



Sporočilo št. 22

23. 11. 2020

Kategorija: laična javnost

Skupina: zdravila v preizkušanju

Naslov: Kako poteka vrednotenje učinkovitosti in varnosti zdravil?

Znanstvena osnova: Sodobna zdravila so ne le učinkovita, temveč tudi varna, kar zagotavljamo z objektivnimi in znanstveno podprtimi raziskavami. Seveda je vsako zdravilo lahko povezano tudi z nekaterimi neželenimi učinki, ki jih občuti določen delež prejemnikov, a v splošnem mora biti tveganje za pojav neželenih učinkov mnogo nižje od pričakovane koristi zdravila.

Raziskave učinkov zdravil delimo na predklinične in klinične. Pred začetkom obeh moramo pridobiti dovoljenje pristojnih etičnih komisij in nadzornih inštitucij. Že pred tem pa se podrobno seznanimo z lastnostmi učinkovine, kot so na primer struktura, topnost, mehanizem delovanja in toksikološke lastnosti v laboratorijskih modelih, ki so ključne za odločitev o tem, kako bomo oblikovali končno zdravilo in v kakšni farmacevtski obliki ga bomo ponudili bolniku (kot tableto, mazilo, injekcijo itd.). V predkliničnih raziskavah prvenstveno ovrednotimo varnost (toksikološki profil) novih učinkovin na živalih (glodavcih, kasneje psih ali redkeje primatih) in ocenimo nekatere njihove biološke lastnosti, zlasti kako se presnavljajo, kako dolgo se v telesu zadržujejo, na kakšen način se izločajo in – kadar je to mogoče – ali izkazujejo pričakovano učinkovitost. Neposreden prenos rezultatov na človeka žal zaradi medvrstnih razlik praviloma ni mogoč.

Če se učinkovina v predkliničnih raziskavah izkaže za varno, ovrednotimo varnost in učinkovitost zdravila še na človeških prostovoljcih. Klinične raziskave so nadzorovane (to pomeni, da prostovoljce razdelimo v dve skupini, od katerih ena prejme novo zdravilo, druga pa placebo oz. že odobreno uveljavljeno zdravilo, če to obstaja), randomizirane (udeležence raziskave naključno porazdelimo med obe skupini) in dvojno slepe (ne prejemnik zdravila ne tisti, ki

ga aplicira, ne veta, v katero od obeh skupin udeleženec sodi). Takšna zasnova raziskave zagotavlja karseda objektivno vrednotenje zbranih rezultatov. V prvi fazi kliničnih raziskav običajno sodeluje nekaj deset *zdravih* prostovoljcev, raziskovalci so pozorni na morebitne neželene učinke pri različnih odmerkih in spremljajo, kaj se z učinkovino dogaja po vnosu v telo. Šele v drugi fazi, ki zajame nekaj sto bolnikov, je moč ocenjevati tudi učinkovitost (npr. ali zdravilo prepreči, skrajša ali ublaži bolezen). Zadnja, tretja faza kliničnih raziskav običajno zajame več tisoč bolnikov (razen kadar zaradi redke pojavnosti bolezni to ni mogoče) in poteka na več lokacijah neodvisno. Vanjo vključeni bolniki predstavljajo raznoliko skupino ljudi – razlikujejo se po simptomih bolezni, starosti, spolu, genetskem ozadju in spektru pridruženih bolezni – kar omogoča preslikavo učinkovitosti ter pojavnosti neželenih učinkov na celotno ciljno populacijo. Ker proces proizvodnje vpliva na lastnosti zdravil (s tem pa posredno tudi na učinkovitost in varnost), morajo proizvajalci zdravil že med kliničnimi raziskavami oblikovati dokončen proizvodni postopek. To je povezano z izjemno visokimi stroški, a je ključnega pomena, saj zagotavlja, da bo zdravilo, ki bo po odobritvi doseglo trg, primerljivo tistemu, ki je šlo skozi klinično vrednotenje.

Vse rezultate (pred)kliničnih raziskav prosilec za tržno dovoljenje zdravila predloži pristojni nadzorni organizaciji (npr. Evropski agenciji za zdravila (EMA) ali Javni agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)). Skupina neodvisnih strokovnjakov vlogo pregleda in oblikuje argumentirano mnenje. V primeru pozitivnega mnenja in po pregledu proizvodnih obratov zdravilu odobrijo uporabo za zdravljenje določene bolezni. Ker pa so nekateri neželeni učinki zdravil lahko tako zelo redki, da jih med kliničnimi raziskavami ne zaznamo, je ključno, da tudi po registraciji zdravil njihovo varnost nadalje spremljamo. Zdravstveni delavci so zavezani k poročanju domnevnih neželenih učinkov zdravil, podobno lahko storijo tudi bolniki sami oz. njihovi skrbniki; poročila zbira Nacionalni center za farmakovigilanco pri JAZMP. Resni nepričakovani neželeni učinki so pri odobrenih zdravilih zaradi učinkovitega sistema vrednotenja varnosti med kliničnimi raziskavami izjemno redki, a če do njih pride, so lahko vzrok za preklic tržnega dovoljenja.

V nekaterih primerih se nabor bolezni ali motenj, pri katerih zdravilo uporabljamo, sčasoma razširi. V teh primerih na osnovi mehanizma delovanja sklepamo, da bi bilo zdravilo moč uporabiti tudi pri zdravljenju drugih bolezni. Takrat je proces vrednotenja zdravila neprimerno krajši, saj poznamo optimalen način dajanja zdravila in okviren potreben odmerek. Celoten nabor raziskav tako ni več potreben, pogosto je smiselno opraviti le zadnjo, tretjo fazo kliničnih raziskav. Na tej osnovi je potekalo oz. še poteka vrednotenje številnih zdravil s ciljem, da bi jih lahko uporabili tudi za zdravljenje covid-19. Takšne učinkovine so

med drugim deksametazon, ki ga sicer predpisujemo za zdravljenje revmatičnih in alergijskih bolezni; favipiravir, ki je na Japonskem odobren za zdravljenje gripe; in baricitinib, s katerim blažimo revmatoidni artritis.

Mnenje: V Evropski uniji se morajo zdravila pred pridobitvijo dovoljenja za uporabo/promet s strani Evropske agencije za zdravila izkazati kot učinkovita in varna v obsežnih predkliničnih in kliničnih vrednotenjih. Takšne raziskave so osnovane na najsodobnejših znanstvenih principih in namenjene zaščititi prejemnika zdravila. (TB, ML, MA, ŽJ, IL)

Vir: Evropska agencija za zdravila. *Authorisation of medicines*. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines> (dostop: 23. november 2020)
