek předpokládaného skladování – např. má-li doba upotřebitelnosti při skladování za běžných okolních podmínek činit 2 roky, pak se provádí zrychlená 6měsíční zkouška při 40°C a 75% relativní vlhkosti) a **dlouhodobé** (za reálných podmínek skladování, může trvat až 5 let).

Stresové zkoušky stability se obvykle provádějí před rozhodnutím o finální formě a složení léčivého přípravku. Jsou jimi i zkoušky inkompatibility zmíněné v souvislosti s vývojem lékových forem. Zkouší se při nich, zda nedojde k degradaci léčiva za extrémních podmínek („forced degradation“), kterým mohou být substance a léčivý přípravek vystaveny při výrobě, přepravě a skladování (i u konečného uživatele). Přitom se zkoumá vliv teploty (10-70°C, vyšší nejméně o 10 °C než je hodnota stanovená pro zrychlené zkoušky, může však být zkoumán i vliv nízkých teplot, popř. i střídání nízké a vyšší teploty, zkouška trvá až 2 týdny), vlhkosti (podle klimatického pásma 60-90% relativní vlhkosti, opět více než je předepsáno pro zrychlené zkoušky, kombinuje se se zkouškami vlivu teploty), vlivu světla (1200 Luxh, > 48 h), náchylnost léčivé látky k hydrolyze (vodné prostředí, roztok nebo suspenze, působení 0,01 – 0,1 M roztoků kyselin a/nebo bází, >48 h) a případně i k oxidaci (roztok nebo suspenze v 0,3% H₂O₂) a účinku volných radikálů (roztok nebo suspenze obsahující zdroj radikálů, např. iniciátorů radikálové polymerace).

U přípravku, jehož vývoj je dokončen, se ještě mohou provádět **předběžné (orientační)** zkoušky stability (stresové a zrychlené), důležité ale jsou **řádné (rozhodující)** studie – **zrychlená** (její výsledek se předkládá jako podklad k žádosti o registraci léčiva) a **dlouhodobá** (může dobíhat i po zaregistrování přípravku). Dlouhodobá stabilitní studie se provádí po dobu odpovídající době upotřebitelnosti přípravku, podmínky zkoušky záleží na předpokládaném způsobu skladování.

Zrychlené i řádné zkoušky stability se mají provádět u tří šarží léčivé látky nebo přípravku vyrobených konečným výrobním postupem na stejném zařízení nebo alespoň na zařízení stejného typu, jaké bude použito při běžné výrobě. Podmínky zkoušení závisí na lékové formě, na tom, v jakém klimatickém pásmu bude léčivo používáno a jak bude skladováno. Stabilita čípků se např. může zkoušet při teplotách do 30±2°C, mastí a krémů do 35±2°C. Předpokládá-li se u pevných lékových forem skladování za teplot i vlhkosti běžných v mírném klimatickém pásmu, provádí se zrychlená zkouška při 40±2 °C/75% ± 5% relativní vlhkosti a trvá půl roku. Nedojde-li přitom k nežádoucím změnám, může být u léčivého přípravku uváděna doba upotřebitelnosti 2 roky. To ale musí potvrdit výsledky dlouhodobé zkoušky, která se zahájí současně. Ta se provádí 2 roky při 25±2°C a 60±5% relativní vlhkosti (RH). Je-li léčivo stabilní, prodlužuje se zkouška až na 5 let a je-li výsledek uspokojivý, žádá se o prodloužení doby upotřebitelnosti. Má-li být léčivo exportováno do jiných klimatických pásem, mohou být předepsány pro zkoušky jiné podmínky, např. při 30±2°C/65±5% RH pro zkoušku dlouhodobé stability. Uvažuje-li se u nestálých přípravků o skladování v ledničce, pak může být dlouhodobá zkouška prováděna 12-24 měsíců při 5±3°C a odpovídající zrychlená zkouška 6 měsíců při 25±2°C/60±5% RH.

Jako součást monitoringu pravidelné výroby léčiva se provádějí **následné** zkoušky stability.

Následné zkoušky stability se každoročně provádějí u jedné výrobní šarže léčivého přípravku. Příznivé výsledky následných zkoušek stability jsou předpokladem pro prodloužování registrace léčiva, o níž musí výrobce žádat každých 5 let.

Dojde-li ke změně postupu výroby, která může mít vliv na kvalitu, je třeba provést **změnovou studii stability**, jejíž výsledky jsou podkladem pro povolení změny. **Do doby, než je změna povolena, se léčivo musí vyrábět starým postupem, popř. se nesmí vůbec vyrábět.** Z tohoto důvodu je důležité, aby pro výrobu léčiv byl vypracován spolehlivý technologický postup poskytující co největší záruky, že jej nebude třeba brzy měnit.

U léčivých látek, které jsou známy jako stabilní, je základním pokladem žádosti o povolení změny výsledek nejméně tříměsíční zrychlené stabilitní zkoušky jedné pilotní šarže vyrobené novým postupem. U látek známých jako méně stálé je zapotřebí provést zkoušku v trvání 6 měsíců u třech pilotních šarží. U léčivých přípravků jsou zapotřebí výsledky zrychlené půlroční zkoušky u třech šarží. Zavedení nového postupu do výroby se tak odkládá nejméně o několik měsíců, než se provedou a vyhodnotí nové stabilitní zkoušky.

Při stabilitních studiích jsou léčivé přípravky skladovány v prostorách nebo boxech s automatickou regulací a registrací teploty a vlhkosti. Vzorky ke zkoušení se odebírají v předepsaných intervalech.

Při zkouškách stability se vzorky léčivé látky skladují v obalech, které napodobují obaly určené pro trh, léčivé přípravky se skladují v původních primárních obalech. Forma a balení přípravku mohou určovat detaily provedení zkoušky: např. část vzorků kapalných injekcí se skladuje v obrácených lahvičkách, aby bylo zaručeno, že kvalitu injekce negativně neovlivní materiál zátky. Jakostní parametry vzorků se zjišťují při založení studie, pak v prvním roce po každých 3 měsících, v druhém roce po 6 měsících a v následujících letech po 12 měsících. U zrychlených zkoušek stability se může přidat zkouška po 1 měsíci. Vzorky ze stresových a zrychlených zkoušek stability mají být zanalyzovány do 1 týdne, u ostatních zkoušek nejpozději do 3 týdnů.

Po skončení, někdy ale již v průběhu studie, se vypracovává **zpráva o stabilitní studii**, která je důležitým dokumentem registračního nebo změnového řízení. Kromě výsledků zkoušek obsahuje plán studie, údaje o zkoušeném výrobku, způsobech zkoušení a limitech. Výsledky jsou shrnuty do tabulek a doplněny hodnocením a komentářem a závěry s návrhem obalu, podmínek skladování a doby upotřebitelnosti.

Biologické zkoušení léčiv

Lékové autority 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.

Biologické 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 niž dosud neexistoval vhodný lék. To je však dnes spíše výjimkou. Častěji se zvažuje, jaké přednosti nové léčivo může mít: zda je účinnější než dosud používaná léčiva, nebo zda při stejné účinnosti má nižší vedlejší toxické účinky, popř. zda se od dosavadních léčiv liší mechanismem účinku a může je tedy v terapii doplnit nebo nahradit, když se na dosavadní léčiva vyvine rezistence.

Pro posouzení perspektivy léčiva jsou důležité výsledky **preklinických („neklinických“) 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 zprvu provádějí *in vitro* s cílovými biomakromolekulami (např. s enzymem, který má být léčivem inhibován), buněčnými kulturami nebo i tkáňovými preparáty, pak i *in vivo*, na pokusných zvířatech. Při posuzování výsledků preklinických zkoušek je třeba stále mít na paměti jejich **modelový charakter**. Příznivé výsledky těchto zkoušek ještě **nejsou dostatečným důvodem pro zavedení léčiva do terapie, ale pouze podkladem pro rozhodování, zda je možné a účelné začít léčivo zkoušet na člověku**. Na základě výsledků preklinických zkoušek se vypracovává žádost o **povolení prvního podání léčiva člověku**.

Žádost se spolu s výsledky preklinických zkoušek předkládá příslušné lékové agentuře, kterou je v ČR SÚKL, Státní ústav pro kontrolu léčiv, ve Spojených státech FDA, Food and Drug Administration, nadnárodním orgánem pro země EU je EMA, European Medicines Agency. Jsou-li podklady úplné a výsledky preklinických zkoušek 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. Zjišťuje se přitom spíše bezpečnost než účinnost léčiva. Prokáže-li se přitom, že léčivo je relativně bezpečné, následuje fáze II, zkoušky na menších skupinách nemocných pacientů. Osvědčí-li se léčivo, pokračuje zkoušení fází 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 nelze vždy odhalit při klinickém zkoušení, protože se mohou projevit jen u některých skupin pacientů, při současném podání s jinými léčivy apod. Při výskytu problémů může registrační instituce nařídít doplnění údajů na štítcích a příbalových letácích o varování před nově zjištěnými vedlejšími účinky. Jsou-li 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 nového léčiva dosahují stamilionů dolarů. Mohou je proto financovat jen kapitálově velmi silné farmaceutické firmy. Menší firmy a výzkumná pracoviště proto obvykle vývoj končí základním preklinickým otestováním. Pokud ve zkoušení pokračují, pak většinou 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 firmy nedovolují výsledky falšovat, protože kdyby léčivo bylo povoleno a pak muselo být pro vedlejší účinky staženo z trhu, mohl by být výrobce ohrožen nejen propadem cen akcií, ale i soudními žalobami žádajícími vysoké odškodnění za poškození zdraví. Ty jsou podávány 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) nebo firma Merck, která musela stáhnout z trhu svůj protizánětlivý lék rofecoxib (Vioxx).

