

13 May 2023  
381:211-252 No 8382 | ISSN 1759-2151



**Vaccine is not the only answer to RSV** p 221

**Peripheral vascular disease for GPs** p 241

**Cognitive effects of chemotherapy** p 244

**How to help your overseas colleagues** p 250

**1 CPD hour in the education pages**

## **Drugs for rare diseases** Time for a regulation re-think?



Před rokem 1962 federální zákon USA nevyžadoval před uvedením na trh důkaz o účinnosti léků. Ale slyšení v senátu, která odhalila rozšířenou falešnou reklamu na drogy – spolu s bezpečnostní katastrofou thalidomidu – podnítila Kongres k akci. Od té doby vyžadovalo schválení žádosti o nový lék (NDA) americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv důkaz „podstatného důkazu“ účinnosti. Tento důkaz byl definován jako výsledky „adekvátních a dobře kontrolovaných výzkumů, včetně klinických testů“ 1 s těmito důkazy, které jsou také vyžadovány k propagaci tvrzení o bezpečnosti a účinnosti. Přehled Národní akademie věd zdůraznil potřebu těchto mandátů a zjistil, že více než 30 % léků uváděných na trh před rokem 1962 je neúčinných. 2

Právně vymahatelné předpisy FDA podrobněji podrobněji popisují, co znamenají „podstatné důkazy“ a „adekvátní a dobře kontrolovaná vyšetřování“, doplněné pokyny pro průmysl, které, i když nejsou právně závazné, vysvětlují současnou interpretaci zákonných povinností výrobců léků ze strany FDA. 3 Jakkoli nedokonalé, prosazování těchto ustanovení FDA ujišťuje předepisující lékaře, pacienty a plátce, že tvrzení o účinnosti jsou založena na vědě, nikoli na sci-fi. Zveřejněný přehled FDA ukázal nedostatky v účinnosti, zcela nebo částečně, které byly základem počátečního odmítnutí 89 ze 151 NDA (59 %), což zdůrazňuje pokračující potřebu bdělosti v této oblasti. 4

Nicméně, jak uvádí Peter Doshi v *The BMJ*, 5 FDA ve svém schválení Recarbrio v roce 2019, kombinaci s fixní dávkou imipenemu, cilastatinu a relebaktamu, podkopal právní standard účinnosti. Zatímco FDA již dříve schválil produkty s marginálními důkazy o účinnosti, 6 schválení Recarbrio NDA bylo šokující vzhledem k nedostatku podstatných důkazů o účinnosti a úplné absenci adekvátních a dobře kontrolovaných klinických zkoušek na aktuální indikaci zájmu.

Navzdory těmto hrozným porušením právních a regulačních norem úředníci FDA prohlásili, že jsou k dispozici podstatné důkazy, s odkazem na studie na zvířatech a laboratorních studiích. Federální zákony a vlastní předpisy FDA však umožňují, aby adekvátní a dobře kontrolované neklinické studie sloužily jako podstatný důkaz pouze v případě, že adekvátní a dobře kontrolované klinické studie nejsou proveditelné ani etické, což nebyl případ Recarbrio. 7

Schválení Recarbrio je ještě znepokojivější kvůli dalším nevysvětlitelným odchylkám od základních vědeckých, regulačních a procedurálních principů. Mezi ně patřilo neplnění požadavku, „aby každá aktivní složka [kombinovaného léku s fixní dávkou] přispívala k účinku uváděnému pro produkt“. 8 Závěr FDA, že Recarbrio v nejlepším případě nesnižuje účinnost schváleného léku, lze jen stěží považovat za důkaz, že složka „přispívá k účinku uváděnému pro produkt“. Ředitelé kanceláří odpovědní za rozhodnutí o schválení jsou navíc povinni poskytnout „důvod pro shodu nebo neshodu s kontrolním týmem a ředitelem divize“. 9 Pro Recarbrio se však „posudky“ jak ředitelem kanceláře, tak ředitelem divize odpovědným za jeho schválení skládají z devíti slov: „Souhlasím s hodnocením a doporučeními kontrolního týmu.“

