

**UNIVERZA V LJUBLJANI
EKONOMSKA FAKULTETA**

DIPLOMSKO DELO

**ETIČNI PROBLEMI RAZVOJA ZDRAVIL V FARMACIJI:
KLINIČNO PREIZKUŠANJE ZDRAVIL V DRŽAVAH V
RAZVOJU**

Ljubljana, junij 2008

KATARINA ZORE

IZJAVA

Študentka Katarina Zore izjavljam, da sem avtorica tega diplomskega dela, ki sem ga napisala pod mentorstvom prof. dr. Miroslava Glasa, ter dovoljujem objavo diplomskega dela na spletnih straneh Ekonomske fakultete v Ljubljani.

V Ljubljani, dne _____ Podpis: _____

KAZALO

| | |
|--|-----------|
| UVOD | 1 |
| 1 ZDRAVILA..... | 1 |
| 1.1 Definicija zdravila | 1 |
| 1.2 Klasifikacije zdravil..... | 3 |
| 2 FARMACEVTSKA DEJAVNOST | 5 |
| 2.1 Kratka zgodovina farmacije..... | 5 |
| 2.2 Proizvajalci v farmacevtski industriji | 6 |
| 2.3 Farmacevtske organizacije | 7 |
| 3 RAZVOJ ZDRAVIL | 7 |
| 3.1 Zgodovina odkrivanj in razvoja zdravil..... | 8 |
| 3.2 Razvoj zdravil..... | 9 |
| 3.3 Čas in stroški razvoja novih zdravil | 11 |
| 3.3.1 Čas | 11 |
| 3.3.2 Stroški..... | 11 |
| 3.4 Faze v razvoju novega zdravila | 13 |
| 3.4.1 Predklinične preiskave..... | 14 |
| 3.4.2 Klinične preiskave | 15 |
| 3.4.3 Sistem odobritve in registracije zdravil pri organizaciji FDA..... | 16 |
| 4 KONTROLA IN REGULACIJA FARMACEVTSKE INDUSTRIJE..... | 17 |
| 4.1 Nadaljnji nadzor zdravil | 17 |
| 4.2 Kontrola farmacevtske industrije..... | 18 |
| 4.3 Medicinska in farmacevtska etika | 18 |
| 4.3.1 Kodeks farmacevtske etike..... | 19 |
| 4.3.2 Komisija za medicinsko etiko..... | 19 |
| 4.3.3 Dobra proizvodna praksa..... | 19 |
| 4.3.4 Zavestna privolitev | 20 |
| 4.4 Regulacija farmacevtske industrije..... | 20 |
| 4.5 Patent in patentna zaščita..... | 21 |
| 4.6 Generična zdravila..... | 21 |
| 4.7 Sedanje dileme glede razvoja zdravil | 22 |
| 5 KLINIČNO PREIZKUŠANJE PFIZERJEVEGA ZDRAVILA TROVAN V NIGERIJU | 22 |
| 5.1 Okoliščine kliničnega preizkušanja Pfizerjevega zdravila Trovan..... | 22 |
| 5.1.1 Podjetje Pfizer..... | 22 |
| 5.1.2 Nigerija | 24 |
| 5.1.3 Meningitis..... | 24 |
| 5.1.4 Klinično preizkušanje zdravil v državah v razvoju | 26 |
| 5.2 Potek kliničnega preizkušanja zdravila Trovan v Nigeriji | 26 |
| 5.3 Kritike Pfizerjevih kliničnih preizkusov zdravila Trovan v Nigeriji..... | 30 |
| 5.3.1 Kritike organizacije FDA | 30 |
| 5.3.2 Kritike človekoljubne organizacije Zdravniki brez meja | 30 |
| 5.3.3 Druge kritike Pfizerjevih kliničnih preizkušanj zdravila Trovan | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 6 BIOMEDICINSKE RAZISKAVE NA LJUDEH V DRŽAVAH V RAZVOJU | 32 |
| 6.1 Množični pojav biomedicinskih raziskovanj v državah v razvoju | 32 |
| 6.2 Težave pri nadzoru vseh kliničnih preizkušanj v državah v razvoju..... | 33 |
| 6.3 Okoliščine v farmacevtski industriji..... | 34 |
| 6.4 Okoliščine v državah v razvoju | 35 |
| 6.5 Možni ukrepi za višjo stopnjo etičnosti biomedicinskih raziskav v državah v razvoju | 36 |
| 6.5.1 Zmanjšanje števila raziskav na ljudeh v državah v razvoju | 37 |
| 6.5.2 Izvajanje raziskav v državah v razvoju glede na tamkajšnje potrebe..... | 37 |
| 6.5.3 Izboljšanje nadzora biomedicinskih raziskav v državah v razvoju | 37 |
| 6.5.4 Poenotenje etičnih standardov za biomedicinske raziskave po vsem svetu.... | 38 |
| 6.5.5 Ostali predlogi oz. možni ukrepi | 39 |
| SKLEP | 40 |
| Literatura in viri..... | 43 |
| SEZNAM POJMOV | |

UVOD

Farmacevtska industrija je obsežna, raznolika in pomembna gospodarska panoga, saj imajo zdravila vedno večjo vlogo v življenju sodobnega človeka. Farmacevtska in biotehnološka podjetja, ki se ukvarjajo z raziskovanjem in odkrivanjem novih zdravil, prispevajo k daljši življenjski dobi pacientov in k bolj zdravemu, srečnejšemu in produktivnejšemu načinu življenja. Nenehno odkrivanje in proizvodnja novih zdravil je ključnega pomena tudi za rast in dobičkonosnost farmacevtskih in biotehnoloških podjetij, saj večina njihovega dobička izvira ravno iz novih proizvodov. Podjetja svoja nova zdravila zaščitijo s patentom in imajo nato monopol nad prodajo za obdobje veljavnosti patenta.

Razvoj novega zdravila je dolgotrajen, zapleten in zelo drag proces, ki zahteva ogromno raziskovalnega dela, saj ni lahko razviti farmakoloških učinkovin, ki so hkrati še brez večjih neželenih stranskih učinkov. Za odkrivanje in razvoj novih zdravil je v farmacevtskem podjetju odgovoren oddelek za raziskave in razvoj. Farmacevtska podjetja se na trgu srečujejo z vedno večjimi pritiski konkurence, zato morajo nova zdravila razvijati in prodajati vse hitreje. Pri tem so ključnega pomena nižji stroški in krajši čas razvijanja zdravila, ki predstavljajo za podjetje veliko prednost pred njegovimi konkurenti. Zato se vse več podjetij odloča, da izvajanje raziskav novega potencialnega zdravila prenese v države v razvoju, tj. Afriko, Latinsko Ameriko, Azijo, države bivše Sovjetske zveze, kjer so stroški biomedicinskih raziskav nižji, potreben čas raziskave krajši, zakonodaja za področje biomedicinskih preizkusov na ljudeh pa milejša.

V nalogi najprej predstavim pojem in klasifikacijo zdravil, zatem področje farmacevtske industrije, njeno kontrolo in regulacijo, raziskovalno dejavnost farmacevtskih podjetij ter potek kliničnih preizkušanj. V nadaljevanju predstavim problem etično spornega izvajanja biomedicinskih preizkusov na ljudeh v državah v razvoju in ga ponazorim s konkretnim primerom farmacevtskega podjetja Pfizer, ki je v Nigeriji v času tamkajšnje epidemije meningitisa leta 1996 izvajalo raziskave za novo potencialno zdravilo Trovan. Namen diplomskega dela je opozoriti na problematiko etično spornega izvajanja biomedicinskih preizkusov na ljudeh, ki v vse večjem številu potekajo v državah v razvoju, ter predstaviti možne ukrepe za višjo stopnjo etičnosti takšnih raziskav v državah v razvoju in v svetu.

1 ZDRAVILA

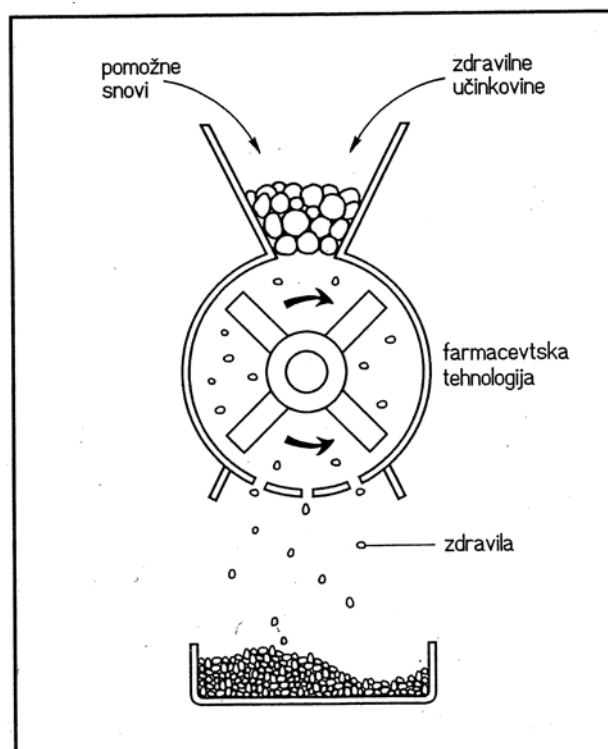
1.1 Definicija zdravila

»Zdravila oz. zdravilni pripravki so proizvodi farmacevtske industrije. Zanje je po znanstveni poti ugotovljeno, da jih je v določenih količinah in na določen način dovoljeno uporabljati pri ljudeh in/ali živalih, da bi preprečili, odkrili, zdravili in zatrli bolezni. To so magistralni in galenski pripravki ter gotova zdravila določene sestave in oblike. Pripravljeni so za čim primernejšo uporabo in za čim boljši terapevtski učinek. Vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin in praviloma tudi pomožne snovi. Vse snovi, ki se

uporabljajo za izdelavo zdravilnih pripravkov, morajo ustrezati predpisom farmakopeje¹ ali drugim veljavnim predpisom« (Srčič, 1997, str. 1).

Zdravilo je vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh in/ali živalih. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh in/ali živalih ali se daje ljudem in/ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja ali da bi se določila diagnoza (Zakon o zdravilih, 2006).

Slika 1: Sestava in priprava zdravil



Vir: Srčič, 1997, str.1.

Zdravilna učinkovina je sestavni del zdravila. Učinkovina je nosilka terapevtskega učinka, ki v človeškemu telesu povzroči določeno reakcijo. Zdravilna učinkovina je po izvoru lahko: naravna (pridobljena iz rastlin, živali ali mineralov), sintetična (pridobljena umetno s kemijskimi reakcijami), polysintetična (končna snov je naravna, spremenjena s kemijskimi reakcijami) in biotehnološka (pridobljena z metodami biotehnologije in genskega inženiringa). Farmacevtska podjetja jih največkrat pridobivajo iz organskih molekul, ki jih lahko dobijo na odprtem trgu, in s pomočjo procesne tehnologije. Zdravilno učinkovino, ki zahteva zapleteno proizvodno tehnologijo in znanje, lahko farmacevtsko podjetje, ki le-to proizvaja, uporablja za strateško prednost pred konkurenti.

¹ Glej Seznam pojmov.

Pomožne snovi so nosilke fizikalno-kemijskih lastnosti v zdravilnih pripravkih, lahko podpirajo terapevtski učinek zdravilne učinkovine in/ali pripomorejo k njenemu boljšemu prenašanju. Mednje njih štejemo tudi snovi, ki se uporabljajo pri izdelavi posameznih oblik zdravil. Pomožne snovi in konzervansi ne smejo biti škodljivi, ne smejo škoditi terapevtskemu učinku zdravila in ne smejo biti inkompatibilni z zdravilno učinkovino. Namenjene so za dopolnjevanje, razredčevanje, raztapljanje, absorpcijo, vezanje, drsenje, razpadanje, nabrekanje, popravljanje okusa, barvanje, oblaganje, poliranje, emulgiranje in stabiliziranje.

1.2 Klasifikacije zdravil

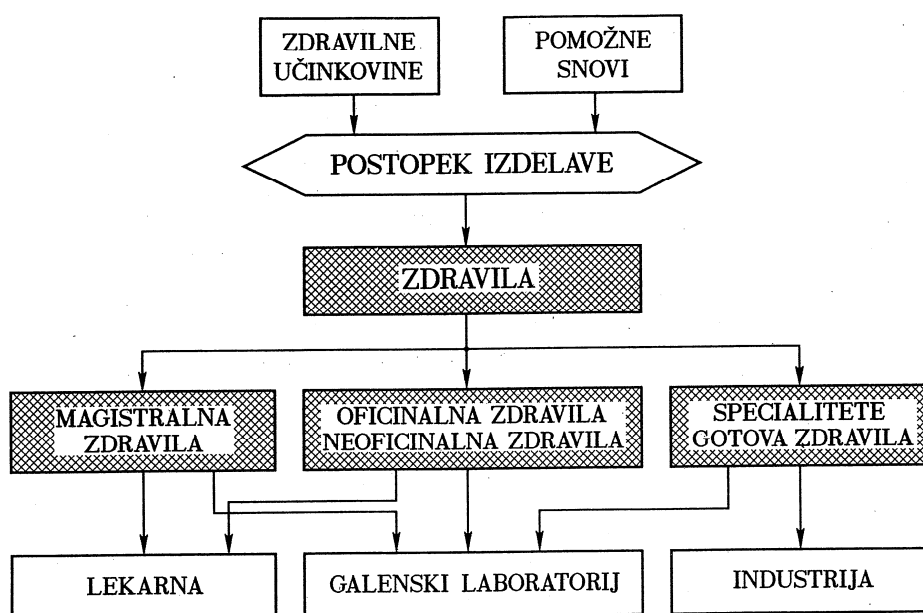
Glede na način aplikacije ločimo zdravila za peroralno in oralno uporabo, za inhalacije ter za rektalno, parenteralno in za zunanjo uporabo.