Preklinické zkoušky

Cílem preklinických zkoušek je **prokázání účinnosti** a získání prvních informací o **bezpečnosti nového léčiva**. Zahrnují jak testy *in vitro*, „ve zkumavce“, tak i *in vivo*, tj. na pokusných zvířatech.

Zkouškám *in vitro* i *in vivo* může předcházet počítačové modelování interakcí zkoumaných látek s cílovou strukturou, testy „*in silico*“. Při nich se může na základě porovnání struktury látky a cílových biomakromolekul hodnotit předpokládaná účinnost (viz Farm 03), popř. i výskyt nežádoucích účinků. Počítačové modelování, ale ani zkoušky *in vitro*, nemohou nahradit biologické testování *in vivo*, mohou však přispět k včasnému vyloučení neperspektivních látek.

Úspěch preklinického testování závisí na volbě vhodných parametrů, které umožní objektivní měření a vyhodnocení požadovaných vlastností nového léčiva. Nejčastěji se přitom sleduje koncentrace nebo intenzita projevu „**biomarkerů**“, které určitým způsobem souvisejí s výskytem a průběhem onemocnění.

Biomarkerem může být přímo cílová struktura, ale i antigeny, protilátky nebo některé jiné bílkoviny, popř. geny, u nichž se zjišťuje frekvence nežádoucích mutací nebo počet kopií. Biomarkerem mohou dále být i koncentrace některých nízkomolekulárních látek v tělních tekutinách, ale i určité projevy buněk v tkáňových kulturách (např. růst nebo buněčné dělení), funkčnost tkání nebo dokonce i projevy celého organismu (např. tělesná teplota). Vhodně zvolené biomarkery se sledují v prvních fázích vývoje léčiva a pak i při klinickém zkoušení. Mohou se uplatňovat i v diagnostice, při výběru pacientů pro nákladnou léčbu a kontrole terapie (viz též Farm 03).

Zkoušení nových potenciálních léčiv na pokusných zvířatech je zdlouhavé, pracné i nákladné (i když méně nákladné než zkoušky na člověku) a může být spojeno s utrpením zvířete. Bylo by proto výhodné, kdyby mohly být zkoušky *in vivo* nahrazeny vhodnými testy *in vitro*.

Některé zkoušky *in vivo* lze nahradit zkoumáním účinku léčiv na izolované orgány, izolované buňky v tkáňových kulturách nebo na studiu interakcí potenciálního léčiva s izolovanými cílovými buněčnými strukturami nebo biopolymery (enzymy, receptory, nukleové kyseliny apod.). Např. klasický způsob zkoušky na pyrogenitu spočíval ve vstříknutí dávky léčiva do ušního boltce pokusných králíků a následné zaznamenávání jejich tělesné teploty. Nyní byl u většiny léčiv nahrazen stanovením endotoxinů „chemickými“ LAL-testy. Ty jsou založeny na koagulaci lyzátů hemolymfy („krve“) pacifických krabů, k němuž dochází v přítomnosti endotoxinů.

Izolované systémy využívané *in vitro* jsou ale vždy jen **pouze určitým modelem, nikoliv plnohodnotnou náhradou živého organismu** se všemi jeho vnitřními vzájemnými vztahy a interakcemi. Naprostá náhrada práce se zvířaty proto možná není.

Testy na zvířatech začaly být ve zvýšené míře prosazovány po 2. světové válce v rámci tzv. Norimberských zákonů. Byla to reakce na praxi v nacistických koncentračních táborech, kde byly prováděny zkoušky na lidech. Od 90. let minulého století se ale začala projevovat snaha o omezování zkoušek na zvířatech. V Evropě se v posledních letech provádělo při zkoušení bezpečnosti léčiv, kosmetiky, potravinářských aditiv, konzervačních látek, pesticidů, detergentů a dalších chemických výrobků asi 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 látek. Tam, kde jsou testy *in vivo* nezbytné, mají být zkoušky navrženy tak, aby byl snížen počet a utrpení pokusných zvířat. Velké průmyslové svazy podepsaly deklaraci „3Rs“ (Review, Reduce or Replace the use of animals), která shrnuje požadavky na náhradu (Replacement) pokusů na zvířatech, např. testy s buněčnými kulturami, všude tam, kde je to možné, dále na omezení (Reduction) pokusů a na jejich zjemnění (Refinement), tedy na experimentování *in vivo* v co nejmenším rozsahu a so možná nejšetrněji. Aktuálním opatřením omezujícím testy *in vivo* byl zákaz zkoušení kosmetických výrobků na zvířatech. EU od března 2013 dokonce zakázala dovoz kosmetiky, která byla na zvířatech zkoušena. Evropské orgány ale přijaly r. 2007 opatření známé pod zkratkou REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances – Registrace, hodnocení, autorizace a restrikce chemických látek), který rozšiřuje požadavky na biologické testování vyráběných chemikálií – a tedy přes snahy o omezení a náhradu i na testy na zvířatech.

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

Organizacím pro ochranu zvířat to někdy nestačí a dožadují se, aby bylo testování léčiv na zvířatech úplně zakázáno. Aktivisté se přitom někdy nespokojují s nenásilnými protesty, ale násilím pronikají do zvěřinců toxikologických ústavů, vypouštějí pokusná zvířata na svobodu (kde je ale čeká v pro ně neznámých podmínkách jen utrpení a smrt) a dokonce fyzicky napadají personál testovacích zařízení. V několika zemích (Argentina, Španělsko, Nový Zéland) byla dokonce přiznána určitá lidská práva lidoopům; v těchto, ale i některých dalších zemích se nesmí k žádnému testování léčiv používat. Na druhé straně ale existují pacientské organizace požadující zajištění větší bezpečnosti nových léků a chemikálií rozšířením zkoušek *in vivo*. Nově se požadavky na rozšíření a urychlení zkoušek objevily např. v souvislosti s obávanou infekcí viru ebola. Nákaza se nevyhýbá ani gorilám a šimpanzům a striktní zákaz testování léčiv na těchto zvířatech může znamenat, že nebude možné vyvinout vakcínu, která by lidi i lidoopy účinně chránila.

Při preklinických testech se zjišťují **farmakodynamické i farmakokinetické vlastnosti** léčiv a zejména jejich **toxická**. Preklinické testování může začínat se skupinou několika látek, která se postupně zmenšuje. Pro klinické testování se pak vyberou nejperspektivnější z nich.

Rozsah a provedení preklinických zkoušek léčiva jsou určeny předpokládaným použitím (např. pokud nelze vyloučit podávání léčiva těhotným ženám, musí se zjišťovat jeho teratogenita a embryotoxicita) Předepsány jsou směrnicemi ICH (Guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals), které mají v ČR odraz ve vyhláškách ministerstva zdravotnictví a zemědělství a předpisech registračních orgánů). Preklinické („neklinické“) zkoušky by měly být dostatečně rozsáhlé a zevrubné, aby bylo minimalizováno riziko, že úspěšný kandidát na nové léčivo selže při podstatně nákladnějším klinickém zkoušení. Ovšem ani náklady na preklinické zkoušky *in vivo*, tj. na zvířatech, nejsou nezanedbatelné. Ke zkouškám toxicity nelze používat pouze myši nebo laboratorní potkany (někdy se hovoří o pokusných kryších, to však není správné, protože jde o hlodavce rodu *Rattus norvegicus* = potkan, nikoliv *Rattus rattus* = krysa), ale mají se provádět na několika druzích savců, z čehož alespoň jeden nesmí být hlodavec. 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 v ČR respektovány požadavky třetí části zákona o ochraně zvířat proti týrání „Ochrana pokusných zvířat“ (č. 246/1992 Sb., novela č. 162/1993 Sb.), a rovněž i zásady **správné laboratorní praxe** (SLP, GLP) podle vyhlášky č. 86/2008 Sb. Jejich nedodržení nebo 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 vývoj léčiva, které má zajímavou účinnost, jsou důležité především **toxikologické studie**. Mají prokázat, že látka nebude představovat přílišné riziko pro pacienta. Zjistí-li se toxické vedlejší účinky až při klinickém zkoušení nebo dokonce až po uvedení léčiva na trh, pak to znamená nejen velkou finanční ztrátu, ale také ohrožení dobrovolníků přihlášených ke zkouškám nebo i pacientů. Toxické účinky látek závisí na podané dávce. Zkoušky toxicity proto slouží také k **navržení bezpečné dávky léčiva**, která může být pacientům bez většího rizika podávána.

Léčivo se při toxikologických studiích dává pokusným zvířatům v dostatečně vysokých dávkách, aby se projevil toxický účinek. Zkoušky se provádějí na několika druzích pokusných zvířat, z nichž alespoň v jednom případě nejde o hlodavce. 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, LD₅₀, nebo střední letální koncentrace LC₅₀, tj. dávka nebo koncentrace, která způsobí úhyn 50% pokusných zvířat. Zkoušená látka se přitom podávala ve zvyšujících se dávkách skupinám po 10 zvířecích samcích a 10 samicích a zjišťoval se úhyn zvířat, k němuž došlo do týdne. Tento způsob znamenal pro mnoho zvířat utrpení, hodnocena byla pouze mortalita a výsledky nebyly vždy preveditelné na člověka. Účinnost testů se proto stala předmětem diskusí mezi farmakology, toxikology i ochránci zvířat a legislativci. Při zjišťování systémové toxicity, tj. toxických vlivů látky na celý organismus, nelze ale zkoušky *in vivo* nahradit. Klasický způsob zkoušek se dnes ale používá 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 samic a samic pokusných zvířat limitní dávka léčiva, obvykle 2 g/kg (látky s hodnotami LD₅₀ nad 2g/kg nejsou považovány za nebezpečné z toxikologického hlediska). Po skončení pozorování se výsledky vyhodnotí. Ukáže-li se, že dávka byla toxická, provedou se další zkoušky se sníženou dávkou. Pokusná zvířata, která přežila, se usmrtí a zjišťuje se, zda nedošlo k patologickým změnám na jejich orgánech.