A konečně, navzdory všem nedostatkům NDA se FDA rozhodl nepředložit jej poradnímu výboru FDA, jak to vyžaduje zákon, 10 na základě ohromujícího prohlášení, že „neexistovaly žádné kontroverzní otázky, které by mohly mít prospěch z diskuse poradního výboru.“ Absence adekvátních a dobře kontrolovaných klinických zkoušek v NDA by normálně způsobila, že by FDA shledala žádost jako neschválenou a odmítla by ji i přezkoumat. 11 Je neuvěřitelné, že FDA udělil Recarbrio prioritní revizi, čímž zkrátil dobu do schválení o 40 %. Ještě neuvěřitelnější je, že FDA označila Recarbrio za způsobitelné pro finanční pobídky zaměřené na podporu vývoje léků k léčbě infekcí způsobených odolnými organismy – navzdory nedostatku podstatných důkazů, že Recarbrio takové infekce skutečně léčí. 12

## Vědecká kultura

---

Co vysvětluje tento sestup do vědy o kultu nákladu? Velká část viny musí jít na spoléhání se FDA na poplatky za uživatele placené průmyslem. Za poslední tři desetiletí se podíl ročního rozpočtu FDA na léky tvořený těmito poplatky zvýšil z méně než 10 % (fiskální rok 1994) na více než dvě třetiny (fiskální rok 2023). 13 14 Kromě toho se svůdné „regulační pružnosti“, které poskytuje modernizační zákon FDA z roku 1997 a zákon o léčbě 21. století, staly zvykem, což vedení a manažerům FDA umožňuje popírat vědeckou realitu tím, že definuje účinnost směrem dolů. Ve své snaze vyhnout se obtížným volbám a těžkým rozhodnutím FDA stále více přijímá zkoušky non-inferiority (nebo naopak), přičemž ignoruje vážné regulační, klinické a etické problémy způsobené jejich nesprávným používáním. 15

Nicméně korupce vědecké kultury FDA zůstává hlavním viníkem zhoršování standardů bezpečnosti a účinnosti. Během mého působení v FDA manažeři obdivně mluvili o „vytvoření schválení“, jako by to byla dovedná demonstrace regulačního legerdemain spíše než akt vědeckého výmyslu. Schválení Recarbrio ilustruje, že situace se od té doby, pokud vůbec, zhoršila. Pokračující nepřátelství vedení FDA vůči smysluplnému vzájemnému hodnocení, transparentnosti a odpovědnosti zatemňuje vyhlídky na institucionální sebeobnovu. Stejně tak selhání tolik propagovaných vnitřních cest pro nesouhlas, které představovaly o něco více než signalizaci ctností. 16

## Průhlednost

---

Co se dá s touto neutěšenou situací dělat? Prvním krokem je připustit, že existuje problém – že úpadek vědy na FDA se stal nezvladatelným. Před 15 lety Peter Barton Hutt, hlavní poradce FDA v letech 1971 až 1975, ve své bizarní eseji napsal, že „současná věda [FDA] je v nejisté pozici“ a že „agentura sotva visí na svém konečky prstů.“ 17 Varoval, že uživatelské poplatky poškodily vědu a důvěryhodnost FDA a zároveň škody zamaskovaly, vyzval Kongres,

aby FDA adekvátně financoval. Ačkoli je to politicky náročné, snížení závislosti FDA na uživatelských poplatcích by znamenalo méně než 0,2 % ročního federálního rozpočtu. To by byla malá cena za kontrolu pokračující koroze vědecké integrity agentury uživatelskými poplatky.

Druhý – a dosažitelnější – krok vyžaduje zlepšení veřejného přístupu k informacím přijatým FDA, jeho odůvodnění a jeho rozhodnutím. Kromě umožnění smysluplného vzájemného hodnocení a zapojení poskytovatelů, pacientů, výzkumníků, zdravotnických organizací a výrobců léků s FDA na vědeckém základě pro jeho činnost by zvýšená transparentnost zdůraznila hodnotu FDA jako producenta informací. 18 Před padesáti lety vydala agentura nařízení poskytující širokou pravomoc zveřejňovat údaje o bezpečnosti a účinnosti. 19 Následně však FDA reinterpretoval svou pravomoc podle zákona o svobodném přístupu k informacím výrazně zúžit rozsah informací, které zveřejní. 20 Jeho pokračující odmítání zveřejnit neobchodní tajné informace, jako jsou údaje o účinnosti v Recarbrio NDA, je neudržitelné s ohledem na stávající úřady FDA 21 a jeho schopnost implementovat kongresem nařízené reformy transparentnosti, jako je požadavek zasílat akční balíčky NDA Webové stránky FDA do 30 dnů od schválení, aniž by bylo nutné vyhlašovat nové předpisy. 10

Schválení Recarbrio je sentinelová událost, která varuje před návratem do éry, kdy účinnost léků byla až dodatečným nápadem. Ačkoli FDA nad tímto souhlasem zakokrhala, 12 bylo by lepší pamatovat si, že „pro úspěšnou technologii musí mít realita přednost před vztahy s veřejností, protože přírodu nelze oklamat“. 22

## Poznámky pod čarou

---

- Konkurenční zájmy: Žádné.
- Provenience a vzájemné hodnocení: pověřeno; není externě recenzován.