Glede na način priprave so zdravila naslednjih vrst (Srčič, 1997, str. 3):

- *magistralna zdravila*: zdravilni pripravki, pri katerih zdravnik predpiše vse, kar je potrebno za izdelavo zdravila, tj. vrsto in količino snovi, obliko zdravila, navodilo za izdelavo in izdajo;
- *oficialna zdravila*: predpisana so v farmakopejah; predpis vsebuje sestavo, kakovost, identiteto in, kjer je treba, način izdelave; kadar zdravnik predpiše oficialno zdravilo, napiše na recept le oficialno ime zdravila in količino, farmacevt pa izdela zdravilo po farmakopejskem predpisu;
- *neoficialna zdravila*: zdravila, katerih sestavo, identiteto, kakovost in način izdelave predpisujejo drugi strokovni priročniki;
- *specialitete ali originalna zdravila*: serijsko izdelana zdravila v značilni originalni opremi s posebnim zaščitenim imenom (znak za zaščiteni ime je ob imenu zdravila); poleg imena so lahko zaščiteni tudi sinteza zdravilne učinkovine, postopek izdelave, oblika zdravila in njegova uporabnost oz. indikacije;
- *gotova ali generična zdravila*: serijsko izdelana zdravila z vsemi lastnostmi specialitete, s to izjemo, da je postopek izdelave lahko znan; v prodaji so pod nezaščitenimi imeni.

»Farmacevtska industrija izdeluje zdravila specialitete in gotova zdravila. Farmacevtsko gledano med obema vrstama zdravil ni nobene ali vsaj ne bistvene razlike, pač pa je razlika pravna. Specialiteta je tisto zdravilo, ki ga proizvajalec zakonsko ščiti, saj ga je sam razvil od začetka. Zaščita je seveda razumljiva, saj je razvoj zahteval velika finančna sredstva (lahko celo nekaj sto milijonov dolarjev). Tako zdravilo ima tudi zaščiteni ime, na primer Aspirin[®], ki ga sme uporabljati le Bayer oziroma njegovi pooblaščenici (licenčni) proizvajalci. Izdelki, ki jih izdelujejo lekarne in galenski laboratoriji (magistralni pripravki in galenski izdelki), ter kri in krvne sestavine so za farmacevtsko industrijo manj pomembna kategorija« (Srčič, 1997, str. 4).

Slika 2: Razdelitev zdravil po mestu priprave



Vir: Srčič, 1997, str. 3.

Glede na način izdajanja zdravil končnim uporabnikom ločimo (Zakon o zdravilih, 2006, 11. člen):

- *zdravila na recept*: dobimo jih le v lekarnah, zdravnik predpiše določeno količino in obliko zdravila, bolnik ima dostop le do nujno potrebne količine zdravila, stroške zdravila plača država ali zavarovalnica v celoti oz. delno, odvisno od liste, na katero je zdravilo uvrščeno;
- *zdravila brez recepta* ali *zdravila OTC* (angl. *Over The Counter*): dobimo jih v lekarnah in v specializiranih trgovinah; uporabnik zanje plača celotno ceno in jih lahko uporablja brez zdravnikovega nadzora; večinoma so naravnega izvora, njihova kakovost, učinkovitost in škodljivost so preverjeni.

Glede na koristnost zdravil Zdravstveni svet RS uvršča zdravila na liste. Skupščina Zavoda za zdravstveno zavarovanje RS je 2. 7. 2003 sprejela »Sklep o kriterijih za razvrščanje zdravil na liste« (Uradni list RS 78/2003). Zavod za zdravstveno zavarovanje RS najmanj enkrat letno pripravi spremembo in dopolnitev list zdravil:

- *pozitivna lista* (72 % vseh zdravil): zdravila na pozitivni listi imajo velik pomen pri zdravljenju; stroške teh zdravil v celoti krije fond socialnega zavarovanja in so bolnikom dostopna brez doplačila;
- *vmesna lista* (3 % vseh zdravil): kupec plača le del vrednosti zdravila, ostalo krije fond socialnega zavarovanja; v to skupino sodijo novejša zdravila, ki še nimajo dovolj preverjenih učinkov, a so vseeno močno razširjena;
- *negativna lista* (25 % vseh zdravil): to so ponavadi zdravila za samozdravljenje in se izdajajo brez recepta; ta zdravila nimajo velikega pomena pri zdravljenju in zato kupec zanje plača polno ceno.

Vrste zdravil glede na patentno okolje:

- *originalno zdravilo*: proizvajalec originalnega zdravila mora opraviti obsežne, zapletene in zelo drage raziskave, ki so potrebne za ugotovitev varnosti in učinkovitosti novega zdravila; pristojnost za izdajo dovoljenja za uporabo teh zdravil ima Urad za zdravila na podlagi rezultatov raziskav, ki jih predloži proizvajalec; ta lahko izdelano zdravilo, njegov način izdelave in uporabe zaščiti s patentom;
- *generično zdravilo*: je navadno cenejša kopija že obstoječega originalnega zdravila, saj proizvajalcu ni potrebno opraviti vseh raziskav učinkovitosti in varnosti zdravila; proizvajalec mora vseeno opraviti t.i. bioekvivalenčne raziskave, ki pri generični različici dokažejo vsebnost enake količine učinkovine in enako sproščanje v krvni obtok kot pri originalnem zdravilu; Urad za zdravila izda dovoljenje za uporabo generičnega zdravila, če raziskave pokažejo enako učinkovitost in varnost generika v primerjavi z originalom.

2 FARMACEVTSKA DEJAVNOST

Farmacija ali tudi zdraviloslovje je znanstvena veda o zdravilih in se nanaša na izdelavo zdravil in njihovo uporabo v zdravstvu. Beseda farmacija izhaja iz starogrške besede *fármakon*, ki pomeni zdravilo. V zgodovini so bili farmacevti predvsem izdelovalci zdravil po naročilu bolnikov. Danes so farmacevti strokovnjaki na področju načrtovanja, izdelave, distribucije in uporabe zdravil.

Farmaceutska dejavnost je usposobljena skupina posameznikov s specializiranim znanjem in spretnostmi, ki izhajajo iz znanstvenega raziskovanja, izobraževanja in strokovne prakse. Osrednji namen farmacevtske dejavnosti je skrb za paciente in njihove potrebe, pri čemer morajo vsi udeleženci delovati v skladu z etičnimi načeli. Farmaceutska dejavnost vključuje lekarne in farmacevtska podjetja. Farmacevti v lekarnah uporabljajo svoje znanje za svetovanje pacientom. Tudi farmacevtska podjetja delujejo v skrbi za paciente, za svoj obstoj pa morajo poleg tega dosegati še dovolj visoko uspešnost poslovanja (Kelly, 2002, str. 2- 3).

2.1 Kratka zgodovina farmacije

Farmacija je razmeroma mlada dejavnost, ki se je začela sredi 19. stoletja z zagonom organske kemije. Materia medika se je takrat dopolnila z novimi zdravilnimi učinkovinami, ki so bile predvsem naravnega izvora. Proti koncu stoletja sta se pojavili dve obliki zdravil: v obliki tablet in obliki injekcij. Zdravila so se v tistem času pripravljala le v lekarnah in nekatere izmed njih so se kasneje razvile v farmacevtske tovarne. V začetku 20. stoletja se je priprava zdravil začela seliti iz lekarn v industrijo in lekarne so vse bolj postajale le mesto prodaje zdravil. Vloga lekarn se je spremenila in je danes bistveno drugačna kot stoletje nazaj. Sedaj lekarne izdelujejo le še 6% zdravil, predvsem magistralnih, nekaj oficialnih in neoficialnih. Za prenos izdelave zdravil v industrijo obstajata dva vzroka. Prvi

razlog je, da imajo zdravila vedno večjo vlogo v življenju ljudi, drugi pa v tem, da postaja izdelava zdravil vedno bolj zapletena in zahtevna in terja od proizvajalcev vedno večje investicije v raziskave in razvoj, stroškov le-teh pa tako lekarna kot tudi manjše farmacevtsko podjetje ni sposobno pokriti.

Farmacevtska industrija je v grobem razdeljena na nekaj velikih podjetij na eni strani in na številna majhna podjetja na drugi strani. Velika farmacevtska podjetja izpeljejo raziskave in razvoj zdravil od zametkov do trženja. Malim podjetjem primanjkuje finančnih sredstev za dokončanje celotnega procesa odkrivanja zdravil in so prisiljena delovati v tržnih nišah, ki so za velika farmacevtska podjetja nezanimiva. Zaradi preživetja so ponavadi prisiljena pristati tudi v prevzem ali se povezati z bogatejšimi podjetji.

Zaradi visokih investicij, ki se povrnejo šele približno v 5 letih, ni nič presenetljivega, da se vedno več podjetij v farmacevtski industriji med seboj povezuje in združuje. Negotovost uspeha si podjetja prizadevajo zmanjšati z različnimi metodami in si skrajšati čas med nastankom koncepta in trženjem zdravila. Da bi podjetje preživel na trgu, je prisiljeno vsako leto odkriti 1 do 3 nove substance, po drugi strani pa se zaloga obetavnih molekul zelo hitro krči (Krogsgaard – Larsen, Liljefors & Madsen, 2002, str. 9-11).

2.2 Proizvajalci v farmacevtski industriji

Farmacevtska industrija je celovita in obenem raznolika gospodarska panoga z velikim številom različnih proizvajalcev, ki jih glede na njihove značilnosti ločimo v tri skupine (Ballance, Pogany & Forstner, 1992, str. 5):

Integrirani proizvajalci so podjetja, ki opravljajo vse tri funkcije: raziskovanje in razvoj, proizvodnjo in trženje zdravil. To so ponavadi multinacionalne družbe, katerih letna prodaja presega 200 milijonov USD. Njihovo delovanje je osredotočeno na raziskovalno-razvojno funkcijo, svoje proizvode ščitijo s patenti in jih prodajajo pod zaščitnimi imeni.

Generični proizvajalci so podjetja, ki nimajo dovolj finančnih sredstev za financiranje obsežnih raziskovalnih programov in distribucijske dejavnosti, čeprav bi bila glede raziskovalnih kapacitet sposobna raziskovanja in razvijanja novih substanc. Taka podjetja proizvajajo proizvode, ki niso zaščiteni s patentom oz. jim je le-ta že potekel. Če jim vseeno uspe razviti novo substanco, jo tržijo preko licenčnih partnerjev ali preko skupnih vlaganj z drugimi podjetji.

Reproduktivni proizvajalci so majhna zasebna podjetja ali srednje velika podjetja v državni lasti, ki proizvajajo izdelke, ki niso zaščiteni s patentom ali jim je le-ta že potekel. Taka podjetja niso niti kadrovske niti finančno sposobna razviti novega izdelka, pri proizvodnji pa uporabljajo vsem že poznane tehnologije in znanja.

2.3 Farmacevtske organizacije

Poleg podjetij obstajajo v farmaciji tudi strokovne farmacevtske organizacije. Na začetku so bile te organizacije skupine ljudi s podobnimi interesi in zanimanji, imenovane tudi cehi. Te organizacije so za farmacevtsko dejavnost pomembne, ker pomagajo definirati, braniti in promovirati stroko. Razdeljene so na poklicne, izobraževalne, prodajne in tehnične organizacije, na organizacije s posebnimi interesi in druge. Farmacevtske organizacije pomembno vplivajo na napredek farmacije in za vsakega farmacevta je pomembno, da je član vsaj ene takšne organizacije. Organizacije predstavljajo, branijo in oglašujejo farmacevtsko stroko v imenu farmacevtov, ki za to večinoma nimajo časa in ne finančnih sredstev (Kelly, 2002, str. 307-308).

3 RAZVOJ ZDRAVIL

Razvoj novih izdelkov je življenjskega pomena za rast in preživetje vsakega podjetja, kar velja tudi za podjetja v farmacevtski dejavnosti. Konkurenca v panogi podjetju ne dopušča, da bi se oklepalo le obstoječih izdelkov. Novo zdravilo je vedno dosežek vrhunske tehnologije, saj je odkritje novega zdravila oz. zdravilne učinkovine novega zdravila in določitev doziranja² zelo zapleten in dolgotrajen proces. Njegov razvoj lahko zato izpelje le skupina visoko usposobljenih strokovnjakov s področja farmacije, kemije, medicine oz. veterinarske medicine, včasih pa so v raziskave vključene tudi fakultete za farmacijo in neodvisni raziskovalni inštituti. Poleg tega so v procesu razvoja zdravil vključene tudi razne organizacije in ministrstva za zdravstvo posameznih držav, ki izvajajo kontrolo nad preizkušanjem zdravil, nad njihovo proizvodnjo in njihovo varnostjo.