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 návrh bezpečné počáteční dávky pro klinické zkoušky. Zkoušky chronické toxicity se provádějí u léčiv, o nichž se předpokládá, že budou používána po delší dobu. Zkouška trvá 6 měsíců u hlodavců a 9 měsíců u jiných pokusných zvířat. 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 poškozovat DNA (obsahují alkylující skupiny, mohou vytvářet volné radikály apod.). Mají se provádět se na dvou druzích zvířat, mohou to ale být hlodavci. Dlouhodobá zkouška (nejčastěji na potkanech) trvá nejméně 2 roky (ekvivalent průměrné doby života 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. Krátkodobé zkoušky se provádějí na transgenních myších s vysokou citlivostí na kancerogenní látky, nejlépe na kmenech TGM-p53 s vyřazeným tumorsupresorovým genem *p53* nebo rasH2 s nadměrnou expresí protoonkogenu *ras*. Pro srovnání se může podávat skupině zvířat některá z látek s prokázaným kancerogenním účinkem.

Mutagenita se většinou zjišťuje *in vitro* tzv. Amesovým testem. Při něm se používá mutovaný kmen bakterií *Salmonella typhimurium*, který nedokáže syntetizovat 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. Někdy se ke zkoušené látce ještě přidávají preparáty z jaterních buněk obsahující metabolizující enzymy. Přitom se zjistí, zda a jak jsou mutagenní hlavní metabolity látky. Alternativou je testování mutagenity na tkáňových kulturách savčích nebo i lidských buněk (buňky z vaječnicků čínského křečka, lymfocyty z periferní krve člověka nebo jiných savců). Projeví-li se látka jako mutagenní, zjišťuje se její mutagenita i při testech *in vivo*. Přitom se sleduje, zda u pokusných zvířat (nejčastěji myši) dochází k chromosomálním aberacím (poškození chromosomů, tvorba „mikrojader“ v lymfocytech, buňkách kostní dřeně a zárodečných buňkách).

Genotoxicita se nyní zjišťuje rovněž *in vitro* spolu s mutagenitou zkoumáním chromosomálních aberací, k nimž dochází v tkáňových kulturách vhodných buněk, nejčastěji z vaječnicků čínských křečků.

Zkoušky **reprodukční toxicity, embryotoxicity a teratogenity** se bez pokusných zvířat neobejdou. Nejprve se na samcích a samičkách laboratorních potkanů zkoumá, jestli látka negativně neovlivní vznik spermií a vajíček. Pak pokračují testy na březích samičkách 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 **orgánové toxicity** se zjišťuje, zda látka nezpůsobí dočasné nebo trvalé poškození kardiovaskulárního systému, centrálního i vegetativního nervového systému, funkce ledvin, dýchání, krvetvorby a srážlivosti krve, gastrointestinálního traktu apod. Většina zkoušek orgánové toxicity se stále musí provádět na pokusných zvířatech, některé z nich se však daří, alespoň při screeningu, nahrazovat testy *in vitro*. Např. zkouškami inhibice draslíkového kanálu hERG *in vitro* lze zjistit, zda léčivo může být příčinou vzniku srdeční arytmie. Přitom lze během 5-6 hodin otestovat 480 látek, zatímco předtím bylo v podstatě možné odhalit arytmii až při klinickém zkoušení. U vybraných kandidátů na léčivo je pak ale třeba zkoušky *in vitro* doplnit zkouškami *in vivo* a při následných klinických zkouškách se zaměřit i na zjišťování vlivu podaného léčiva na srdeční rytmus. K testům na jaterní toxicitu lze využít tkáňovou kulturu jaterních buněk získaných metodami buněčného inženýrství z přeprogramovaných lidských buněk vazivové tkáně. Požadavky na veškeré testy specifické orgánové toxicity jsou v současné době mnohem náročnější než dříve. Rozsah zkoušení *in vivo* přitom roste i přes snahu maximálně šetřit laboratorní zvířata. Důvodem je minimalizace rizika tragicky končících projevů nežádoucích toxických vedlejších účinků některých léčiv po jejich uvedení na trh. V minulosti byly zjištěny velmi nebezpečné vedlejší účinky pro určité skupiny pacientů u thalidomidu, terfenadinu, benoxapofenu, flekainidu a enkainidu, 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.

Z testů *in vitro* lze např. zmínit zkoušky absorpce v zažívacím traktu pomocí tzv. Caco 2 testu. Ten je založen na simulaci střevní sliznice buňkami nádoru střev speciálně kultivovanými tak, že vytvoří vrstvu podobající se střevnímu epitelu. Zkoumání permeace molekul léčiva přes tuto vrstvu pak přináší údaje, z nichž lze usuzovat, jak proběhne absorpce perorálních přípravků. K modelování metabolismu a lékových interakcí mohou být využity preparáty cytochromu P450, pro testování nefrotoxicity jsou vyvíjeny z kultur kmenových buněk „miniledviny“ atd. Testy *in vivo* ale přinášejí komplexnější farmakologické údaje. Pro tyto testy je vždy třeba vyvinout vhodné analytické metodiky pro stanovení koncentrace léčiva a jeho metabolitů v krvi a dalších biologických tekutinách.

Z výsledků preklinického zkoušení by měl vyplynout návrh postupu při následných klinických zkouškách léčiva, 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 zkoušky

Klinické hodnocení léčiv se provádí podle zásad **správné klinické praxe**. Postup a podmínky zkoušek jsou předepsány zákonnými předpisy a vyhláškami vycházejícími ze směrnic ICH Efficacy Testing. V ČR to je vyhláška č. 226/2008 Sb., která navazuje na zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. Zkoušení **nových** léčiv povolují lékové agentury na základě žádosti zadavatele („sponzora“). V zahraničí se žádost označuje anglickou zkratkou IND (Investigational New Drug Application).

Žádost má předepsanou strukturu. Obsahuje základní informaci o novém léčivu, obecný plán zkoušení, informace o chemickém složení, výrobě a kontrole jakosti substance i léčivého přípravku, dosavadní farmakologické a toxikologické údaje a diskusi o potenciálních terapeutických přínosech a rizicích podání léčiva a protokol plánované klinické zkoušky. Dále je v žádosti zdůvodněný návrh způsobu podání, velikost dávky, dávkovací schéma a doba podávání, jakož i jména, pracoviště a kvalifikace zkoušejících, plán a typ zkoušení, způsoby hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiva, počet a charakteristika subjektů, na nichž bude klinické hodnocení prováděno a protokoly pro jejich vyšetření zaměřené zejména na zjištění nežádoucích vedlejších účinků, případy, kdy má být zkoušení zastaveno nebo upraveno dávkování, 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. Součástí žádosti je dokument „**Soubor informací pro zkoušejícího**“ (Investigator's Brochure), který obsahuje údaje o fyzikálních, chemických a farmaceutických vlastnostech léčiva a jeho formulaci, dále o výsledcích preklinických zkoušek s přehledem farmakologických, farmakokinetických a toxikologických vlastností zjištěných u pokusných zvířat, popř. i u člověka (nemá-li být předmětem zkoušení první podání člověku) a konečně diskuse preklinických a předchozích klinických výsledků, z níž pak vyplynou konkrétní pokyny pro zkoušejícího.

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

Helsinská deklarace byla přijata na 18. světovém lékařském shromáždění v r. 1964 v Helsinkách a od té doby byla několikrát doplněna. Je souhrnem doporučení týkajících se biomedicínského výzkumu na člověku. Podle deklarace musí **etická komise** předem posoudit, zda klinické hodnocení je opodstatněné, 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 etickou komisi pro multicentrické hodnocení Ministerstvo zdravotnictví. Komise bývá pětičlenná, má být nezávislá na zadavateli studie („sponzorovi“), zkoušejících lékařích i na vedení zkušebního zařízení, jeden ze členů má mít laické povolání. Povolněním zkoušek činnost etické komise 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 zákona o léčivech Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), který zkoušení může povolit nebo zamítnout.

Aby nehrozilo zamítnutí, musí při přípravě klinického hodnocení a vypracování žádosti o jeho povolení spolupracovat lékaři, farmakologové, chemici a další odborníci. Při plánování zkoušek je třeba brát v úvahu přirozenou variabilitu dobrovolníků nebo pacientů, rozdíly v průběhu a stadiu jejich onemocnění, přítomnost různých rizikových faktorů (paralelní jiné onemocnění, těhotenství, věk apod.), možnost nežádoucích interakcí s jinými léčivy nebo složkami potravin a také postoje pacienta a/nebo lékaře k novému léčivu. Cílem je odlišit účinek léčiva od vlivu jiných faktorů, jakými jsou např. spontánní změna průběhu onemocnění nebo očekávání a předsudky pacientů i zkoušejících. SÚKL má do 10 dnů od doručení žádosti posoudit její úplnost a pak, obvykle do 2 měsíců (lhůta může být ve složitějších případech i delší, maximálně však 6 měsíců) má zkoušení povolit nebo zamítnout.

Pacienti, kteří se přihlásili ke zkouškám, si často od nového léčiva slibují příznivý výsledek. To zvyšuje pravděpodobnost, že se takový výsledek projeví i v případě, že léčivo předpokládaný účinek nemá. Jindy se pacienti mohou naopak nového léku obávat. Aby se zkreslení výsledků klinického zkoušení léčiva předešlo, má být k dispozici možnost srovnání. Tou je podání **placeba**, neúčinného neškodného přípravku, který má stejný vzhled jako zkoušené léčivo. Přitom se ukazuje, že placebo vyvolává léčebný účinek (ale někdy naopak „placebovou toxicitu“) až u 20-40% pacientů. Zkouší-li se nový lék na závažná onemocnění vyžadující trvalou léčbu a při podávání placebo by se mohl zdravotní stav pacientů zhoršit, srovnává se jeho účinnost s **dosavadním nejlepším nebo standardně používaným lékem**.