## Reference

---

1. ↵

Statut—Part 505, Food, Drug, and Cosmetic Act (Public Law 75-717). 21 USC § 355(d).

<https://www.govinfo.gov/app/details/USCODE-2010-title21/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355>

2. ↵

1. Chhabra R ,
2. Kremzner ME ,
3. Kiliany BJ

. *Zásady FDA týkající se neschválených léčivých přípravků: minulost, přítomnost a budoucnost* . *Ann Pharmacother* 2005 ; 39 : 1260-4 . \_\_ \_ doi: 10.1345/aph.1E569 . pid: 15956239

[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

3. ↵

21 CFR § 314.50 (

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.50> ); 21 CFR § 314.126 (

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.126> )

4. ↵

1. Sacks LV ,
2. Shamsuddin H.H. \_
3. Yasinskaya YI ,
4. osel K ,
5. Lanthier ML ,
6. Sherman RE

. *Vědecké a regulační důvody pro zpoždění a zamítnutí schválení počátečních žádostí o nové léky FDA, 2000-2012* . *JAMA* 2014 ; 311 : 378-84 . \_\_ \_ doi: 10.1001/jama.2013.282542 . pid: 24449316

[CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar](#)

5. ↵

1. Doshi P

. *Porušil FDA vlastní pravidla při schvalování antibiotika Recarbrio? BMJ 2023 ; 381 : 1048 . doi: 10.1136/bmj.p1048*  
CrossRefGoogle Scholar

6. ↵

1. Janiaud P ,

2. ironie T ,

3. Russek-Cohen E ,

4. Goodman SN

. *Úvahy amerického Úřadu pro potraviny a léčiva v rozhodnutích o schválení, kdy jsou důkazy o účinnosti hraniční, 2013–2018 . Ann Intern Med 2021 ; 174 : 1603-11 . \_\_ doi: 10.7326/M21-2918 . pid: 34543584*  
CrossRefPubMedGoogle Scholar

7. ↵

Statut—Pandemic and All-Hazards Přípravenost Act. (Veřejné právo 109-417). 21 USC § 360bbb-4 (

<https://www.govinfo.gov/app/details/USCODE-2011-title21/USCODE-2011-title21-chap9-subchapV-partE-sec360bbb-4> ) ; 21 CFR § 314.600 (

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.600> ) ; 21 CFR § 601.90 (

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=601.90> )

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=601.90> )

8. ↵

36 Federal Register 3126-7 (18. února 1971) (

<https://www.federalregister.gov/citation/36-FR-3126> ) ; 21 CFR § 300.50(a) (

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=300.50> )

9. ↵  
Centrum pro hodnocení a výzkum drog. Manuál zásad a postupů 6020.8 (rev 1): NDA/BLA/doplňky účinnosti: akční balíčky a přijímání regulačních opatření. 13. června 2016.  
<https://www.fda.gov/media/72739/download>
10. ↵  
§ 918 zákona o změnách FDA z roku 2007 (veřejné právo 110-85). <https://www.govinfo.gov/app/details/PLAW-110publ85#:~:text=Full%20Title,drugs%2C%20and%20for%20other%20purposes>
11. ↵  
21 CFR § 314.101(d).  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.101>
12. ↵  
Úřad pro kontrolu potravin a léčiv. FDA schvaluje novou léčbu komplikovaných močových cest a komplikovaných intraabdominálních infekcí. 17. července 2019.  
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-complicated-urinary-tract-and-complicated-intra-abdominal-infections>
13. ↵  
Kongresová výzkumná služba. Zpráva R44864, Zákon o poplatcích za užívání léků na předpis (PDUFA): 2017 opětovná autorizace jako PDUFA VI, str. 12. Aktualizováno 16. března 2018. <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/R/R44864>
14. ↵  
Úřad pro kontrolu potravin a léčiv. Operační plán pro fiskální rok 2023, str. 1. <https://www.fda.gov/media/165046/download>
15. ↵  
21 CFR § 314.430.  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.430>



16. ↵

Feynman RP. Osobní pozorování spolehlivosti raketoplánu.  
Příloha F ke zprávě prezidentské komise o nehodě raketoplánu  
Challenger. <https://history.nasa.gov/rogersrep/v2appf.htm>