Razvoj novega zdravila je zelo drag proces, saj je težko najti molekule, ki so farmakološko učinkovite in hkrati še brez neželenih stranskih učinkov. Zaradi redkosti takšnih odkritij in njihove visoke cene je dandanes veliko novih zdravil pravzaprav starih. Stara zdravila so tehnološko in biofarmacevtsko tako izboljšana, da izkazujejo nove učinke ali pa izkazujejo stare učinke brez poprejšnjih stranskih učinkov. Kljub visoki ceni pa razvoj popolnoma novih zdravil (od molekule dalje) še vedno teče dalje. Slika 3 (stran 8) prikazuje shemo razvoja novega zdravila.

Nov proizvod za farmacevtsko podjetje pomeni (Udovč, 1995, 10):

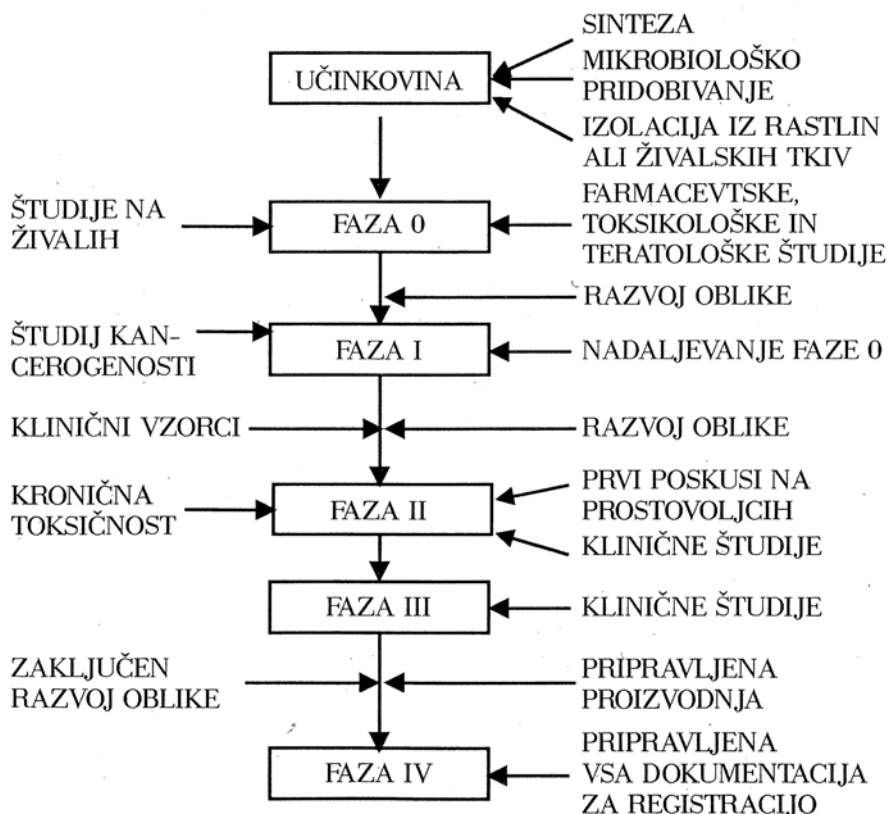
- zdravilo, ki ga podjetje še ni proizvajalo, a je na drugem trgu že poznano; proizvodnjo zdravila lahko začne po odkupu licence za to zdravilo ali s prevzemom drugega podjetja, ki to zdravilo že proizvaja;
- zdravilo, ki ga podjetje razvije samo in je rezultat inovativnih idej, odkritij in tehnološko-proizvodnega razvoja podjetja; zdravilo je na trgu novo in ga pred tem še ni odkrilo nobeno drugo podjetje.

² Glej Seznam pojmov.

Novost pri zdravilu se kaže kot:

- nova molekulska sestava (nova kemična formula je zelo redko odkrita in razvita in je zato tudi največji uspeh za podjetje).
- nov postopek izdelave zdravila,
- nova oblika ali kot
- novo ime.

Slika 3: Shematski prikaz razvoja novega zdravila od molekule dalje



Vir: Srčič, 1997, str. 23.

3.1 Zgodovina odkrivanj in razvoja zdravil

Zdravila so skupek molekul, ki zdravijo ali preprečujejo bolezen in imajo zelo pomembno vlogo v sodobni medicini. Farmacevtska podjetja jih proizvajajo in odkrivajo z raziskavami in razvojem. Sestava zdravil se je skozi čas spreminjala: najprej so bila vsa zdravila naravnega izvora in odkrita po naključju, v 18. in 19. stoletju so bila vedno pogosteje narejena iz umetnih snovi, ki so zamenjale vlogo naravne sestavine, v 19. stoletju so se začela izdelovati zdravila, ki so bila v celoti sestavljena iz umetno pridobljenih, sintetičnih snovi (Krogsgaard – Larsen et al., 2002, str. 1). Zgodovina farmacevtskih odkrivanj se je odvijala korak za korakom od začetka 19. stoletja dalje. Do danes so jo zaznamovala tri najpomembnejša odkritja: odkritje penicilina leta 1929 (Alexander Fleming), odkritje zapletene strukture deoksiribonukleinske kisline – DNK

(James Watson in Francis Crick) in nazadnje odkritje človeškega genoma leta 2000 (Kelly, 2002, str. 41).

Čeprav je farmacevtska industrija dokaj stara dejavnost, se je princip delovanja sodobnega farmacevtskega podjetja, ki temelji na raziskavah, razvil šele po drugi svetovni vojni. Po pojavu antibiotikov v 40-ih letih prejšnjega stoletja je sledil razcvet v farmaciji, ki je dosegel svoj vrh okoli leta 1960. Po tem letu je sledil strm padec, za katerega obstajata dva vzroka. Leta 1962 je bil v ZDA sprejet nov zakon o zdravilih *New Drug Amendments*, ki je poostрил zakonske zahteve na področju testiranja novih zdravil. Drugi razlog za upad raziskovalne dejavnosti v farmacevtski industriji pa je dejstvo, da je razvoj sodobnih zdravil vse bolj zapleten in kompleksen proces in po letu 1960 je najverjetneje prišlo do upada razvoja novih temeljnih bioloških in biomedicinskih znanj, ki generirajo nastanek novih zdravil (Smith, 1983, str. 141).

Leta 1962 je bil v ZDA sprejet t.i. **Kefauver-Harrisov amandma**, ki predstavlja pravo revolucijo v regulativni politiki ameriške organizacije Food and Drug Administration (v nadaljevanju FDA) in nanjo vpliva še danes. Povzročil je poostritev nadzora organizacije FDA nad biomedicinskimi raziskavami na ljudeh in spremenil regulacijo ter način odobritve novih zdravil. Nastal je po tragediji z zdravilom Thalidomide, ki se je prvič pojavilo na nemškem trgu leta 1956. Jemale so ga nosečnice proti jutranji slabosti, a je imel stranske učinke na plod. Leta 1961 je v Nemčiji izrazito naraslo število prirojenih napak pri novorojenčkih, ki so se kazale v obliki odsotnosti ali skrajšanja dolgih kosti v okončinah, z normalnimi ali zakrnelimi dlanmi in stopali. Podjetje, ki je proizvajalo zdravilo Thalidomide, še nekaj let po začetku trženja zdravila ni opazilo na tisoče in tisoče dojenčkov, ki so se rodili z deformacijo. Glavna sprememba, ki jo je povzročil omenjeni amandma, je bila, da so morala farmacevtska podjetja po novem poleg učinkovitosti novega zdravila dokazati tudi njegovo varnost. Amandma je imel še druge zahteve, in sicer: oglaševanje zdravil mora vključevati tudi stranske učinke in učinkovitost zdravljenja, uvedel je pogoj zavestne privolitve (angl. *Informed consent*) za prostovoljce v kliničnih preizkusih ter obvezno poročanje organizaciji FDA o škodljivih učinkih zdravila. Kritiki trdijo, da je amandma povzročil višje cene zdravil in podaljšal čas do odobritve novega zdravila ter s tem naredil več škode kot koristi (Drug Surveillance Department, 1991, str 89, Food and Drug Administration, 2008, Kefauver Harris Amendment, 2008).

3.2 Razvoj zdravil

Znanstveniki danes vse bolj razumejo naravo bolezni, delovanje celic in vpliv zdravil na njihovo delovanje. Tako so lahko tudi načrti, sinteze in izbira primerne molekule kot kandidata za novo zdravilo vedno bolj premišljeni. Čeprav je znanje v farmaciji danes že zelo obsežno, pa morajo znanstveniki pri odkrivanju novega zdravila še vedno raziskati ogromno število molekul, da bi odkrili pravo. Opazovati morajo več milijonov različnih zmesi molekul, da bi odkrili okoli tisoč takih, ki imajo ustrezne značilnosti. Samo nekaj izmed njih, v povprečju 6 molekul, jih uspešno prestane biomedicinska testiranja in so zato

primerne za začetek kliničnih raziskav. Po zaključku vseh testiranj dobi odobritev za prodajo na trgu le ena sintetizirana substanca, ki se potem pojavi na trgu v obliki novega zdravila (Krogsgaard – Larsen et al., 2002, str. 6). Tabela 1 nam kaže število novih zdravil, ki jih na leto odobri organizacija FDA v Združenih državah Amerike.

Tabela 1: Število novih zdravil, ki jih odobri FDA na leto

| Leto | Zdravila z novo molekulsko entiteto | Zdravila z novo uporabo |
|------|-------------------------------------|-------------------------|
| 1993 | 25 | 70 |
| 1994 | 21 | 61 |
| 1995 | 29 | 83 |
| 1996 | 53 | 131 |
| 1997 | 39 | 121 |
| 1998 | 30 | 90 |
| 1999 | 35 | 83 |
| 2000 | 27 | 98 |
| 2001 | 24 | 66 |
| 2002 | 17 | 78 |
| 2003 | 21 | 72 |
| 2004 | 36 | 119 |
| 2005 | 20 | 80 |
| 2006 | 22 | 101 |
| 2007 | 16 | 77 |

Vir: CDER Drug and Biologic Approval Reports, 2008 in lastni izračuni

Prihodnost raziskav teži k zmanjšanju obsega empiričnega raziskovanja, tako da bi znanstveniki s pomočjo računalniških tehnik in z uporabo rentgenskih žarkov že na začetku raziskovanj določili le majhno število primernih zmesi molekul, izmed katerih bi bila na koncu ena izmed njih ustrezen kandidat za zdravilo. Čeprav se metode raziskovanja že gibljejo v tej smeri, takih rešitev še nekaj časa ne bo, saj je narava farmakokinetičnih procesov še vedno preveč kompleksna in nepredvidljiva. Raziskovalci v farmakologiji si lahko za zdaj svoje delo olajšajo in skrajšajo le tako, da pred začetkom procesa raziskav zares dobro premislijo, katere molekule bi bile primerne za novo zdravilo.

Skupina znanstvenikov mora pred začetkom raziskav preučiti vzroke bolezni ter izbrati primeren in morebiten nov pristop za rešitev problema. Med procesom raziskovanja lahko celo ugotovijo, da izbrana molekula ni primerna za novo zdravilo in se morajo zato vrniti k začetnim fazam raziskovanja ter izbrati alternativno molekulo, za katero upajo, da bo primernejša in učinkovitejša. Takšna vračanja v procesu raziskovanja lahko le-to precej zavlečejo in podaljšajo. Za raziskave novega zdravila se v povprečju porabi od 8 do 12 let, kar podjetja stane med 0,3 in 0,5 milijarde USD (Krogsgaard – Larsen et al., 2002, str. 10-11).

O odobritvi projekta za odkritje novega zdravila odloča posebna komisija v podjetju. Ta odločitev prinaša visoko odgovornost in zahteva veliko preudarnosti, saj ima podjetje ponavadi komaj dovolj sredstev in znanja za izvršitev tako obsežnih raziskav. Nagrada za odkritje novega zdravila je lahko ogromna, posledice neuspešnih raziskav pa so lahko pogubne (Krogsgaard – Larsen et al., 2002, str. 9).

3.3 Čas in stroški razvoja novih zdravil

Razvoj zdravil je torej dolgotrajen, zapleten in zelo drag proces, ki zahteva ogromno raziskovalnega dela.

3.3.1 Čas

Razvoj nove zdravilne učinkovine traja ponavadi od 8 do 15 let. Večino časa se porabi za klinična preizkušanja (2 do 10 let), ostalo pa se porabi za pridobitev dovoljenja za prodajo zdravila, ki ga podjetju dodeli ustrezna državna komisija. Nekatera zdravila, ki so visoko na prednostni lestvici (npr. za virus HIV), so lahko odobrena veliko prej. Leta 1992 je bil povprečen čas, ki ga je porabila organizacija FDA za odobritev novega zdravila, 29,9 meseca. Doba za odobritev se vsako leto skrajšuje, in tako se je leta 1996 ta čas skrajšal že na 17,8 meseca (Kelly, 2002, str. 42-43).

3.3.2 Stroški

Farmacevtska podjetja oz. njihovi oddelki za raziskave in razvoj porabijo več kot 80 % stroškov za razvoj novih molekulskih entitet. Stroški farmacevtskih raziskav se vsako leto povečajo za okoli 10 %. Vzrok za naraščanje teh stroškov temelji na vedno večjem številu študij na področju kliničnega in predkliničnega testiranja (npr. toksikološke študije, analitičnovzorčne študije). Za farmacevtsko podjetje znašajo stroški raziskav 6000 USD na pacienta, kar vključuje tudi stroške opazovanja in obdelave podatkov. 3000 USD se tako porabi za raziskovalce ali najem prostorskih kapacitet in 3000 USD kot plačilo za vsakega pacienta vključenega v raziskavo. Ti stroški močno vplivajo na inovacije in spodbujajo spremembe v raziskovalnih strategijah (Kelly, 2002, str. 43).