Pacienti se při klinickém zkoušení rozdělují do skupin, z nichž jedna dostává zkoušené léčivo a druhá placebo nebo známý lék. Výsledky se pak porovnávají. Aby výsledky nebyly očekáváním pacientů ovlivněny, neví pacienti, do které skupiny byli zařazeni, proto se říká, že klinická studie je (**jednoduše**) „**zaslepená**“. Kromě očekávání pacientů může výsledek ovlivnit i ošetřující lékař svým očekáváním, popř. preferováním některých pacientů. Aby se tak nestalo, nebývá někdy ani on informován o zařazení pacientů do skupin. 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** („kohort“) 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.

Klinické zkoušení probíhá pod dohledem „**monitora**“, kterého určí sponzor studie.

Cílem monitoringu klinických zkoušek je v první řadě zajistit, aby byla dodržena lidská práva a pohoda pacientů nebo dobrovolníků, aby oznamované výsledky byly správné, přesné, úplné a řádně zdokumentované a aby zkoušení probíhalo v souladu se schváleným plánem a protokolem zkoušek a byly při něm dodrženy zásady správné klinické praxe. Subjekty zkoušení jsou přitom pod stálým lékařským dohledem a podrobují se různým vyšetřením, aby se včas zjistily případné nežádoucí účinky léčiva. Jsou-li tyto účinky závažné, musí to zkoušející lékař neprodleně ohlásit monitorovi, který o nich informuje zadavatele studie i etickou komisi. Ta pak může odvolat svůj souhlas s dalším zkoušením léku, který se projevil jako nebezpečný nebo může zkoušení pozastavit do doby, než se objasní některé okolnosti (např. důvody zhoršení zdravotního stavu, které se zkoušeným léčivem nesouvisejí). Pokud to neučiní sám zadavatel, pak SÚKL nebo podobná instituce na základě stanoviska etické komise klinické zkoušení zastaví nebo přeruší. Určitou prevencí případných neúspěchů má být **adaptivní klinické zkoušení**, kdy se podle dosažených výsledků mění zkušební protokol, např. se upravují dávky podávaného léčiva nebo se na základě sledování vhodných biomarkerů určitá skupina pacientů ze zkoušek vyřadí. Lékové autority adaptivní zkoušení povolují, je-li takové provedení odůvodnitelné a s možností adaptace kritérií je předem počítáno.

Po skončení každé fáze klinického hodnocení je zadavatel povinen vypracovat souhrnnou zprávu, jejíž obsah je určen zákonnými předpisy. Zpráva s podrobným hodnocením výsledků je nejdůležitější součástí žádosti o povolení další fáze klinického zkoušení nebo žádosti o registraci léčiva.

Žádost o povolení další fáze klinického hodnocení musí obsahovat podobné údaje jako žádost o první podání léčiva člověku, zejména shrnutí dosavadních výsledků klinického hodnocení a plán zkoušek, údaje o pacientech, 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 u člověka ve srovnání s výsledky zkoušek na 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 bez vědomí lékaře jiná léčiva, kouřit nebo pít nápoje obsahující kofein a alkohol.

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

Zkoušky provádí vyškolený farmakolog na specializovaném pracovišti. Studie může být otevřená, kdy lékaři i dobrovolníci nebo pacienti vědí, co je jim podáváno. Nejprve je podána malá dávka léčiva určená podle preklinických výsledků. Např., byla-li nejvyšší tolerovaná dávka léčiva (která nevyvolává toxické vedlejší účinky) u pokusných zvířat 50 mg/kg, pak se 6-12 dobrovolníkům podá dávka 5 mg/kg, pro srovnání může být 2-4 subjektům podáno placebo. Zjistí-li se, že dávka je bezpečná, podané množství se zvyšuje (obvykle podle schématu 1 – 2 – 2,6 – 3,1 – 3,5 – 3,8 – 4,1 x 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, ale účinných 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 odebírána krev a moč pro stanovení koncentrace léčiva a jeho metabolitů. K usnadnění studia farmakokinetiky může být dobrovolníkům podáváno léčivo izotopicky značené. Ve fázi I se také mohou studovat interakce léčiva s potravinami (cílem je zjistit, zda léčivo má být podáno před nebo po jídle) a účinek léčiva na některé speciální skupiny zkoumaných subjektů (skupiny pacientů 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. \$ (asi 22 tis. \$ na 1 pacienta). Zjistí-li se výskyt závažných vedlejších účinků, je zkoušení zastaveno.

Na počátku roku 2006 byly zastaveny ve fázi I zkoušky monoklonální protilátky TGN1412 německé firmy TeGenero, které málem skončily tragicky. Humanizovaná protilátka TGN1412 se váže na receptory CD28 na T-buňkách imunitního systému a je jejím silným agonistou. Měla by léčit reumatoidní artritidu a chronickou lymfocytickou leukemii, ale její podání vedlo k tomu, že imunitní systém začal napadat vlastní orgány. Všech 6 dobrovolníků, kterým byla protilátka podána, vážně onemocnělo. U pěti přestaly řádně fungovat některé orgány, u šestého se údajně projevil příznak rakoviny. Dávka (cca 0,1 mg/kg) přitom byla 500x nižší než nejvyšší tolerovaná dávka u zvířat. Nakonec se sice všichni postižení zotavili, rekonvalescence však byla zdlouhavá. Událost vyvolala diskuse o bezpečnosti klinických zkoušek. Evropská agentura pro hodnocení léčiv EMA i FDA v USA proto zpřísnily předpisy pro hodnocení rizikových léčiv, za něž jsou nyní považovány i „humanizované“ protilátky. Jsou to původně zvířecí (myší) protilátky, které byly upraveny tak, aby nevyvolávaly v lidském organismu nežádoucí imunitní odezvu. „Humanizace“ mohla být příčinou toho, proč protilátka TGN1412 vyvolala prudkou reakci u člověka, přestože se při preklinických zkouškách na zvířatech jevila jako bezpečná. Předtím ale úspěšně proběhla řada klinických zkoušek jiných humanizovaných protilátek, při nichž nikdy nebyla podobná reakce organismu pozorována a tyto protilátky byly schváleny jako léčiva. Zkouška TGN1412 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. EMA předložila k diskusi návrh 28 opatření, např. změny schématu zvyšování dávek („mikrodávkování“), používání geneticky pozměněných hlodavců („humanizovaných“ myší), rozšíření zkoušek na primátech, popř. nahrazení dobrovolníků nemocnými pacienty apod. Nakonec ale byla akceptována jen některá z navržených opatření. Humanizované protilátky mohou být problémem z principu, ale zcela nedávno – v lednu 2016 – musela francouzská firma Biotrial zastavit zkoušky nového nízkomolekulárního přípravku portugalské firmy Bial pro léčbu úzkostných stavů a podobných poruch se zatím nezveřejněnou strukturou (podle některých pramenů mělo jít o kanabinoid), když několik z 90 dobrovolníků, kterým byl přípravek od září 2015 opakovaně podáván, muselo být pro vážné problémy hospitalizováno. Jeden zemřel a u pěti dalších mělo dojít k nevratným změnám v mozku. První rozbor příčin naznačují, že při zkoušce nebyla respektována doporučení EMA.

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

Zkoušky fáze II se provádějí u pacientů trpících chorobou, k jejíž léčbě je léčivo určeno. Účastní se jich několik desítek až stovek pacientů dobrovolníků. Provádějí se na specializovaných klinických pracovištích. Někdy se 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. Zkoušky fáze II trvají obvykle asi 2 roky a náklady mohou přesáhnout 10 mil. \$ (nyní v průměru činí kolem 36 tis. \$ na pacienta).

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 nejhodnější. Zatímco cílem fáze I bylo prokázat bezpečnost léčiva, fáze II je orientována především na průkaz jeho terapeutické hodnoty. Avšak ani bezpečnost není opomíjena, pacienti jsou pravidelně vyšetřováni a kontrolováni pomocí biochemických nebo i fyzikálních testů (např. EKG). Vedlejší účinky jsou zaznamenávány, aby mohlo být správně porovnán poměr mezi rizikem použití a přínosy léčiva (risk-benefit ratio).

Pro hodnocení přínosů se v plánu studie vytýčí parametry, jichž má být dosaženo. Je výhodné, když je lze kvantitativně vyhodnotit (např. jako střední dobu přežití pacientů, dobu do uzdravení nebo nového vypuknutí onemocnění, změny velikosti nádoru u onkologických onemocnění, změnu počtu určitého typu krvinek, aktivity jaterních enzymů, množství virových částic nebo jiných patogenních mikroorganismů v tkáních apod.). Někdy je však třeba účinnost posuzovat na základě subjektivních vyjádření pacientů (např. zmírnění pocitu bolesti, úzkosti apod.) zaznamenaných v dotaznících, které mají být sestaveny tak, aby účinnost terapie i vedlejší účinky 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.

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. I předchozí fáze zkoušek byly nákladné, ovšem náklady na zkoušky fáze III je zpravidla značně převyšují a dosahují téměř 50 tis. \$ na pacienta. Správně naplánovat, zorganizovat, monitorovat a řídit klinické zkoušky fáze III je těžké. Provádějí se i u tisícovek pacientů. Bývají multicentrické, zkušební pracoviště jsou často v několika různých zemích, protože se tak lépe prokazují přínosy léku pro co možná nejširší populaci. V poslední dekádě se staly dosti vyhledávaným místem pro klinické zkoušky nových léčiv i země střední a východní Evropy. 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 jsou přitom podstatně nižší. Nedávno se do popředí dostaly Čína, Indie a Brazílie, kde náklady na zkoušení jsou ještě nižší a přitom je tam i více pacientů. Přes tyto výhody zaujala ČR v pořadí atraktivnosti míst pro klinické zkoušení díky vysoké kvalitaci zkoušejících páté místo, hned za vyjmenovanými zeměmi a USA (kde je zase nejlepší infrastruktura). V poslední době renomé Indie ale pokazilo zjištění o falšování výsledků tam prováděných klinických zkoušek.

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 dvojité zaslepené. Výsledky získané na různých místech mají být podobné.

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. Starším pacientům, ale i dětem nebo těhotným je často třeba upravit režim terapie a dávky léčiva snížit. Starší organismus léčivo pomaleji odbourává a vylučuje z těla. U starších pacientů je kromě toho 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 dalšími léčivy, což pak může zapříčinit nežádoucí lékové interakce. Rizikem je také nedostatečná compliance, nedodržování předepsaného léčebného režimu staršími pacienty – zapomenuté nebo naopak opakované požití léčiva, které může vést k předávkování.

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

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 řádnému posouzení bezpečnosti nových léčiv. Před několika lety po protestních manifestacích pacientů s AIDS v USA na sklonku 80. let minulého století a nedávno po vypuknutí epidemie eboly média ale kritizovala FDA 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 neprodlovat a neprodrazovat. Pro urychlení postupu schvalování může být přípravkům pro léčbu závažných onemocnění udělen statut rychlého přednostního posouzení („fast track“) výsledků klinických zkoušek. Novým opatřením pro zvýšení bezpečnosti nových léčiv je požadavek EMA na souhrnné publikování **všech** výsledků klinického zkoušení, který má být uplatňován od 1.1.2015 (předtím výrobci většinou zveřejňovali pouze pozitivní výsledky).

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, jako je v ČR SÚKL, které pak rozhodnou, zda léčivo splňuje požadovaná kritéria a výsledky zkoušek postačují k tomu, aby bylo povoleno pro široké využití. Registrace je důležitým mezníkem vývoje léčiva, neznamená však, že končí sledování jeho účinnosti a bezpečnosti, které i pak pokračuje „**postmarketingovým**“ **sledováním** neboli **farmakovigilancí**.

Léčivo je nejprve povoleno pro kontrolovanou preskripci, tj. výsledky dosažené při jeho předepisování jsou pečlivě sledovány. Předepsaná doba postmarketingového sledování je nejméně 5 let. Cílem tohoto sledování (někdy označovaného jako fáze IV klinického zkoušení) je doplnění výsledků předchozích klinických studií o posouzení rizik, které přináší široká preskripce léčiva u běžné populace tvořené nejrozličnějšími skupinami pacientů, kteří mohou mít další problémy, současně užívají řadu dalších léků apod. V úvahu je třeba brát 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 až v době přesahující dobu zkoušení. Proto je nezbytné léčivo po uvedení na trh nejen sledovat, ale také pružně reagovat na zjištěné vedlejší účinky. Za zákonů statistiky vyplývá, že všechny závažné vedlejší účinky léčiva nemusí být odhaleny ani při jeho rozsáhlém zkoušení u tisíců pacientů z různých skupin. Jestliže se některá anomálie, např. určitá metabolická porucha, vyskytne pouze u 1% pacientů, pak k tomu, aby byl spolehlivě zjištěn účinek léčiva na takové pacienty, muselo by 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 nepříznivých účinků léčiva na pacienty s ještě desetkrát vzácnějšími problémy by bylo třeba provádět zkoušky u 18.000 pacientů atd. Zapojení tak rozsáhlého souboru pacientů by klinické zkoušení značně komplikovalo, prodlužovalo a 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 dokumentaci o léčivu, jako jsou souhrny charakteristik produktu (SPC), doplnit informace 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 rhabdomyosa – destrukce kosterního svalstva. Několik desítek dalších pacientů sice nezemřelo, ale mělo poškozené zdraví. Cerivastatinem bylo v USA léčeno na 700.000 pacientů, rhabdomyosa se projevila u asi 0,01% z nich. V r. 2004 stáhla firma Merck & Co. z trhu rofecoxib (Vioxx) pro poruchy činnosti srdce. Stažení přípravku, jehož celosvětové prodeje činily 2,5 mld \$ za rok, bylo pro firmu velice bolestivým opatřením, navíc musela zaplatit asi trojnásobně vyšší částku na odškodné a pokuty, k nimž byla odsouzena. 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 předí zájmu nejen u lékových autorit, ale i veřejnosti a politiků. Požadavky na klinické zkoušení a farmakovigilanci nových léčiv jsou proto přesněji definovány, rozšiřovány a zpřísnovány.

Platí to zejména pro léky z ATC skupin, v nichž se u jiných léků projevily závažné vedlejší účinky. Po stažení cerivastatinu (Lipobay, Bayer) z trhu se zkoumalo, zda jiné statiny nemají podobné účinky. To se však neprokázalo. K žádným dalším omezením u této skupiny léčiv proto nedošlo, jen se zvýšily prodeje konkurentů cerivastatinu a atorvastatin (Lipitor, Pfizer) se stal ke konci první dekády 21. století nejprodávanejším léčivem s tržbami přes 13 mld. \$ ročně. V případě inhibitorů cyklooxygenasy, coxibů, byla však situace jiná. I když firma Pfizer tvrdila, že její dva coxiby (celecoxib – Celebrex a valdecoxib – Bextra) riziko kardiovaskulárních příhod nezvyšují, po pečlivém prověření výsledků byla v srpnu 2005 požádána FDA i EMA, aby přípravek Bextra stáhla z trhu. Celebrex zatím na trhu zůstal, příbalový leták však musel být doplněn o varování před zvýšeným rizikem pro některé pacienty.

Vedlejší účinky léčiv bývají nejčastější příčinou medicinských chyb.

Chyby při léčení, **iatrogenese** (z řeckého *iatros* = lékař, léčitel) bývají ve vyspělých státech na čelním místě mezi důvody druhotných onemocnění a někdy i úmrtí pacientů (např. v USA mají být nežádoucí důsledky léčby podle různých odhadů příčinou úmrtí asi čtvrt milionu pacientů za rok). Asi třetina úmrtí je způsobena nosokomiálními infekcemi (nákazami v nemocnici), nejvíce (40-45%) je však způsobeno nežádoucími účinky léčiv a lékovými interakcemi. Ne vždy ale jsou příčinou chyby v preskripci. Jestliže se vedlejší účinky léčiva zjistí až po jeho uvedení na trh, pak o nich lékaři nemusí být informováni. Rezistence vůči léčivu nebo alergie na ně mohou být odhaleny až po jeho podání. Velmi častou příčinou iatrogenních problémů jsou lékové interakce. Někdy lékař o nežádoucích interakcích předepisovaných léčiv neví, jindy pacient neinformuje svého praktického lékaře o lécích, které mu předepsal specialista a naopak. Lékové interakce mohou způsobit i volně prodejné léky, včetně rostlinných přípravků nebo potravinových doplňků, které si pacient sám kupuje, aniž by jejich používání konzultoval s lékařem. Známé jsou např. případy interakcí léčiv s látkami z odvarů třezalky, která je v některých zemích populárním přírodním léčivem, nebo i ze šťávy grapefruitů. Ošetřující lékař by si měl být vědom možností vedlejších účinků a/nebo lékových interakcí a zejména po předepsání nových léků pacientův zdravotní stav sledovat. Jinak mu mohou dokonce hrozit 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. Takoví právníci ovšem „nebezpečnost“ léčiva často přehánějí, aby vysoudili vysoké odškodnění i v případech, kdy zdravotní problémy nebyly způsobeny vedlejšími účinky léku, ale měly jiné příčiny.

Standardní klinické zkoušení léčiva může pokračovat i po jeho uvedení na trh. Je to většinou v případech, kdy chce výrobce **rozšířit indikaci léčiva**, tj. požádat o schválení jeho jiného použití.

Např. u nádorových onemocnění musí být léčivo zvlášť schváleno pro léčbu každého z hlavních typů nádorů nebo i určitá stadia nádorového onemocnění. Paklitaxel tak např. byl na základě prvních klinických zkoušek nejprve schválen pro léčbu nádorů vaječníků a až 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 registrací 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, popř. i třetí volby** podávaného pacientům po selhání léčby dosavadními léky. Po získání pozitivních výsledků pak usiluje výrobce o schválení i jako léku první volby.

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 zkoušení. 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. Ten pak 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 5-7 pacientů z 10.000). U těchto onemocnění někdy ani nelze získat dostatečně velký počet pacientů pro řádné klinické odzkoušení nových léků. V takových případech přistupují kompetentní orgány ke schvalování nových léčiv pro jejich onemocnění jinak než k ostatním léčivům.

Nová léčiva pro vzácná onemocnění tak 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.

U **generických léčiv** mohou rozsáhlé klinické zkoušení nahradit zkoušky prokazující **„zásadní podobnost“** (essential similarity) generika s již zaregistrovaným referenčním přípravkem. Požadavek na „zásadní podobnost“ generika zahrnuje dokumentované prokázání podobných chemických a fyzikálních vlastností (chemická ekvivalence a farmaceutická ekvivalence, tj. stejná forma a síla, podobný profil nečistot, stabilita, u pevných lékových forem disoluce) a zejména pak tzv. **bioekvivalence**. Bioekvivalence je hlavním kritériem zásadní podobnosti. Žádost o povolení zkoušek generika se někdy označuje zkratkou ANDA (Abbreviated New Drug Application)

Fyzikální a chemické parametry generika musí v povoleném rozmezí kolísání hodnot odpovídat registrovanému přípravku. Zkoušky bioekvivalence mají ve srovnání s klinickými zkouškami omezený rozsah. Zúčastní se jich několik pacientů, jimž je podáván buď nový, nebo již zaregistrovaný srovnávací přípravek. Rozdělení pacientů do skupin je náhodné, podobné jako při zkouškách nového léčiva. U pacientů se hodnotí farmakologické parametry, jako je časový průběh změn koncentrace léčiva v krvi, rychlost eliminace apod., které opět musí být ve statisticky přijatelném rozmezí shodné u generika a referenčního přípravku. Zkoušky, při nichž se zjišťuje požadovaná účinnost i nežádoucí vedlejší účinky léčiva se nahrazují odkazem na výsledky preklinického a klinického zkoušení původního léčiva pokud netrvá jejich legislativní ochrana.