Stroški razvoja novega zdravila s popolnoma novo kemično sestavo so bili leta 2003 ocenjeni na okoli 800 milijonov USD, leta 2006 pa na približno 500 do 2000 milijonov USD, odvisno od terapije ter od razvojnega podjetja. V te stroške so vključeni tudi oportunitetni stroški in stroški razvijanja neuspešnih zdravil. Organizacija Public Citizen na svoji spletni strani objavlja, da znašajo stroški razvoja zdravila dejansko manj kot 200 milijoni USD, saj se 29 % stroškov porabi za klinična testiranja, ki jih zahteva organizacija FDA oz. ustrezna državna komisija. Te številke se nanašajo le na nova, inovativna zdravila z novo kemično sestavo, ki jih na leto odkrijejo skupno le okoli 26. Stroški razvijanja drugih zdravil so seveda veliko manjši (Drug development, 2008).

Ocenjujejo, da podjetja za kompleksne raziskave porabijo kar tretjino sredstev, ki so namenjena za celotne raziskave in razvoj (Kelly, 2002, str. 43). Tabela 2 prikazuje podatke o dobičku in izdatkih za raziskave in razvoj v desetih svetovno največjih farmacevtskih podjetjih za leto 2006 ter kaže delež izdatkov v oddelku za raziskave in razvoj v celotni prodaji. Iz podatkov lahko razberemo, da farmacevtska podjetja namenjajo razvoju in raziskavam v povprečju 15 % celotnega prihodka.

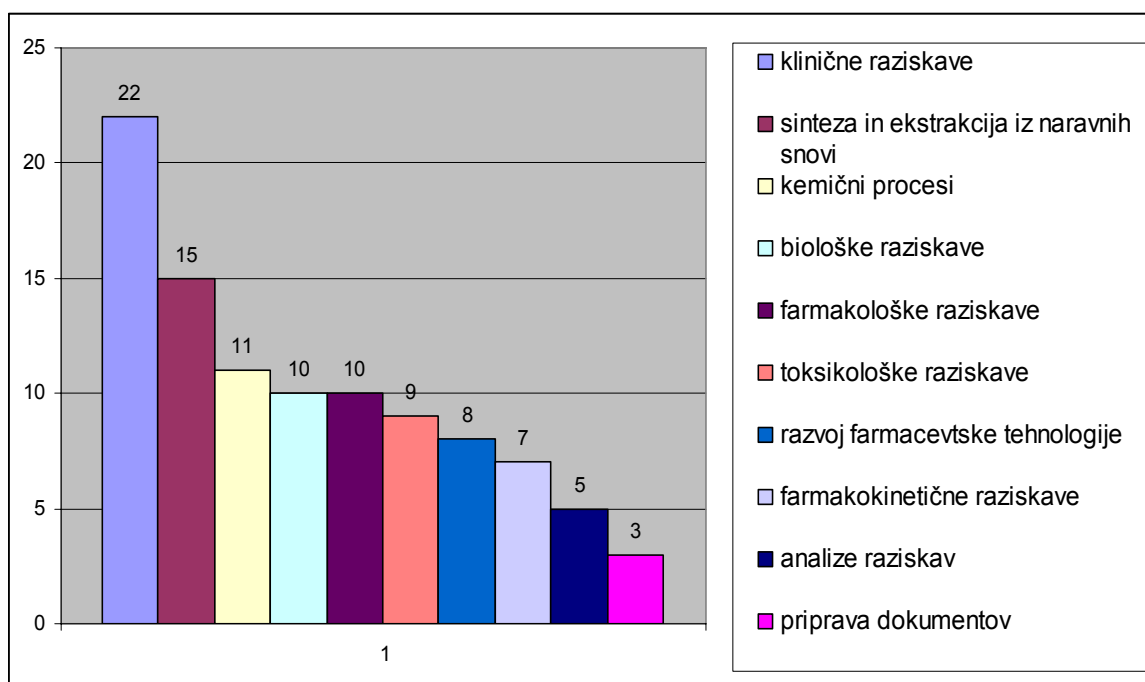
Tabela 2: Delež izdatkov za raziskave in razvoj v letu 2006 v desetih največjih farmacevtskih podjetjih

| | Farmacevtsko podjetje | Država | Dobiček 2006 (v milijonih USD) | Izdatki za R&R 2006 (v milijonih USD) | Delež izdatkov R&R v celotni prodaji (v %) |
|----|------------------------------|---------------------|---|--|---|
| 1 | Johnson & Johnson | ZDA | 53,324 | 7,125 | 13,4 |
| 2 | Pfizer | ZDA | 48,371 | 7,599 | 15,7 |
| 3 | GlaxoSmithKline | Velika Britanija | 42,813 | 6,373 | 14,9 |
| 4 | Novartis | Švica | 37,020 | 5,349 | 14,4 |
| 5 | Sanofi-Aventis | Francija | 35,645 | 5,565 | 15,6 |
| 6 | Hoffmann–La Roche | Švica | 33,547 | 5,258 | 15,7 |
| 7 | AstraZeneca | Velika Britanija | 26,475 | 3,902 | 14,7 |
| 8 | Merck & Co. | ZDA | 22,636 | 4,783 | 21,1 |
| 9 | Abbott Laboratories | ZDA | 22,476 | 2,255 | 10,0 |
| 10 | Wyeth | ZDA | 20,351 | 3,109 | 15,3 |

Vir List of pharmaceutical companies, 2008 in lastni izračuni

V podjetjih je razvoj zdravil proces, ki zajema različne dejavnosti. Znotraj raziskovalnega procesa lahko opredelimo 10 dejavnosti, s katerimi so povezani različni stroški. Naslednji graf (Slika 4, stran 13) prikazuje delež posameznih stroškov različnih dejavnosti pri razvoju novega zdravila. Farmacevtska podjetja porabijo največji del stroškov za klinične raziskave, to je 22 %. Stroški za sintezo in ekstrakcijo iz naravnih snovi predstavljajo 15 % vseh stroškov za razvoj zdravil, stroški kemičnih procesov 11 %, stroški bioloških raziskav 10 %, stroški farmakoloških raziskav 10 % in stroški toksikoloških raziskav predstavljajo 9 %. Ostali stroški pri razvoju zdravil so še: stroški razvoja farmacevtske tehnologije, stroški analize raziskav in stroški priprave dokumentov.

Slika 4: Grafični prikaz deleža stroškov posameznih dejavnosti pri razvoju novega zdravila (v %)



Vir: Ballance et al., 1992, str. 97.

3.4 Faze v razvoju novega zdravila

V farmacevtskem podjetju je za odkrivanje in razvoj novih zdravil ter za njihovo doziranje odgovoren oddelek za raziskave in razvoj. Potencialno zdravilo mora skozi številna testiranja, preden ga ustrezne državne komisije odobrijo in podjetje zanj dobi licenco ter začne s prodajo. Testiranja se začnejo v laboratorijih in če potencialno zdravilo pokaže učinkovitost, sledijo poskusi na živalih. Če uspešno prestane tudi ta testiranja, ga na koncu preizkušajo tudi na ljudeh. Tabela 3 prikazuje časovni potek in različne dejavnosti skozi katere gre ponavadi vsako farmacevtsko podjetje v procesu odkrivanja in razvoja novih zdravil.

Tabela 3: Običajne faze v raziskovanju in razvoju zdravil

| Leto | Dejavnosti |
|-------|--|
| 0 – 1 | <p>Določitev primerne bolezni; sestava multidisciplinarne skupine znanstvenikov; določitev primerne metode raziskovanj; pridobitev zadovoljive višine finančnih sredstev.</p> <p>Začetek laboratorijskih sintez: izbor naravnih sestavin za zdravilo, sintetiziranje ali nakup sintetičnih zdravilnih učinkovin.</p> <p>Začetek farmakologije: določitev primerne metode opazovanja; določitev zdravilnih učinkovin.</p> |

| | |
|---------|---|
| 1 – 2 | Ugotovitev potencialne koristi zdravilnih učinkovin na živalih: učinkovitost, selektivnost. Ugotovitev še dopustne stopnje toksičnosti. |
| 3 – 5 | Osredotočenje na obetajoče zdravilne učinkovine; določitev možnosti in področja za raziskave (obstoječi patenti, literatura); podrobna opredelitev farmakologije (učinkovitost, oblike delovanja, akutna in kronična toksičnost, reproduktivna toksičnost, genotoksičnost); ocena značilnosti absorpcije, distribucije, metabolizma in izločanja. |
| 4 – 9 | 1. faza kliničnih preizkušanj (varnost, doziranje, krvna slika) 2. faza kliničnih preizkušanj (učinkovitost, stranski učinki) 3. faza kliničnih preizkušanj (stopnja učinkovitosti, dolgoročni in redki stranski učinki) |
| 8 – 11 | Poročilo za odobritev prodaje zdravila in ocena nadzornih organizacij |
| 10 – 15 | Trženje in 4. faza kliničnih preizkušanj (spremljanje varnosti, distribucija, oglaševanje, izobraževanje). |
| 17 – 20 | Prenehanje veljavnosti patenta; konkurenca generičnih proizvodov. |

Vir: Krogsgaard – Larsen et al., 2002, str. 9

3.4.1 Predklinične preiskave

Predklinične preiskave ali faza 0 vključujejo laboratorijske raziskave in preizkuse na živalih. V predkliničnih preiskavah so zasnovani novi proizvodi in opravljene obsežne študije bolezni. Za zdravljenje preučevane bolezni iščejo raziskovalci nove molekule, ki jih pridobivajo z novimi kemijskimi ali mikrobiološkimi sintezami ter z izoliranjem iz rastlinskih ter živalskih tkiv. Te molekule najprej preizkusijo v *screeningu* na biološko aktivnost. Če je zdravilo obetavno, gre skozi dolgotrajne in natančne preizkuse toksičnosti na živalih, kjer preizkusijo akutno in subakutno toksičnost molekul. Raziskovalci poskušajo v preizkuse na živalih vključiti čim manjše število živali, ponavadi dve vrsti, in z njimi vedno lepo ravnajo. V preizkusih na živalih preiskujejo poleg toksičnosti molekul tudi njihovo absorpcijo, distribucijo, presnovo in izločanje. Znanstveniki lahko k zdravilni učinkovini dodajo druge molekule, ki pomagajo pospešiti proces raztapljanja, absorpcije in distribucije molekul v telesu. V zadnji fazi prekliničnih preiskav, imenovani tudi teratološke študije, preiskujejo vpliv molekule na zarodek. Te preiskave so vpeljali šele po hudi nesreči z zdravilom Thalidomid. V predkliničnih preiskavah potekajo tudi izboljšave že obstoječih zdravil, kar pomeni povečanje njihove učinkovitosti in zmanjšanje njihovih stranskih učinkov.

Teh testiranj veliko zdravil ne prestane uspešno, zato jih iz nadaljnjih preiskav izključijo. Ocenjujejo, da prestane zgodnja testiranja le 200 od 2000 (10 %) zdravil. Od teh jih je le 20 lahko testiranih na ljudeh in le 1 zdravilo je dovolj varno in učinkovito, da ga državne komisije na koncu odobrijo (Kelly, 2002, str. 42).

3.4.2 Klinične preiskave

Šele ko so predklinične preiskave uspešno zaključene, se lahko zdravilo preizkusi tudi na ljudeh. Klinične preiskave vključujejo kemična testiranja, testiranja stabilnosti in kompatibilnosti novih sestavin, in so vmesna faza med razvojem zdravila in končno proizvodnjo zdravila. V tem postopku se določi tudi doziranje. Klinične preiskave zajemajo planiranje, izvajanje in kontrolo preizkusov na ljudeh ter poročilo o postopkih testiranja in njihovih rezultatih. Klinične preiskave vsebujejo 4 faze kliničnih študij: fazo I, II, III in IV. V vsaki naslednji fazi je testirano večje število ljudi. Farmacevtska podjetja vključijo v vodenje kliničnih preiskav tudi zdravnike, bolnišnice in fakultete za farmacijo.

Pred začetkom kliničnih preiskav mora farmacevtsko podjetje ustrezni državni komisiji predložiti določeno dokumentacijo, ki vključuje rezultate laboratorijskih testiranj in preizkusov na živalih ter natančen plan izvajanja kliničnih preiskav. V planu mora podjetje določiti število ljudi, ki bodo vključeni v preiskave, kriterije za izbiro ljudi, kraj preiskav, način ocenjevanja varnost in učinkovitost zdravila ter ključne vzroke za spremembo ali prenehanje študije.

Faza I

Če se v predkliničnih preiskavah izkaže, da ima substanca določene farmakološke učinke, se njen razvoj nadaljuje v fazi I. V tej fazi izdelajo že prve oblike zdravila in klinične vzorce. Testiranje novega zdravila se začne z nizkimi odmerki in z majhnim številom prostovoljcev (20 do 100) in traja približno 1 mesec. Preizkušanje zdravil na prostovoljcih poteka v zaščitenem okolju in pod skrbnim nadzorstvom. Odmerke zdravila počasi zvišujejo, dokler ne dosežejo reakcije oz. učinka zdravila, ki ga lahko izmerijo. Glavni namen te faze je ugotoviti začetni odmerek zdravila in njegovo prenosljivost. Poleg tega v tej fazi ugotovijo tudi, kako se zdravilo absorbira, kako se porazdeli po telesu, kakšen je način presnove in izločanja zdravila, kateri telesni organi so vključeni med zdravljenjem, kakšna je toksičnost zdravila in kakšni so morebitni stranski učinki.