V současnosti se z hlediska registrace léčiva považují za zásadně podobné různé isomery, polymorfní formy, soli, solváty a komplexy, estery a další deriváty, ovšem za předpokladu, že se v organismu chovají prakticky stejně a že tedy nedošlo k výrazné změně jejich farmakodynamických a farmakokinetických vlastností ve srovnání s dosavadním „referenčním“ přípravkem, tj. že jsou bioekvivalentní.

V minulosti tomu tak nebylo. Jako zajímavost lze uvést, že průlom v chápání zásadní podobnosti přinesl případ paroxetinu, jehož substance byla vyvíjena v Lachemě Brno v rámci společného projektu s nizozemskou firmou Synthron. Paroxetin je významné antidepresivum, které poprvé připravila a vyrábí firma GlaxoSmithKline. Ta v přípravku Paxil používá 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. Firma Synthron si svůj přípravek zaregistrovala v Dánsku s odvoláním na bioekvivalenci s původním přípravkem. To se firmě GlaxoSmithKline nelíbilo a dánskou lékovou agenturu zažalovala za to, že bez klinického zkoušení neoprávněně zaregistrovala přípravek jako bioekvivalentní s jinou solí, než byl patentově stále chráněný hydrochlorid. Evropský soud však žalobu odmítl a rozhodl, že registrace odvolávající se na bioekvivalenci přípravků s hydrochloridem a mesylátem paroxetinu byla oprávněná. To pak vyvolalo změnu evropské lékové legislativy, v níž se objevila ustanovení týkající se nově chápané zásadní podobnosti.

S nástupem „biologických léčiv“, tj. terapeutických biopolymerů a končící patentovou ochranou prvňích z nich, se dostává do popředí otázka registrace **biogenerik** (biosimilars). Zatímco u nízkomolekulárních léčiv lze poměrně snadno prokázat shodnost chemické stavby, u molekul biopolymerů, např. některých protilátek s molekulovou hmotností 140-150 kDa, používaných v terapii to není možné.

Lékové agentury proto hledají mechanismy pro povolování biogenerik, což se odráží v rozsahu požadovaných klinických zkoušek. Evropská agentura EMA zveřejnila svoji směrnici specifikující požadavky na zkoušení biogenerik a průkaz jejich bioekvivalence s původním přípravkem v r. 2012, podobné směrnice FDA byly v USA vydány ale až v letech 2015-2016. Rozsah zkoušení má být dohodnut pro každé biogenerikum zvlášť, protože kategorie „biologických léčiv“ je značně různorodá. Přes různé problémy byla ale první biogenerika již povolena jak v EU, tak i USA

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 pro registraci, marketing authorisation, je v tomto směru výstižnější).

Postup při registracích je předepsán zákony, v ČR to je zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. a vyhláška o registraci léčivých přípravků č. 228/2008 Sb. Při registračním řízení se prověřuje, zda způsob a 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, jenž dostatečnou měrou převáží nad riziky, která jsou s podáváním léku spojena. Za rizika jsou považovány nejen nežádoucí vedlejší účinky odhalené při klinických zkouškách, ale i závažná preklinická zjištění (např. o mutagenitě nebo kancerogenitě léčivé látky). Lékové agentury požadují od žadatelů o povolení léčiva předložení dokumentu nazývaného v Evropě Plán řízení rizik (Risk Management Plan, RMP) a v USA Hodnocení rizik a strategie jejich snížení (Risk Evaluation and Mitigation Strategy). Současně se přitom hodnotí, zda informace výrobce podávané o léčivém přípravku pacientům a lékařům jsou dostatečné, výstižné a podložené výsledky klinického zkoušení. Evropská agentura pro léčiva požaduje, aby od r. 2015 byly výsledky provedených klinických studií zveřejňovány a mohly tak být posouzeny i širokou veřejností.

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 nejen výsledky preklinického a klinického zkoušení, ale současně obsahuje i podrobné údaje o výrobě, analytickém hodnocení a o stabilitě léčiva.

Žádost se podává po skončení a vyhodnocení fáze III, ale výjimečně může být 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. Pokud výrobce dostatečně neprokáže dříve deklarované přínosy, může být povolení po stanovené lhůtě dokonce zrušeno.

V zemích EU mohou být léčiva registrována jednou ze čtyř registračních procedur:

Národní registrace probíhá pouze v jednom státě. Není výhodná, týká-li se léčiva, které má být exportováno do více zemí, protože vícenásobná národní registrace představuje značnou finanční i administrativní zátěž. Nesmí se používat u přípravků s povinnou centralizovanou registrací a pro přípravky, které už jsou v EU registrovány nebo u kterých probíhá registrace v jiném členském státě EU.

Přípravek, který ještě není v žádném státě registrován, může být zaregistrován v jednom referenčním státě **decentralizovanou procedurou**. Posuzování žádosti o registraci s příslušnou dokumentací je přitom prováděno pouze jednou národní lékovou agenturou referenčního státu.

Po zaregistrování v referenčním státě mohou ostatní státy léčivo zaregistrovat **procedurou vzájemného uznání registrace**. Procedura je určena pro uznání již existující registrace v jednom členském státě v ostatních státech EU.

Centralizovanou procedurou musí být od října 2005 povinně registrována „biologická“ léčiva (např. monoklonální protilátky), nová léčiva pro nádorová onemocnění, AIDS, neurodegenerativní onemocnění, diabetes a léčiva pro léčbu vzácných onemocnění. Hodnocení žádosti o registraci přitom zajišťuje Evropská léková agentura EMA a registrační výměr platný ve všech zemích EU vydává Evropská komise.

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 výše zmíněnými zákonnými předpisy

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, odpovídám 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 zaplacený příslušné registrační poplatky, pak registrační oddělení SÚKL vydá pro léčivo **registrační výměr**. Po registraci je přípravek zaveden do databáze SÚKL. Pokud v cestě nestojí legislativní překážky (patentová ochrana), může výrobce zahájit jeho prodej. Evropská léková legislativa umožňuje registrační řízení zjednodušit a zaregistrovat léčivo v určité zemi výše zmíněnou procedurou vzájemného uznání registrace, tj. akceptování výsledků registračního řízení v jiném členském státě EU, který je považován za „referenční“.

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, resp. zneužívá 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.

Aby 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 splácení 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. Ani po registraci nesmí být generikum uvedeno na trh, jestliže již neuplynulo 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. 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. Nové poznatky si mohou vynutit změny v údajích o přípravku (SPC), informacích v příbalovém letáku, popř. i na obalu léčivého přípravku. Za správnost údajů v SPC nese zodpovědnost výrobce, stejně jako za nepředvídané účinky přípravku.

Pokud se ale odchýlí od použití léku, které je deklarováno v SPC (tzv. off-label use) ošetřující lékař, pak tím sám přejímá odpovědnost za důsledky takového použití, a to nejen z hlediska zdravotního, ale i patentoprávního. 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 mimořádných případech, např. při epidemiích, kdy časová náročnost procesu schvalování by znemožnila včasné nasazení účinných léků, může ale povolit Ministerstvo zdravotnictví výjimkou z registrace a umožnit tak jednorázový nebo opakovaný dovoz i použití přípravků, které nejsou v ČR zaregistrovány.

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

Při prodloužování registrace se posuzuje, zda se během používání přípravku 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, z nichž lze 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 větších změn je nákladné a může být i zdlouhavé. Žádosti o změnu se posuzují podle typu změny.

Typ změny je definován nařízením Evropské komise č. 1085/2003. Za **malé změny** jsou přitom považovány změny, které by neměly mít negativní dopad na účinnost a bezpečnost léku. Dělí se dále podle charakteru do dvou skupin. 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, změna 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 schválení, jestliže držitel registrace neobdrží do 30 dní po podání žádosti oznámení, že změnu nelze provést.

Mezi **velké změny** patří změna výrobního postupu účinné látky i finálního přípravku (včetně změny typu výrobního zařízení), změna množství nebo typu 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 i uvolnění prodeje přípravku, který mohl být předtím vydán pouze na předpis lékaře. Mezi velké změny patří i prodloužení doby upotřebitelnosti přípravku, o něž lze požádat v případě příznivých výsledků dlouhodobých stabilitních zkoušek. Žádosti o schválení velkých změn musí být adekvátně dokumentačně podloženy validačními protokoly, srovnáním disolučních profilů, novými výsledky stabilitních studií apod. To všechno může zavedení změn výrazně oddálit.

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 nově uvádět na trh nezměněné přípravky. 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, mohou některé státní autority změnu schválit rychle, jiné pomaleji. To pak výrobu a distribuci léčiva komplikuje a prodražuje. 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 povolení klinických zkoušek, registraci léčiva, stejně jako pro zaregistrování změn, rozšíření nebo prodloužení registrace je **zaplacení příslušných poplatků**.

Nejde o poplatky nízké. Jejich výše je určena příslušnými vyhláškami a ustanoveními. Poplatky SÚKL činí (ustanovení UST-29): za registraci nového přípravku 250 tis. Kč, žádost o zahájení decentralizovaného postupu registrace s ČR jako referenčním státem 350 tis. Kč, žádost o uznání rozhodnutí o registraci vydaného jiným členským státem nebo o uznání rozhodnutí decentralizovaným postupem 100 tis. Kč, registrace generika 200 tis. Kč, rozšíření registrace o novou gramáž nebo lékovou formu 100 tis. Kč, prodloužení 150 tis., žádost o velkou změnu 70 tis. Kč, malou změnu 4.700 Kč resp. 6.700 Kč, žádost o povolení klinického zkoušení 67.300 Kč, žádost o povolení výroby nesterilních přípravků 48.900 Kč, sterilních přípravků 64.500 Kč atd. Přes poměrně značné částky jsou poplatky SÚKL v mezinárodním srovnání relativně nízké. Např. EMA vybírá poplatky mnohonásobně vyšší: za registraci nového léčiva 251.500 €, generika 97.600 €, prodloužení registrace 12.500 €, schválení malé změny 2.700 resp. 6.300 € a velké změny 75.500 € (je-li nutné odborné posouzení).

Farmakoekonomika

Vzhledem k vysokým nákladům na výzkum a vývoj jsou moderní léčiva mnohem dražší než staré přípravky, přesto z hlediska celkových nákladů na terapii může být jejich použití finančně přínosné. Posuzováním nákladů na terapii léčivy se zabývá **farmakoekonomika**.

Např. může být ekonomickým přínosem lék, který je sice ve srovnání s jinými léky několikrát dražší, ale významně zkracuje dobu hospitalizace. Výhodné je i to, když se lék nemusí podávat dlouhotrvající infuzí v nemocnici, ale pacient jej užívá např. ve formě tablet nebo tobolek doma, popř. mu jej může ambulantně podávat zdravotní sestra. Náklady na léčbu může významně snížit i dražší lék s méně nežádoucími vedlejšími účinky. V Německu spočítali, že tamní náklady na hospitalizaci pacientů zapříčiněnou vedlejšími účinky léků činí ročně přes 0,5 mld. €. Tyto náklady dále zvyšuje podávání jiných léků k potlačení vedlejších účinků, např. krevních faktorů k podpoře narušené krvetvorby.

Náklady na léčbu lze snížit i účinnou prevencí, např. očkováním.

Pojišťovny přitom často paradoxně akceptují vysoké náklady na léčbu nemocí, zatímco váhají s úhradou za preventivní opatření nebo screeningová vyšetření zaměřená na vyhledání časných stadií onemocnění, která lze léčit levněji.

Farmakoekonomika studuje, jak se léčba určitým přípravkem promítá do celkových nákladů na zdravotní péči. Posuzuje a srovnává účinnost různých léčiv a postupů terapie mezi sebou, přihlíží přitom i k nákladům na hospitalizaci a na potlačování vedlejších účinků léčiv a bere v úvahu i kvalitu života pacienta. Farmakoekonomické studie sice nemohou samy o sobě snižovat náklady na léky, mohou však pomoci při hledání oblastí, kde vynaložené prostředky přinesou maximální užitek.

V některých zemích jsou pro farmakoekonomické posuzování účinnosti léčby ustaveny speciální instituce, které jsou nezávislé na výrobcích léků. Např. ve Spojeném království to jsou experti Národního ústavu pro klinickou excelenci, NICE. Pokud NICE některý lék nedoporučí s tím, že jeho přínosy nevyváží náklady na léčbu, pojišťovny jej nehradí. V Německu je podobnou institucí Ústav pro kvalitu léčebné péče, IQWiG, ve Francii Komise pro transparentnost, v některých zemích, jako je Itálie, Nizozemí nebo Švédsko jsou v podstatě přejímány závěry NICE. V USA zatím podobná instituce neexistuje. Pojištěnci v USA ovšem nemají nákladnou léčbu plně hrazenou a musí si na ni připlácet (jde o částky 1.200-24.000 \$ na terapeutický cyklus). Rozhodnutí NICE a podobných institucí musí být řádně zdůvodněné a zdůvodnění zveřejněno. Výrobci i pacientské organizace mají právo tato rozhodnutí napadnout, zjistí-li ve zdůvodnění chyby. Často však spíše dochází k tomu, že výrobci snížili cenu léčiva, aby při dalším srovnávání přínosů a nákladů léčby uspěli. Při určování maximálních cen i výše úhrady se v ČR farmakoekonomika zatím příliš neuplatňovala, pověření odborníků (SÚKL) místo úředníků Ministerstva zdravotnictví řízením cenové politiky u léčiv by však mohlo přinést zodpovědnější přístup k porovnávání přínosů léčby a nákladů na používaná léčiva.

Farmakoekonomické posuzování je relativně snadné u léků, které zkracují a zjednodušují léčbu. Tam lze náklady spojené s podáním nového léčiva porovnat s přínosem zkrácení hospitalizace nebo omezením terapeutických procedur a/nebo podávání doplňkových léčiv. Některá léčiva, např. léky proti rakovině, však takto hodnotit nelze. V takových případech se farmakoekonomická výhodnost léčiv posuzuje podle toho, jak prodlouží **dobu přežití pacientů**.

Klíčovou otázkou při takovém posuzování je, jaká cena se má přisoudit lidskému životu. Počítání s cenou života se může jevit jako neetické, prostředky na zdravotní péči však nejsou neomezené. To, že drahá, ale pojišťovnami hrazená léčba prodlouží život jednoho pacienta jen o několik týdnů, může znamenat, že budou scházet peníze na léčbu jiného pacienta, která by přinesla trvalejší výsledek. V USA byly před časem na základě doporučení expertů náklady na prodloužení života o jeden rok považovány za efektivní, jestliže nepřesáhly průměrné roční náklady na dialýzu pacientů se selháním ledvin. Tyto náklady v 90. letech činily v průměru asi 50 tis. \$ na jeden „člověkorok“, nyní mají činit asi 130 tis. \$ na jeden „člověkorok“.

Vedle samotné doby přežití je pro pacienty důležitá i **kvalita života**. Ta je odlišná u pacienta, který po skončení terapie žije normálním životem a jiná u pacienta, kterému léčba sice prodloužila život, ale za cenu omezení některých životních funkcí.

Ve farmakoekonomických studiích se proto doba přežití nevyjadřuje prostým časovým údajem v rocích nebo měsících, ale v tzv. **jednotkách QALY** (Quality Adjusted Life Year), které jsou přepočtem na roky života se standardní kvalitou.

QALY je univerzální míra zdravotního výsledku použitelná u všech pacientů a všech nemocí, protože kombinuje jednoduchým způsobem přírůstek či ztrátu kvantity života (mortalita) a kvality života (morbidity). Např. u pacienta s jednou amputovanou končetinou se léta života přepočítávají na QALY vynásobením koeficientem 0,5. Koeficienty pro různá onemocnění jsou ovšem předmětem dlouhých diskusí. Podle WHO mají být nové léčebné postupy nákladově efektivní, jestliže 1 QALY nepřijde draž než je trojnásobek HDP na obyvatele. To je v ČR asi 1,2 mil. Kč. V průměru se v Evropě terapie považuje za nákladově přijatelnou, jestliže její cena nepřesáhne 35.000 €/1 QALY, v USA je tento limit vyšší a má činit asi 100 tis. \$/QALY.

I když je význam farmakoekonomiky pro racionální lékovou politiku značný, v ČR je tato oblast zatím spíše jen v plénkách. Počet provedených a opublikovaných farmakoekonomických studií je poměrně malý a pro průkazné porovnávání přínosů a nákladů léčby určitým léčivem nedostatečný. Situace by se však měla změnit, protože SÚKL začíná takové studie vyžadovat jako podklad pro cenová jednání.

Více informací poskytují různé zahraniční farmakoekonomické studie. Jak však ukazuje výše uvedené srovnání nákladovosti dialyzační léčby v ČR a USA, je třeba k výsledkům zahraničních studií přistupovat opatrně. Vzhledem k různým cenám léků, jakož i léčebné péče a skladby zdravotnických výdajů v různých zemích je třeba provádět farmakoekonomické hodnocení vždy pro každý stát zvlášť. Údaje z jiných zemí lze pro posouzení nákladovosti použít pouze po složitém přepočtu podle aktuálních údajů se zahrnutím parity kupní síly a ceny různých položek zdravotní péče pro příslušnou zemi.

Problémem je, že farmakoekonomické rozbory předkládají výrobci, kteří mají zájem farmakoekonomické parametry svého léčiva vylepšit, např. vynecháním nákladů na potlačení vedlejších účinků. Zajímavé farmakoekonomické informace poskytují proto spíše různé zahraniční studie prováděné nezávislými odborníky. Jak však ukazuje srovnání nákladovosti dialyzační léčby v ČR a USA, je třeba k výsledkům zahraničních studií přistupovat opatrně. Vzhledem k různým cenám léků, jakož i léčebné péče a skladby zdravotnických výdajů v různých zemích by bylo třeba provádět farmakoekonomické hodnocení vždy pro každý stát zvlášť. Údaje z jiných zemí lze pro posouzení nákladovosti používat pouze po složitém přepočtu podle aktuálních údajů se zahrnutím parity kupní síly a ceny různých položek zdravotní péče pro příslušnou zemi.

Se stárnutím pacientů se náklady na léčbu, tedy i náklady na léky, postupně zvyšují. Srovnání nákladů na léčbu pacientů v posledním půlroce před smrtí ukázalo, že tyto náklady jsou v průměru stejné, jako náklady na zdravotní péči za celý předchozí život. Z farmakoekonomického hlediska může být léčba umírajících pacientů výrazně neefektivní. Přesto nesmí lékařská péče polevit ani v posledním období života. Může se však zaměřit jinak, ne na to, aby pacientovi život a tím často i jeho bolesti zbytečně prodlužovala, ale aby jeho poslední dny ulehčila. Před farmakoekonomikou má mít v takových případech vždy přednost **lékařská etika**. Ovšem rozhodování o tom, co je etické a co nikoliv, ale není nijak snadné.