Faza II

Če je zdravilo dovolj varno in učinkovito³, se klinični preizkusi nadaljujejo v fazi II. Raziskovalci v tej fazi preiskujejo kronično toksičnost, optimalizirajo obliko zdravila in določijo višino začetnega in običajnega odmerka zdravila. V fazi II se zdravilo preizkuša na nekaj tisoč pacientih, ki so bolni in potrebujejo zdravljenje s tem zdravilom. Največji poudarek v tej fazi imajo obsežna farmakološka, toksikološka, farmakokinetična in klinična opazovanja. Faza II je odločilna faza v kliničnem preskušanju, saj je veliko potencialnih zdravil ne zaključijo uspešno.

³ Učinkovitost zdravila pomeni, da obstaja jasen odziv na odmerek zdravila v telesu.

Faza III

Če zdravilo uspešno prestane testiranja v fazi II, vstopi v fazo III, kjer določijo končno obliko zdravila in ugotovijo njegovo učinkovitost. Učinkovitost zdravila se nanaša na njegovo uspešnost pri zdravljenju bolezni, za katero je namenjeno. V tej fazi odkrijejo morebitne kratkoročne neželene stranske učinke in tveganja pri ljudeh s poslabšanim zdravstvenim stanjem. Testirano zdravilo nato uporabijo v nekaj naključnih in nadziranih študijah po različnih klinikah. Farmacevt, ki vodi raziskavo, naključno razdeli paciente na dve skupini: prva skupina dobiva pravo zdravilo in druga placebo. Placebo je zdravilo, ki izgleda natančno tako kot pravo zdravilo, le da ne vsebuje zdravilnih učinkovin zdravila. Medicinske sestre, pacienti in zdravniki ne vedo, v katero skupino so razdeljeni pacienti.

Faza IV

Faza IV je zadnja faza kliničnih preizkušanj. Raziskovalci v tej fazi zberejo celotno dokumentacijo o vseh dotlej izvedenih raziskavah in zdravilo prijavijo pri ustrezni državni komisiji za registracijo. Komisija pregleda vso dokumentacijo in skrbno oceni učinkovitost zdravila in njegova tveganja. Na osnovi te dokumentacije nato izda ali pa ne izda dovoljenja za uporabo tega zdravila v humani ali veterinarski medicini. Naloga komisije še zdaleč ni lahka, saj vemo, da nobeno zdravilo ni povsem varno. Pri uživanju katerega koli zdravila vedno obstaja določeno tveganje, ki se kaže v obliki neželenih stranskih učinkov, poleg tega pa ima lahko zdravilo pri vsakemu posamezniku tudi drugačen učinek na telo. Komisija lahko zdravila zavrne na osnovi varnosti, kvalitete ali učinkovitosti, in takih zdravil je kar 90%. Če komisija ugotovi, da prednosti pretehtajo tveganja, zdravilo odobri in tako je zdravilo registrirano. Šele nato lahko podjetje dobi dovoljenje za prodajo zdravila v obliki proizvodne licence, ki pa jo je potrebno v periodičnih intervalih obnavljati.

Kontrola zdravila se izvaja tudi po registraciji. Zdravniki in farmacevti so ustreznim centrom dolžni sporočiti vsako spremembo, ki jo opazijo ob zdravljenju z novim zdravilom. Če torej odkrijejo nepredvidene stranske učinke, zdravilo takoj umaknejo iz prodaje oziroma prekličejo registracijo.

3.4.3 Sistem odobritve in registracije zdravil pri organizaciji FDA

Ameriška organizacija FDA ima zelo natančno izdelan sistem odobritve in registracije zdravila. Po prejemu vse potrebne dokumentacije ima FDA 180 dni časa za odobritev novega zdravila. Ta čas se lahko podaljša tudi na 10 do 18 mesecev, saj FDA ponavadi zahteva še več informacij o preiskavah. Trajanje postopka je odvisno od klasifikacije novega zdravila, ki jo FDA opravi na podlagi njegove kemične sestave in na podlagi njegove potencialne prednosti (Kelly, 2002, str. 50-51):

Kriteriji kemične sestave:

- nova molekulska entiteta: zdravilna učinkovina še ni bila na trgu;
- nov derivat: molekula, ki je derivat že obstoječe zdravilne učinkovine (derivat je spojina, pridobljena iz druge spojine);
- nova formula: nova oblika odmerka ali nova formula zdravilne učinkovine, ki je že na trgu;
- nova kombinacija: zdravilo, ki vsebuje dve ali več sestavin, ta kombinacija pa še ne obstaja na trgu;
- že prodajani medicinski proizvodi: kopija proizvoda drugega podjetja, ki je že na trgu.

Kriteriji potencialne prednosti:

- pomembna korist: zdravljenje bolezni, za katero še ni zdravila;
- zmerna korist: zdravilo, ki je bolj učinkovito od že obstoječih zdravil;
- majhna korist: učinkovitost zdravila je zelo podobna učinkovitosti že obstoječega zdravila;
- zdravilo sirota (angl. *orphan drug*): zdravilo sirota je proizvod, ki je namenjen za zdravljenje zelo redke bolezni (za tako boleznijo oboli približno 1 % ljudi);

Najvišjo prednostno oceno doseže zdravilo, ki ima novo molekulsko entiteto in pomembno korist, in je ocenjeno z oceno 1A.

4 KONTROLA IN REGULACIJA FARMACEVTSKE INDUSTRIJE

4.1 Nadaljnji nadzor zdravil

Vsako zdravilo ima določeno stopnjo tveganja, ki se pojavi v obliki stranskih učinkov in resnih stranskih učinkov. **Stranski učinki** so manj pomembni in predvideni neželeni učinki zdravila. Ti učinki prenehajo s prenehanjem jemanja zdravila (npr. zaspanost ob jemanju zdravila proti seneni mrzlici). **Resni stranski učinki** so zmerno do zelo težavni učinki zdravila in včasih ogrožajo tudi življenje. Navadno gre za nepredvidljive učinke zdravila, ki so povezani z odmerjanjem zdravila in povzročajo hude zaplete (npr. respiratorna depresija, povezana z uporabo narkotičnih analgetikov).

Čeprav so testiranja novega zdravila obsežna, navadno ne morejo odkriti vseh možnih stranskih in resnih stranskih učinkov ter medsebojnega delovanja zdravil. Klinično preizkušanje zdravil, ki traja mesec dni ali več let in vključuje 3000 ljudi, ne more odkriti redke reakcije ali stranskega učinka, ki se zgodi v razmerju 1 proti 10 000. Veliko stranskih učinkov je zato odkritih šele po odobritvi zdravila, v fazi VI. V tej fazi dobi zdravilo v zelo kratkem časovnem obdobju na tisoče različnih pacientov in šele takrat lahko raziskovalci odkrijejo stranske učinke zdravila, ki jih v prejšnjih fazah niso mogli zaslediti.

Če tak učinek ugotovijo, obstaja več možnosti. Pristojni organi lahko zahtevajo zmanjšanje odmerka ali opozoritev dotične skupine pacientov. V nujnih primerih mora podjetje proizvod umakniti iz prodaje, če tega že samo prej ni prostovoljno naredilo.

4.2 Kontrola farmacevtske industrije

Po tragediji z zdravilom Thalidomide (glej Kefauver – Harris Amandma, str.10) je bilo jasno, da je v farmacevtski industriji potrebna večja kontrola, ki bi v prihodnje podobne primere preprečila. Te pobude so bile osnova za uvedbo nadzora nad varnostjo zdravil in ustanovitev regulativnih oblasti za izvajanje nadzora. Nekatere države so zato v sredini 60-ih in v začetku 70-ih let začele uvajati zakonodajo, ki je od podjetij zahtevala, da se pred začetkom prodaje novega zdravila dokaže njegovo varnost. Nekaj podjetij je pred tem že izvajalo klinična preskušanja zdravil, čeprav takrat še niso bila obvezna. Ustanovili so tudi sistem zbiranja neželenih učinkov zdravil (angl. *adverse drug reactions – ADRs*), ki bi jih zaznali zdravniki ali farmacevtski proizvajalci pri spremljanju uporabe že prodajanih zdravil.

Za razvoj novega zdravila sta v podjetju poleg oddelka za raziskave in razvoj odgovorna še proizvodnja in oddelek za trženje. Da bi podjetje delovalo uspešno kot celota, morajo biti vse tri funkcije v podjetju med seboj povezane. Zato vsi predpisi, ki vplivajo na proizvodnjo in vse regulativne in cenovne politike, ki zavirajo trženje zdravil, navsezadnje posredno ali neposredno vplivajo na raziskovalni proces.

Nadzor farmacevtske industrije se izvaja preko zakonov, pravil, regulacij, licenčnine, in ga izvajajo različne organizacije. V Republiki Sloveniji so za izvajanje nadzora nad farmacevtsko industrijo pristojne zdravstvene kontrolne organizacije in agencije: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Ministrstvo Republike Slovenije za zdravje, Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, Inštitut za varovanje zdravja ter Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko.

V ZDA je nadzor farmacevtske industrije v pristojnosti: State Board of Pharmacy, U.S. Health Department, Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs (BNDD), Drug Enforcement Agency (DEA) in Food and Drug Administration (FDA). V Veliki Britaniji pa sta agencija Medicine Control Agency (MCA) ter agencija MHCA tisti, ki zagotavljata, da vsa zdravila na britanskem trgu izpolnjujejo standarde kakovosti, varnosti in učinkovitosti.

4.3 Medicinska in farmacevtska etika

Etiko razumemo kot sklop pravil obnašanja ter odnos človeka do samega sebe in do sočloveka. Medicinska etika temelji na načelu dobronamernosti in koristi ter vključuje sočustvovanje, informiranost pacientov in spoštovanje njihove odločitve. Za farmacevta pomeni etika ravnanje v okvirjih kodeksa farmacevtske etike, ki so mu farmacevti zavezani že desetletja in temelji predvsem na spoštljivem odnosu do drugih ljudi. Farmacevtska

podjetja morajo imeti dovoljenje za izdelavo zdravil, izpolnjevati morajo ustrezne pogoje za proizvodnjo in upoštevati zakone, standarde ter različna strokovna priporočila.

4.3.1 Kodeks farmacevtske etike

V Republiki Sloveniji je bil leta 2000 sprejet Kodeks farmacevtske etike članov Slovenskega farmacevtskega društva. Po njem so farmacevti dolžni (Kodeks farmacevtske etike članov Slovenskega farmacevtskega društva, 2008):

- izkazovati enako predanost vsakomur,
- spoštovati posameznikovo pravico do svobodne izbire zdravljenja,
- spoštovati in varovati posameznikovo pravico do zaupnosti,
- spoštovati vrednote in sposobnosti svojih kolegov in drugih strokovnjakov, s katerimi sodelujejo,
- se obnašati pošteno in odkrito v vseh strokovnih in poklicnih odnosih,
- služiti interesom posameznikov, skupnosti in družbe v celoti,
- ohranjati in dopolnjevati svoje strokovno znanje in spretnosti ter skrbni za osebno samovzgojo in
- zagotavljati vsaj minimum storitev za bolnike, kljub nenormalnim okoliščinam in ne glede na osebno moralno prepričanje.

4.3.2 Komisija za medicinsko etiko

Vloga komisije za medicinsko etiko je, da skrbi za usklajenost načrta in izpeljave kliničnih raziskav z načeli Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah Svetovnega zdravniškega združenja. Mnoge biomedicinske raziskave na ljudeh so povezane s pomembnimi etičnimi vprašanji in so včasih celo nesprejemljive. Raziskave lahko kršijo človekove pravice in dostojanstvo, so v nasprotju z njegovimi legitimnimi koristmi ali ogrožajo njegovo zdravje ali celo življenje. Zato je že dolgo časa predpisano, da mora vsako raziskavo še pred pričetkom odobriti neodvisna komisija za medicinsko etiko.

4.3.3 Dobra proizvodna praksa

Dobra proizvodna praksa (angl. *Good Manufacturing Practice*, v nadaljevanju GMP) je obsežna zbirka priporočil Svetovne zdravstvene organizacije (organizacije WHO), ki jih morajo upoštevati vsi proizvajalci zdravil. Smernice so bile sprejete leta 1975, ko so jih potrdile članice organizacije OZN. Dobra proizvodna praksa pomeni dobro organizacijo dela in dobre higienske navade, ki vključujejo ustrezno usposobljeno in ozaveščeno osebje in ustrezno sanitarno-tehnično izvedeno infrastrukturo. V Sloveniji se Dobra proizvodna praksa že več let izvaja preko sanitarno-tehničnih pregledov in tečajev higienskega minimuma.

Smernice Dobre proizvodne prakse ali GMP sodijo med strokovna priporočila. Namen smernic GMP je zagotoviti, da so proizvedena zdravila najboljše možne kakovosti, da so različne serije zdravil enake kakovosti, da vso odgovornost za kakovost zdravil prevzema

proizvajalec, idr. GMP določa tudi ustrezen sistem nadzora in higieno proizvodnega postopka, zahteva strokovno vestnost v vseh proizvodnih procesih in pisno dokumentacijo vseh proizvodnih faz. Kontrola GMPja se izvršuje na dveh nivojih: notranja kontrola, ko proizvajalec znotraj podjetja sam izvaja kontrolo in zunanja kontrola, ki je pomembna zaradi objektivnosti in jo v Sloveniji izvaja Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil. Če podjetje ne deluje v skladu z dobro proizvodno prakso, lahko ustrezne organizacije razglasijo, da je zdravilo ponarejeno in proizvodnjo zdravila zaustavijo, dokler ti standardi niso doseženi.

4.3.4 Zavestna privolitve

Zavestna privolitve (angl. *Informed Consent*) je pravni akt, s katerim se pacient izreče o svoji presoji in razumevanju dejstev ter posledic procesa zdravljenja oz. raziskav. Pred začetkom kliničnih preizkušanj jo mora podjetje pridobiti od vseh pacientov, ki so vključeni v raziskave. Pacienti morajo imeti dostop do vseh potrebnih informacij v zvezi s preizkušanjem zdravila, zato jih mora podjetje pred izreko privolitve primerno informirati in na razumljiv način poučiti o namenu, načrtu in metodah raziskave. Pacienti morajo biti sposobni razumeti razlago in če oseba ni zmožna podati privolitve (je mentalno zaostala ali mentalno bolna ali ima poslabšano presojo v času privolitve), lahko to namesto nje naredi njen zastopnik.

Načelo svobodne in zavestne privolitve je nastalo z razvojem biomedicinskih raziskav in zaradi potrebe po regulaciji tega področja. Medicinske raziskave so v osnovi nekaj povsem drugega kot je zdravljenje, zato je lažje opravičiti boleče in nevarno zdravljenje kot pa boleče in nevarno raziskovanje, od katerega vključena oseba praviloma nima koristi. Raziskave, v katerih so ljudi zlorabljali v raziskovalne namene, so bile v preteklosti dokaj številne in vključene osebe velikokrat niso vedele, da gre za preizkušanje. Človek mora imeti svobodo odločitve brez prevare, nasilja, preganjanja in drugih oblik prisile, a na svetu kljub temu še vedno obstajajo zdravniki, ki ne upoštevajo načela spoštovanja samostojnosti oz. načela zavestne privolitve (Premik & Dolenc).

4.4 Regulacija farmacevtske industrije

Regulacija farmacevtske industrije ima dva glavna ekonomska učinka: učinek na ponudbo in učinek na povpraševanje. Na ponudbo v največji meri vplivajo predpisi nadzornih organov in komisij (npr. organizacije FDA) in v tem pogledu je imel amandma iz leta 1962 najbolj očitne negativne posledice. Ti predpisi so tudi vzrok, da se odkritja novega zdravila koncentrirajo predvsem v velikih multinacionalnih farmacevtskih podjetjih in da se nova zdravila veliko prej pojavijo zunaj ZDA. Poleg tega vplivajo na ponudbeno stran tudi druge regulativne organizacije in patentna zakonodaja. Po podelitvi patenta mora iti zdravilo še uspešno skozi klinična preizkušanja in skozi odobritveni proces zdravila, kar lahko učinkovito dobo patenta skrajša tudi za 9 do 10 let (Smith, 1983, str. 362-363).

4.5 Patent in patentna zaščita

Za farmacevtska podjetja je zelo pomembna dodelitev patenta, saj patent ščiti njihove visoke investicije v raziskave in razvoj. Brez take zaščite bi lahko druga farmacevtska podjetja preprosto takoj prekopirala zdravilo in s tem poceni prišla do novega proizvoda brez velikih vložkov v raziskave. Če torej podjetju uspe razviti novo zdravilo, ga skuša čimprej patentirati in si tako za nekaj časa pridobiti ekskluzivno pravico proizvodnje in prodaje zdravila brez konkurence (Novaković, 1997). Odobrijo jim ga posebne inštitucije in velja neko določeno obdobje. Patentna zaščita traja ponavadi 20 let, v ZDA 17, na Danskem pa samo 6 let (Novaković, 2007). Pravico do proizvodnje zdravila lahko proizvajalec tudi proda, kar pomeni, da drugemu podjetju proda licenco za proizvod. Kupec licence ima ponavadi količinsko močno omejeno proizvodnjo in določeno območje prodaje.

Podjetje lahko zaprosi za patent šele po zaključku predkliničnih in kliničnih preizkušanj zdravila in ko že razvije proizvodni proces. Efektivna doba patenta je ponavadi krajša od 20 let, saj le ta začne teči že od vložitve prošnje za dodelitev patenta. Trajanje patenta se lahko podaljša z uporabo certifikata o dodatni zaščiti (angl. *Supplementary Protection Certificate – SPC*). Ta certifikat se uporablja pri patentih, ki ščitijo zdravilo, zdravilno učinkovino, kombinacijo zdravilnih učinkovin ali proces pridobivanja zdravila in velja samo za podaljšanje osnovnega patenta. Podjetje lahko s pridobitvijo takšnega certifikata patentno dobo podaljša za število let, ki so pretekla med dodelitvijo patenta in pridobitvijo dovoljenja za prodajo zdravila, zmanjšanih za 5 let. Če je bila doba med dodelitvijo patenta za 20 let in dovoljenja za prodajo dolga 8 let, bo skupna patentna doba trajala 23 let ($20 + 8 - 5 = 23$) (Supplementary Protection Certificates, Guide for Applicants, 2007).

Po izteku patentne dobe je zdravilna učinkovina »prosta« in jo lahko pri proizvodnji zdravil uporabljajo tudi drugi proizvajalci. Ti lahko razvijejo generično verzijo inovatorjevega proizvoda brez obsežnih kliničnih preizkušanj. Takšna zdravila imenujemo generiki ali generična zdravila.

4.6 Generična zdravila

Generično zdravilo je kopija že obstoječega originalnega zdravila, ki ga je razvilo drugo podjetje. Kopija ima enako sestavo, obliko, jakost, pakiranje in označbo kot originalno zdravilo. Z njim lahko nadomestimo originalno zdravilo brez kakršnihkoli terapevtskih posledic. Razen nekaj izjem so generiki ponavadi enako učinkoviti in varni kot originali. Vsa farmacevtska podjetja, ki proizvajajo originale, kot tudi tista, ki proizvajajo generike, morajo opraviti biološka testiranja, ki se nanašajo na raztapljanje, razkrajanje in absorpcijo zdravila v telesu. Generično zdravilo v prodaji ponavadi nima zaščitene imena, lahko pa se proizvajalci vseeno odločijo, da mu dodelijo zaščiteno ime in ga tako ločijo od drugih konkurenčnih zdravil. Generična zdravila so praviloma cenejša, saj je proizvajalcev teh zdravil na trgu veliko.

4.7 Sedanje dileme glede razvoja zdravil

V zadnjih letih so se farmacevtska podjetja pritoževala nad predolgim trajanjem postopka odobritve zdravil za uporabo in z lobiranjem ustreznih organov so kasneje tudi dosegla njegovo pospešitev. Zaradi skrajšanja postopka so nekateri znanstveniki zaskrbljeni, saj obstaja nevarnost, da komisije zaradi teh pritiskov ne bi upoštevale vseh svaril svojih strokovnjakov. Da obstaja resen vzrok za skrb, kaže tudi dejstvo, da je bilo v času med aprilom 1996 in julijem 2000 iz prodaje vzetih kar 7 zdravil (Kelly, 2002, str. 56).

Drugi razlog za skrb je, da komisije prehitro odobrijo spremembo statusa zdravila na recept v zdravilo brez recepta oz. v ti. zdravilo OTC. V to jih silijo farmacevtska podjetja, saj so zdravila brez recepta namreč veliko bolj donosna. Za zdravila na recept in za zdravila brez recepta veljajo enaki standardi za odobritev. Če se torej komisije odločijo, da je zdravilo na recept dovolj varno, da ga lahko pacienti uporabljajo za samozdravljenje, mu spremenijo status in torej postane zdravilo OTC. Varnost teh zdravil torej ni vprašljiva, pač pa je vprašljiva njihova učinkovitost, saj so nekatera od njih podobna zdravilom na recept, le da vsebujejo manjši odmerek zdravilne učinkovine.

Tretje zaskrbljujoče dejstvo je porast kliničnih testiranj novih zdravil v tujini, kjer imajo podjetja manj kontrole in zato manjši časovni zaostanek. Podjetja iščejo slabo plačane zdravnike v tujini in si tudi zaradi drugih okoliščin kliničnih preizkušanj v tujini obetajo hitrejšo povračilo stroškov. Strokovnjaki so zaradi tega zaskrbljeni, saj organizacija FDA ni zmožna nadzirati velikega števila kliničnih preizkušanj zdravil v tujini.

5 KLINIČNO PREIZKUŠANJE PFIZERJEVEGA ZDRAVILA TROVAN V NIGERIJU

5.1 Okoliščine kliničnega preizkušanja Pfizerjevega zdravila Trovan

5.1.1 Podjetje Pfizer

Podjetje Pfizer (uradno *Pfizer, Incorporated*) je bilo ustanovljeno leta 1849 in je eno izmed največjih farmacevtskih podjetij na svetu z glavnim sedežem v New Yorku. Trenutno izdeluje 33 originalnih zdravil, njegova najbolj znana proizvoda sta zdravili Viagra[®] in Lipitor[®]. Leta 1996 je podjetje skušalo dokončati klinična preizkušanja za zdravilo Trovafloxacin mesylate (v nadaljevanju Trovan). Trovan naj bi kot antibiotik z zelo široko uporabo, namenjen za zdravljenje pljučnice, meningitisa in še nekaterih drugih vrst infekcijskih obolenj, postal eden izmed visoko dobičkonosnih proizvodov podjetja Pfizer. Po ocenah Wall Streeta bi lahko Pfizer s prodajo zdravila Trovan v enem letu zaslužil kar 1 milijardo USD, v primeru, da bi podjetje zanj pridobilo dovoljenje za prodajo za vse možne uporabe zdravila (Stephens, 2000). V tem času je bilo podjetje Pfizer eno izmed hitro rastočih podjetij v farmacevtski industriji in je želelo postati največje farmacevtsko podjetje na svetu. Do leta 1996 se je njegova strategija agresivnih raziskav in trženja dobro

obnesla. Medtem ko so druga farmacevtska podjetja zadovoljna že z enim visoko dobičkonosnim zdravilom, je imel Pfizer takrat takih kar 5: Norvasc (amlodipin – selektivni zaviralec kalcijevih kanalčkov), Zolofit (antidepresiv), Zithromax (antibiotik), Zyrtec (za zdravljenje alergij) in Cardura (za zdravljenje hipertrofije prostate) (Seiden, 1998, str. 1).

Za rast in dobičkonosnost vsakega farmacevtskega podjetja, kar velja tudi za podjetje Pfizer, je ključnega pomena neprestano odkrivanje novih zdravil. Leta 1995 je podjetje Pfizer s prodajo zdravil doseglo kar 85 % dobička, večinoma zaradi varovanja s patentno zaščito. Sredi 90-ih let so v tem podjetju za raziskave porabili 19 % vseh prihodkov, kar je bilo takrat največ v ZDA in skoraj dvakrat več kot sta na leto za raziskave porabili dve največji farmacevtski podjetji Glaxo Wellcome in Johnson & Johnson (Spar, 2006, str. 3). Visoke investicije so se obrestovale in rezultat je bil velikanski uspeh zdravila Zithromax, ki je Pfizerju prinašal skoraj 20 % celotnih prihodkov. V podjetju so se takrat že zavedali posledic, ki bodo nastale ob prenehanju patentne zaščite tega zdravila leta 2005. Ko patent preneha veljati, se na trgu pojavi množica generičnih zdravil, za katere izdelovalcu ni potrebno izvesti obsežnih in dragih raziskav, dokazati mora le, da je generično zdravilo enako varno in učinkovito kot originalno zdravilo. Generična zdravila so zaradi tega veliko cenejša in lahko originalnemu zdravilu zmanjšajo ceno tudi za 90 % (Spar, 2006). Pri Pfizerju so se torej zavedali, da bodo zaradi vstopa konkurence izgubili visoke prihodke najbolj prodajanega zdravila in bodo njihovi nadaljnji prihodki odvisni le od prodaje preostalih patentiranih proizvodov.

Da bi svojo hitro rast v 90-ih letih ohranili, so začeli investirati v dve novi zdravili: Viagra (zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije) in Trovan (obetaven antibiotik s širokim spektrom zdravljenja). Zdravilo Trovan naj bi postalo konkurenčen proizvod Bayerjevemu zdravilu Cipro, ki je bilo takrat najbolj uporabljeno zdravilo pri infekcijskih boleznih. Klinična preizkušanja za zdravilo Trovan so bila najdražja in najobsežnejša raziskovanja podjetja dotlej. Dovoljenje za prodajo so želeli pridobiti za zdravljenje 13 različnih bolezni, kar je bilo do takrat največje število indikacij, vsebovanih v eni prošnji za odobritev zdravila (Seiden, 1998, str. 1). Poleg tega je prošnja vsebovala tudi predlog za odobritev zdravila v obliki injekcij in v obliki tablet, kar naj bi olajšalo zdravljenje. V bolnišnici bi zdravljenje potekalo z intravenoznim zdravilom, nato pa bi pacient zdravljenje nadaljeval doma z istim zdravilom, le da v obliki tablet. Pred tem so morali dokazati varnost in učinkovitost zdravila pri ljudeh različnih starosti. Pfizerjevi raziskovalci so bili ob uspehih v začetnih fazah raziskav zelo optimistični, razen z eno izjemo: v določenih pogojih je antibiotik povzročil okvaro jeter in še nekatere druge stranske učinke pri mladih živalih (Spar, 2006, str. 2).