Moderní medicína dokáže mnohdy prodlužovat život na velmi dlouhou dobu. Přitom však může být překročena hranice, kdy se smysluplné prodlužování života mění v neúčelné oddalování smrti. Jde např. o nákladné udržování životních funkcí pomocí podpůrných přístrojů prakticky již nežijícího pacienta. Ani tehdy však nepřichází v ČR ani většině jiných zemí z etických a zákonných důvodů v úvahu usmrcení pacienta, eutanazie, byť by to bylo na jeho přání. Vyloučeno však není ukončení neúspěšné léčby. Např. onkologové musí u pacientů v terminálním stadiu nádorového onemocnění řešit otázku, zda aplikovat další cykly nákladné chemoterapie, která způsobuje pacientovi obtíže a lze předpokládat, že nakonec stejně pomůže jen o něco prodloužit jeho utrpení, nebo chemoterapii ukončit a paliativní léčbou zbavit pacienta bolesti v jeho posledních dnech. Podle doporučení onkologické společnosti J.E. Purkyně má o ukončení neúspěšné léčby pacienta rozhodovat odborný tým, a to především na základě medicínských důvodů. Ošetřující lékař pak má o ukončení neúčinné chemoterapie informovat pacienta s tím, že lékařská péče nekončí, ale přechází na paliativní léčbu, která se soustředí na zlepšení kvality života po dobu, která pacientovi zbývá.

Klasifikace léčiv

Léčivé přípravky mívají různé obchodní názvy, i když obsahují stejnou účinnou látku. Aby bylo možné vyhledávat důležité informace o léčivech, např. o jejich registraci, vlastnostech, cenách, úhradách pojišťovny, spotřebě apod. v různých medicínských a farmaceutických databázích a některých dalších podkladech bez ohledu na různost obchodních názvů, jsou léčiva roztríděna podle účinných látek systémem mezinárodní ATC (Anatomicko-Terapeuticko-Chemické) klasifikace do různých skupin a podskupin.

Výsledkem třídění je ATC kód, který je specifickým označením léčiva naznačujícím do které skupiny léčivo patří. Podle ATC systému jsou členěny i některé učebnice věnované farmakoterapii.

ATC kódy přiděluje léčivům mezinárodní pracovní skupina pro metodologii statistiky léčiv Světové zdravotnické organizace (WHO, World Health Organization) v Oslo. Metodika přidělování a kódy jednotlivých skupin léčiv jsou ve směrnici WHO na stránce http://www.whooc.no/filearchive/publications/2016_guidelines_web.pdf, kódy přidělené novým léčivům jsou v publikaci ATC Index, http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ a v časopisech WHO Pharmaceutical Newsletter a WHO Drug Information. Od r. 1987 je spolu s kódy jednotlivých léčiv zveřejňována v těchto publikacích i výše jejich doporučené denní dávky (DDD).

Základem ATC klasifikace je „**anatomické**“ roztrídění léčiv do skupin podle místa nebo způsobu účinku. Tyto základní skupiny jsou označovány velkými písmeny A – V, většinou podle prvních písmen anglického názvu místa účinku. Jsou to:

- A – léčiva působící na trávicí trakt a ovlivňující metabolismus potravy (Alimentary tract and metabolism)
- B – léčiva ovlivňující krev tvorbu a orgány krev tvorby (Blood and blood forming organs)
- C – léčiva působící na kardiovaskulární systém (Cardiovascular system)
- D – dermatologické přípravky (Dermatologicals)
- G – léčiva působící na pohlavní a močové orgány a pohlavní hormony (Genito-urinary system and sex hormones)
- H – hormonální preparáty se systémovým účinkem, kromě pohlavních hormonů (Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones)
- J – obecně působící antiinfektiva pro systémové použití (General antiinfectives for systemic use)
- L – protinádorové a imunomodulační látky (Antineoplastics and immunomodulating agents)
- M – léčiva působící na svalový a kosterní systém (Musculo-skeletal system)
- N – léčiva působící na nervový systém (Nervous system)
- P – léčiva proti parazitům, insekticida a repelenty (Antiparasitic products, insecticides and repellents)
- R – léčiva působící na respirační systém (Respiratory system)
- S – léčiva působící na smyslové orgány (Sensory organs)
- V – různé (Various).

Každá z těchto základních skupin je dále rozčleněna čísly od 01 na **hlavní podskupiny charakteristické podobným terapeutickým využitím léčiv**.

Např. skupina protinádorových léčiv a imunomodulátorů L má čtyři podskupiny: 01 – antineoplastika, 02 – léky pro endokrinní terapii (= terapii hormonálně závislých nádorových onemocnění), 03 – imunostimulanty a 04 – imunopresiva. Nejvíce podskupin, 16, má skupina A. První podskupinu tam tvoří stomatologické přípravky, do jedné z dalších patří např. projímadla, do další léky proti průjmovým onemocněním, do jiné léky proti nevolnosti a zvracení. Do samostatných podskupin patří dále také vitamíny, minerální doplňky a dokonce anabolické preparáty.

Tyto hlavní podskupiny jsou dále jemněji členěny do dalších podružných podskupin pomocí dvou písmenných symbolů. **Při tomto jemném roztrídění už přichází v úvahu i chemická povaha léčiv**. Nakonec je každému léčivu v podskupině přiděleno pořadové číslo počínaje 01.

L01 Antineoplastika (protinádorové léky) jsou např. dále rozděleny na podskupiny L01A Alkylující látky, L01B Antimetabolity, L01C Rostlinné alkaloidy a další přírodní látky, L01D Cytotoxická antibiotika a příbuzné látky a L01X Ostatní antineoplastika. Alkylující látky pak jsou dále děleny na L01AA – Analoga dusíkatého yperitu – „hořčičného plynu“ (Nitrogen mustard analogues), L01AB – Alkylsulfonáty, L01AC – Ethyleniminy, L01AD- Nitrosomočoviny, L01AG Epoxidy a L01AX – Ostatní alkylující látky. Podobně jsou dále děleny jednotlivé podskupiny. Jednotlivá léčiva pak mají např. symbol L01AA01 Cyklofosfamid, L01CD02 Docetaxel nebo L01XA02 Karboplatina.

ATC klasifikace je jednoduchá, přehledná a logická, ani ona však není dokonalá.

Je-li léčivo používáno v různých indikacích nebo kombinacích, může mít přiděleno i několik ATC kódů. Např. finasterid, antiandrogen, který inhibuje testosteron- α -reduktasu, se používá ve formě tablety s 5 mg účinné látky jako lék proti benigní (nezhoubné) hyperplázii prostaty (název originálního léčiva Proscar). V této indikaci má ATC kód G04CB01. Kromě toho se ale finasterid pod názvem Propecia používá i jako lék proti alopecii (plešatění), v tomto případě jako 1 mg tableta. Pro tuto druhou indikaci (gramáž není rozhodující) obdržel ATC kód D11AX10. Obchodní názvy se samozřejmě liší u přípravků různých výrobců, i když obsahují stejnou účinnou látku a mají stejnou indikaci, tomto případě mají ale všechny přípravky stejné ATC kódy, což usnadňuje orientaci a vyhledávání.

Poznámka k názvosloví léčiv: Někdy mohou mít stejná léčiva používaná v Evropě a řadě mimoevropských zemí na straně jedné a USA na straně druhé odlišné nejen obchodní názvy přípravků, ale i názvy účinných látek.

V Evropě jsou používány názvy podle mezinárodního názvoslovného systému Světové zdravotnické organizace INN (International Non-proprietary Name), v USA názvy podle systému USAN (US Adopted Name). V převážné většině případů jsou sice názvy INN a USAN stejné, existují však výjimky. Mezi nejznámějšími rozdíly lze zmínit např. paracetamol (INN), který se v USA jmenuje acetaminofen (acetaminophen), nebo epinefrin (epinephrine, INN), což je podle USAN adrenalin. Název adrenalin se přitom běžně používá i v Evropě, ovšem mimo oblast léčiv. V ATC Indexu mají přednost názvy systému INN.

Kontrolní otázky pro zopakování

1. Jak se zjišťuje stabilita léčiva?
2. Jaké jsou typy stabilitních zkoušek?
3. Léčiva musí být účinná a bezpečná. Jak se to prokazuje u generik a jak u nových léků?
4. Co se zjišťuje při preklinických zkouškách léčiva?
5. K čemu slouží výsledky preklinického zkoušení?
6. Jaké jsou fáze klinických zkoušek a co se při nich zjišťuje?
7. Co je etická komise a jaké jsou její úkoly?
8. Co to je placebo, proč se zkouší nová léčiva proti placebo a děje se tak ve všech případech?
9. Co znamená termín randomizovaná dvojitě zaslepená multicentrická klinická studie?
10. Proč nemohou klinické zkoušky plně postačovat k posouzení bezpečnosti léčiva a čím se jejich výsledky doplňují?
11. Co je předmětem farmakovigilance?
12. Musí se u generik provádět klinické zkoušky v plném rozsahu?
13. Co to je registrace léčiva?
14. Co je obsahem žádosti o registraci?
15. Kdy a jak je možné provádět změny v registrační dokumentaci? Uveďte příklady velkých a malých změn.
16. Co je farmakoekonomika a čím se zabývá?
17. Jak farmakoekonomika řeší případy, kdy lék prodlužuje život pacienta?
18. Jak se farmakoekonomika vyrovnává s kvalitou života (vy)lčeného pacienta?
19. Co to je ATC klasifikace léčiv a k čemu slouží? Podle jakých principů jsou léčiva klasifikována?