Vsa preizkušanja zdravil v državah v razvoju so na nek način izogibanje nekaterim strogim predpisom, ki jih v ZDA določa organizacija FDA (Food and Drug Administration). Če FDA testiranje v drugih državah ne bi upoštevala kot veljavnih, farmacevtska podjetja ne bi mogla uporabiti rezultatov teh testiranj v prošnji za dodelitev patenta za prodajo zdravila v

ZDA (Spar, 2006, str. 2). Farmaceutvska podjetja se morajo v primeru zunanjih raziskovanj sama odločiti, v kolikšni meri bodo upoštevala mednarodne konvencije, med njimi tudi Helsinško deklaracijo, ki postavlja etične in znanstvene standarde za biomedicinske raziskave na ljudeh. Vse te konvencije se med seboj povsem ne skladajo, predstavljajo pa smernice za večino domačih predpisov za medicinsko etiko pri biomedicinskih raziskavah na ljudeh. Vse dokler bi podjetje Pfizer pri zunanjih raziskavah upoštevalo te okvirne predpise, ne bi imelo težav pri pridobitvi dovoljenja za prodajo zdravila. Če pa bi se zgodilo, da bi prišlo pri raziskavi do kakršnega koli zapleta, npr., da pacienti, vključeni v raziskavo ne bi ozdraveli, bi se zdravilo lahko izkazalo za veliko nevarnejše kot je nevarna sama bolezen.

5.1.2 Nigerija

V Nigeriji se je leta 1993 se je zgodil državni preobrat, ko je bivši obrambni minister general Sani Abacha odstavil takratnega predsednika Moshooda K.O. Abiola in odločil, da bo začasna vlada sestavljena iz 11 članov. Državni režim se je spremenil v diktatorskega in razmere v državi niso bile še nikoli tako slabe. Pod oblastjo diktatorja Abache je bilo 10. novembra 1995 ubitih 9 aktivistov za človekove pravice, kar je povzročilo, da je leto kasneje Generalna skupščina Združenih narodov (United Nations General Assembly) sprejela resolucijo o javni obtožbi kršenja človekovih pravic in pozvala svoje člane, naj zaostrijo ekonomske sankcije zoper Nigerijo. Leta 1996 je bila Nigerija še vedno pod Abachovo oblastjo in je močno kršila človekove pravice v obliki mučenja in stroge omejitve svobode govora (Spar, 2006, str. 9).

Leta 1996 je imela Nigerija 104 milijone prebivalcev in 250 etničnih skupin. Takratni javni zdravstveni sistem v Nigeriji je bil odraz zelo slabega stanja v državi. V začetku 90-ih let prejšnjega stoletja je bilo imuniziranih samo 29 % otrok, umrljivost novorojenčkov približno 8-odstotna, umrljivost otrok do 5. leta pa je bila skoraj 20-odstotna. Leta 1995 je nigerijska vlada namenila za zdravstvo le 21 milijonov USD, kar je 3,5 % celotnih vladnih izdatkov in 0,1 % bruto družbenega proizvoda (BDP). Celotni izdatki javnega in privatnega sektorja za zdravstvo so bili 0,5 % BDP, za kar ZDA porabijo kar 12 % BDP. Trenutno stanje v državi je bilo brezupno in Nigerijci so bili hvaležni za kakršnokoli pomoč (Spar, 2006, str. 9-10).

5.1.3 Meningitis

Meningitis je okužba, pri kateri se pojavi vnetje možganskih ovojnic oz. meninga in hrbtenjače. Vzrok bolezni je ponavadi bakterijska ali virusna infekcija, ki se je razširila v kri in v možgansko-hrbtenjačno tekočino. Tipični znaki in simptomi meningitisa vključujejo močno povišano telesno temperaturo, glavobol, otrdel vrat, fotofobijo ali bruhanje. Bolezen lahko prizadene katerokoli starostno skupino (Meningitis, 2008). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (organizacije WHO) je meningitis možganska infekcija, pri kateri 10 – 20 % preživelih utрпи mentalne poškodbe, izgubo sluha ali zmožnosti učenja.

Bakterijski meningitis, imenovan tudi meningokokni ali gnojni meningitis, je oblika meningitisa, ki se prenaša kapljično preko zraka in ga povzročajo mikroorganizmi. Ena izmed pogostih bakterij je tudi meningokok (*Neisseria meningitidis*), ki je lahko navzoča tudi v organizmih zdravih in imunsko odpornih ljudi, ki zaradi nje ne obolevajo. Največ obolenj za gnojnim meningitisom se zgodi v hladnih mesecih pri otrocih in mladostnikih v starosti od 5 do 15 let. Inkubacijska doba traja od 2 do 7 dni in v tem času se meningokoki naselijo na možganskih ovojnica, na katerih povzročajo gnojno vnetje. Bolezenski znaki se lahko pojavijo zelo hitro in najhujša oblika bolezni je meningokokna sepsa, pri kateri je umrljivost obolelih več kot 30-odstotna, sicer pa 8 do 10-odstotna. Osebe, ki so v stiku z obolelim, morajo uživati antibiotik (Meningitis, 2008).

Epidemije meningitisa so se v zgodovini pojavljale v t.i. meningitisnem pasu v Subsaharski Afriki⁴. Ta pas se začneja prav v Nigeriji in sega čez vso njeno zgornjo polovico. Okoliščine, kot so sušno obdobje, ki traja od decembra do junija, onesnažen zrak, mrzla voda in prepolna zavetišča, povzročijo oslabitev imunskega sistema večine prebivalcev. Zaradi padca odpornosti v tem delu leta večina ljudi največkrat oboli za meningitisom in razbohotijo se epidemije. Začetne bolezenske znake je težko prepoznati in če otroci, mlajši od 12 let, ne dobijo primernega zdravljenja, ponavadi zaradi bolezni umrejo. V začetku leta 1996 se je v Nigeriji pojavila posebna vrsta bakterijskega meningitisa, ki se navadno pojavi le v epidemijah in se ne odziva na enostavno zdravljenje meningitisa. Zanj takrat še ni bilo primernega zdravila, ne v obliki cepiva in ne v obliki tablet, in predstavniki Svetovne zdravstvene organizacije Zdravniki brez meja (angl. *Doctors Without Borders*) so bolezen zdravili intravenozno z mešanico različnih antibiotikov (Spar, 2006, str. 10).

Epidemija meningokoknega meningitisa (*Neisseria meningitidis*) leta 1996 je bila najhujša epidemija v Nigeriji in v prejšnjem stoletju največja v Afriki. Bolezen se je pojavila tudi v državah, ki se nahajajo pod meningitisnim pasom, kar je pomenilo razširitev tega pasu. Različne humanitarne organizacije, kot so National Task Force, WHO, UNICEF, UNDP, Zdravniki brez meja, Rdeči križ in druge nevladne organizacije so potrebovale kar tri mesece, da so zajezile epidemijo (Mohammed et al., 2000).

Pred nastankom epidemije v Nigeriji je podjetje Pfizer že uspešno testiralo kombinacijo intravenozne in oralne oblike zdravila Trovan za dve različni bakteriji, ki povzročata meningitis. Zdravila še niso testirali za bakterijo *Neisseria meningitidis*, ki povzroča meningokokni meningitis, a so bili Pfizerjevi raziskovalci prepričani, da bi bilo zdravilo pri zdravljenju meningokoknega meningitisa lahko uspešno. Dokaz za učinkovitost zdravila zoper to bolezen so lahko pridobili le s preizkušanjem zdravila v času epidemije, saj se taka oblika meningitisa pojavi le tedaj (Spar, 2006, str. 10).

⁴ Sub-Saharska Afrika je južni del afriškega kontinenta, ki se nahaja pod Saharo.

5.1.4 Klinično preizkušanje zdravil v državah v razvoju

Podjetje Pfizer ni edino, ki izvaja klinična preizkušanja zdravil na ljudeh v državah v razvoju, saj se za takšno rešitev odloči veliko farmacevtskih podjetij. Od sredine 80-ih let pa do sredine 90-ih se je število testiranj v državah v razvoju povečalo kar 10-krat (Spar, 2006). Za to obstajata dva vzroka, čas in stroški.

Podjetja se doma soočajo z vedno višjimi stroški raziskav, vedno dražjimi zdravniki, ki vodijo raziskave, vedno daljšimi fazami kliničnega preizkušanja, strožjo zakonodajo, ki se nanaša na klinične preizkuse, poleg tega pa tudi z odklonilnim odnosom ljudi, ki se ne želijo vključevati v testiranja. V državah v razvoju je zakonodaja milejša, stroški raziskav so nižji in čeprav ima večina tamkajšnjih ljudi dostop do potrebne zdravstvene oskrbe, se v testiranja vključijo vseeno raje kot Evropejci ali Američani. Zaradi 19 % krajšega postopka kliničnega preizkušanja lahko podjetja prihranijo kar 100 milijonov USD (Spar, 2006, str. 6).

Tudi z znanstvenega vidika imajo raziskave v države v razvoju veliko prednosti. Infekcijske bolezni se pojavljajo sezonsko po celem svetu, zato je veliko bolj učinkovito, če se raziskovanja izvajajo kar tam, kjer se bolezen pojavi prvič. Če raziskovalcem takrat uspe odkriti novo zdravilo, lahko zdravniki za zdravljenje bolezni, ko se ta pojavi na drugem koncu sveta, že takoj uporabijo učinkovito zdravilo. Globalna testiranja omogočajo tudi preizkušanje zdravila na zelo velikem številu ljudi iz različnih etičnih skupin, v različnih okoliščinah in v različnih stadijih določene bolezni. Za vse te različne situacije moramo določiti primerno velikost odmerka, če želimo, da bo zdravilo učinkovalo pravilno.

Poleg nižjih stroškov in znanstvenih prednosti pomenijo zunanja klinična testiranja za farmacevtska podjetja tudi nekakšno izogibanje strogi zakonodaji, ki jo za biomedicinske preizkuse na ljudeh predpisuje večina držav. Podjetja zagotavljajo, da so zunanje raziskave enako strokovne in v večini primerov porabijo raziskovalci za priprave na raziskovanja v tujini enako količino časa kot doma (Spar, 2006, str. 7). Prednost zunanjih testiranj je, da države v razvoju prej odobrijo testiranja in se jih pacienti prej udeležijo, ob tem pa kritiki zatrjujejo, da je pospešen postopek površen in nagnjen k izkoriščanju. Organizacija FDA bi lahko poostrila nadzor nad zunanjimi testiranjmi, vendar bi ji tak nadzor vzel preveč časa, poleg tega pa bi bil tudi zelo drag.

5.2 Potek kliničnega preizkušanja zdravila Trovan v Nigeriji

V Nigeriji je leta 1996 razsajala epidemija bakterijskega meningitisa, ki je zahtevala kar 12000 smrtnih žrtev (Nigeria Vows to Summon Pfizer's Bill Steere (Pharmalot), 2008). V dvomilijonsko mesto Kano v severni Nigeriji je v času epidemije vsak dan prispelo okoli 120 novih pacientov. Za Pfizer, eno izmed največjih farmacevtskih podjetij na svetu, je bil pojav epidemije nenavadno naključje, saj so ravno v tem času izvajali eno izmed najboljšežnejših raziskav za novi antibiotik trovafloxacin mesylate, imenovan tudi Trovan.

Za pridobitev dovoljenja za prodajo zdravila pri organizaciji FDA so potrebovali obsežne in prepričljive dokaze o njegovi varnosti in učinkovitosti. Zdravilo so že preizkusili na 5000 ljudeh v 27-ih državah (Camillus, 2007), za nadaljevanje raziskav pa v ZDA podjetje ni našlo zadostnega števila prostovoljcev. Ker je bakterijski meningitis v ZDA zelo redka bolezen, so želeli izkoristiti trenutne razmere v Nigeriji, kjer je bilo bolnikov s tako boleznijo na tisoče.

Ko je Scott Hopkins, eden izmed zdravnikov v podjetju, slišal za epidemijo v Nigeriji, je podjetje nemudoma zaprosilo nigerijske oblasti za odobritev testiranja zdravila na obolelih otrocih, kljub temu, da so se zavedali stranskih učinkov, ki se lahko pojavijo pri otrocih. Oblasti so testiranje odobrile in podjetje se je odločilo, da bo raziskovalni tabor postavilo v centru epidemije, v mestu Kano. Dva tedna pred prihodom Pfizerjevih raziskovalcev je tam svoj tabor postavila tudi svetovna človekoljubna organizacija Zdravniki brez meja, ki je obolelim otrokom v času epidemije nudila zdravljenje. Zdravniki brez meja so bolnike razvrstili v skupine glede na stopnjo obolezlosti in jih zdravili s preizkušenim in registriranim antibiotikom chloramphenicol.

Zaradi trenutnih okoliščin v mestu Kano, kjer je besnela epidemija meningitisa, Pfizerjevi raziskovalci niso imeli na voljo dovolj časa za pripravo študije. Zato je raziskovalna skupina pripravila načrt za raziskavo v šestih tednih, za kar podjetja ponavadi porabijo leto dni ali več. Za kraj raziskave, ki je bil takrat najprimernejši za izvedbo kliničnih preizkusov, so določili infekcijsko kliniko v mestu Kano, za vodjo raziskave določili tamkajšnjega zdravnika Abdulhamida Iso Dutseja ter določili število obolelih otrok, ki bodo vključeni v študijo. Namen testiranja je bil dokazati, da oralna oblika zdravila Trovan učinkuje enako kot že uveljavljani hitro delujoči intravenozni antibiotik Ceftriaxone. Okoliščine kliničnega preizkušanja zdravila so bile zelo težavne, saj so bile tamkajšnje zdravstvene zmogljivosti zelo slabe, poleg tega pa so se na tem področju vrstili tudi politični in verski nemiri. Po mnenju Pfizerjevih raziskovalcev je bila Infekcijska klinika v Kanu 'najslabša klinika na svetu'. V njej so vsepovsod po tleh ležala trupla, okoli katerih so se sprehajale podgane in v večini oddelkov ni bilo niti vode niti elektrike, v kliniki je primanjkovalo bolniških postelj, medicinskega osebja in zdravnikov. Ne glede na številne paciente, ki so vsak dan prihajali v bolnišnico v mestu Kano, nigerijska vlada ni ukrenila ničesar, kar bi razmere pomagalo izboljšati. Da bi lahko izvedli klinične preiskave, bi si morali pfizerjevi raziskovalci glede na okoliščine sami organizirati lasten sistem zdravstvene oskrbe, kar pa bi bila v razmerah besneče epidemije potrata časa in energije. Za takšno raziskavo bi skupina raziskovalcev potrebovala zagotovljeno okolje higienskega minimuma oz. standardov higiene za bolnišnice, usposobljeno zdravstveno osebje, pripomočke za odvzem dveh vzorcev hrbtenične tekočine pri vsakem pacientu za ugotovitev tipa bakterije in njene koncentracije, ob tem pa tudi zdravila za alternativno zdravljenje, če se pacienti ne bi odzivali na zdravljenje z zdravilom Trovan (Spar, 2006). Tudi najbolje opremljen oddelek v tamkajšnji infekcijski kliniki, ki so ga zdravniki dodelili Pfizerjevemu raziskovalcem, je bil v zelo slabem stanju in pacienti so morali ležati vsepovsod po tleh.

Pri podjetju Pfizer so bili v skrbeh, da bo preizkušanje zdravila v Nigeriji izgledalo kot izkoriščanje držav v razvoju. Da bi lahko zaprosili za odobritev prodaje zdravila in da pri organizaciji FDA ne bi zavrnilo rezultatov te študije, so morali pred pričetkom raziskave pridobiti dovoljenje komisije za medicinsko etiko in zavestno privolitev vseh udeležencev. Komisijo za etiko je bilo v takratnih razmerah težko oz. skoraj nemogoče najti in tudi zavestna privolitev je Pfizerjevim raziskovalcem delala preglavice, saj je bila večina staršev otrok nepismenih, poleg tega pa so govorili še v številnih narečjih (Spar, 2006). Pfizer pred pričetkom teh raziskav ni prijavil biomedicinskega preizkušanja zdravila Trovan pri FDA in zato je upal, da bo vse potekalo brez zapletov.

V raziskavo so vključili 200 otrok, ki so jih razdelili v dve skupini. Prvi skupini so dajali zdravilo Trovan v obliki tablet ali tekoči obliki, drugi – kontrolni skupini pa intravenozni antibiotik Ceftriaxone, za katerega je bila učinkovitost zdravljenja epidemije meningitisa že dokazana. Da bi pri otrocih omilili bolečino ob vbrizgavanju zdravila, so odmerki Ceftriaxona zmanjšali na dve tretjini. Raziskava je trajala 2 tedna in rezultati so pokazali, da je stopnja preživetja v obeh skupinah skoraj enaka: stopnja preživetja v skupini, ki je prejela Trovan, je bila 94,4-odstotna, v skupini, ki je prejela Ceftriaxone, pa 93,8-odstotna. Stopnja preživetja otrok, ki so v taboru Zdravnikov brez meja prejeli zdravilo Chloramphenicol, je bila 89,9-odstotna (Lenzer, 2007). Stopnja preživetja pri otrocih, ki niso bila deležna nikakršnega zdravljenja, je bila 60-odstotna (Pfizer wins a round in trial on Nigera children's deaths, 2007). Primerjava stopenj preživetja pri zdravljenju z zdravilom Trovan in Ceftriaxone je pokazala, da ima novo zdravilo enako učinkovitost kot že obstoječe zdravilo Ceftriaxone, torej bi se lahko zdravilo Trovan začelo izdajati tudi v obliki tablet. Na tej osnovi je podjetje Pfizer zaprosilo organizacijo FDA za odobritev prodaje oralne oblike zdravila Trovan za uporabo pri otrocih z meningitisom.

Leta 1997 je organizacija FDA zdravilo Trovan odobrila, in sicer za zdravljenje določenih okužb, vendar ne za zdravljenje otrok in tudi ne za zdravljenje epidemičnega meningitisa. Trovan je zelo hitro postal visoko dobičkonosen antibiotik za široko uporabo pri različnih okužbah, a so v dveh letih prodaje zdravila že poročali o več kot sto primerih poškodb ledvic in nekaj smrtnih žrtvah. FDA je v nigerijskih dokumentih našla številna protislovja in tako je bilo zdravilo Trovan vzeto iz prodaje, pri čemer je ostalo še danes.

Med kliničnim preizkušanjem zdravila je umrlo 11 otrok in veliko jih je ostalo pohabljenih. Izmed enajstih otrok, ki so umrli, jih je 5 jemalo zdravilo Trovan (Pfizer wins a round in trial on Nigera children's deaths, 2007). Nigerijski minister za zdravje Tim Menakaya je leta 2000 sklical komisijo, da bi natančno preučila celoten primer. Komisija je zbrala množico dokumentov in opravila intervjuje s 26 osebami ter v zelo kratkem času napisala podrobno poročilo, ki takrat ni bilo objavljeno (Stephens, 2006).

Družine tridesetih nigerijskih otrok, ki so med kliničnim preizkušanjem zdravila Trovan umrli ali utrpeli hude telesne poškodbe, so marca 2001 vložile tožbo zoper podjetje Pfizer na okrajnem sodišču v New Yorku (Stephens, 2006). Njihova pravna zastopnica Elaine

Kusel, newyorška odvetnica pri Milberg Weiss Bershad & Lerach, je v tožbi navedla naslednje trditve: zaradi preizkušanja novega zdravila je umrlo 11 otrok, 189 pa jih je utrpelo hude telesne poškodbe (Stephens, 2007); podjetje Pfizer je otroke pohabilo in izpostavilo smrti, in čeprav se otroci niso odzivali na zdravljenje s Trovanom, jim raziskovalci niso ponudili preverjenega zdravljenja z zdravilom Ceftriaxone; podjetje Pfizer je izkoristilo trenutni kaos v nigerijskem mestu Kano za dokončanje študije oz. za preizkušanje potencialno nevarnega antibiotika na majhnih otrocih, česar drugje ne bi moglo izpeljati (Kovac, 2001); družine so se tudi pritožile, da pred raziskavo niso podale zavestne privolitve.

V naslednjih štirih letih so se zastopniki Pfizerja pregovarjali o tem, da bi moralo sojenje potekati v Nigeriji in ne na sodiščih v ZDA in sodnik William H. Pauley III je avgusta 2005 končno odločil, da se sojenje prestavi v Nigerijo z utemeljitvijo, da se tam nahajajo vsi tožilci, medicinsko osebje in dokumenti. Odvetnica in zagovornica prizadetih družin Elaine Kusel je bila nad tem presenečena, saj so njeno opozorilo, da je taka odločitev nesmiselna, preprosto prezrli. Opozarjala je namreč, da so nigerijska sodišča podkupljena in zato v primeru obtožb zoper klinična preizkušanja zdravila Trovan, v katera so bile nigerijske oblasti tudi same vključene, ne morejo soditi objektivno.

Washington Post je 27. maja 2006 od osebe, ki je iz varnostnih razlogov želela ostati anonimna, prejel in objavil tajen dokument nigerijskega ministrstva za zdravje, v katerem je bilo zapisano, da je podjetje Pfizer v nigerijski raziskavi prekršilo nigerijsko zakonodajo, mednarodno Helsinško deklaracijo o etiki biomedicinskih raziskav na ljudeh ter konvencijo Združenih narodov o otrokovih pravicah (Stephens, 2007). V poročilu so tudi zapisali, da nigerijska vlada nikoli ni odobrila Pfizerjevega preizkušanja zdravila. Nekaj dni po tej objavi je nigerijska vlada začela postopek kriminalistične preiskave in obravnave na tamkajšnjem sodišču, ki jo zoper podjetje Pfizer in njegovo vodilno osebje (Isa Dutse, Scott Hopkins, Debra Williams, Mike Dunne, Samuel Oluabunwa, Robert Buhl in William Steere) še danes vodi nigerijski odvetnik Babatunde Irukera (Jaide, 2007). Julija 2007 so tožilci svojo obtožbo umaknili in jo istega dne nadomestili z bolj natančno obtožbo. Tožba zoper Pfizer tako vsebuje ponarejanje, podkupovanje, sleparstvo, posedovanje nelegalnega zdravila, nezakonito zdravniško prakso, kazniv tajen dogovor in namerno zadajanje hudih telesnih poškodb. 22. oktobra 2007 so kot obtoženca v tožbo vključili kot obtoženca tudi nigerijsko podjetje Neimeth, ki je bilo do leta 1996 podružnica Pfizerja s 100-odstotnim lastništvom (Shuaibu, 2007).

Tožba še vedno ni zaključena in je bila odložena že najmanj petkrat. Če bodo sodniki podjetje Pfizer spoznali za krivo, bo kaznovano z visoko odškodnino, namenjeno žrtvam raziskave. Po zadnjih podatkih bo le-ta znašala 2,75 milijarde USD (Pfizer employees in Nigeria court over fatal drug trials; case to resume March, 2008).

5.3 Kritike Pfizerjevih kliničnih preizkusov zdravila Trovan v Nigeriji

5.3.1 Kritike organizacije FDA

Organizacija FDA je odkrila številne pomanjkljivosti Pfizerjevih kliničnih preizkušanj v Nigeriji (Stephans, 2000):

- Nigerijski otroci, ki so bili zaradi obolenja meningitisa zdravljeni z zdravilom Trovan, so utrpeli hude telesne in mentalne poškodbe: poškodbe možganov, invalidnost, nejasen govor, postali so gluhi, slepi, brez orientacije, začele so se jim pojavljati težave z orientacijo in božjastni napadi.
- Pfizerjevi raziskovalci so raziskavo pripravljali le 6 tednov, za kar bi v ZDA porabili leto dni ali več.
- Medtem ko so udeleženci v nigerijski raziskavi prejeli zdravilo Trovan v obliki tablet, ki po podatkih podjetja še ni bilo testirano na otrocih, bi v podobnem primeru pacienti v ZDA prejeli hitro delujoče intravenozno zdravilo Trovan.
- V zdravstvu je ponavadi praksa, da se v primeru, ko se pacient ne odziva na testirajoče zdravilo, tako zdravljenje prekine in nadaljuje s preverjenim zdravilom. Otrokom v primeru Pfizerjevega preizkušanja zdravila Trovan terapije niso zamenjali, čeprav so kazali očitne znake, da se njihovo zdravstveno stanje ne izboljšuje.
- Pravila, ki določajo raziskovanje zdravljenja meningitisa določajo, da je potrebno dan po začetku jemanja zdravila odvzeti vzorec in ugotoviti, ali zdravilo sploh deluje. Pfizerjevi raziskovalci so to sicer naredili, vendar le na nekaj naključnih pacientih.
- Nigerijski zdravnik Yola in drugi, ki so se borili proti epidemiji meningitisa, so trdili, da pacienti niso vedeli, da gre za raziskavo. Vedeli so le, da so bolni (Stephans, 2000).
- Raziskovalci so v Nigeriji preživeli le 3 tedne in se samo enkrat vrnili, da bi pregledali paciente, kljub temu dolgoročnega okrevanja niso zabeležili.

5.3.2 Kritike človekoljubne organizacije Zdravniki brez meja

Med ostrimi kritiki Pfizerjevih kliničnih preizkušanj zdravila Trovan v Nigeriji je bila tudi neodvisna svetovna humanitarna organizacija Zdravniki brez meja. Njene obtožbe lahko strnemo v šest točk:

- V ZDA take vrste raziskave ne bi nikoli dovolili.
- Testiranje nove oblike zdravila v času epidemije je neetično. Meningitis se v tako zaostrenih razmerah običajno zdravi z intravenoznimi antibiotiki in celo Pfizerjevi zdravniki so za časopis Washington Post dali izjavo, da ti antibiotiki »v ZDA nikoli ne bi bili uporabljeni na tak način.«

- Bilo je premalo predkliničnih testiranj, ki bi pokazala, kako poteka absorpcija in presnova Trovana pri otrocih ter kako učinkovit je pri zdravljenju meningitisa.
- Da bi omilili bolečine pri vbrizgavanju intravenoznega antibiotika Ceftriaxone, so pred začetkom študije odmerki zdravila zmanjšali na dve tretjini celotnega odmerka. Tako se je na koncu študije Trovan na prvi pogled izkazal kot bolj učinkovito zdravilo v primerjavi s celotnim odmerkom zdravila Ceftriaxone. Primerjava zdravil z različnimi odmerki je neprimerna in ni objektivna.
- Pojavili so se dvomi o tem, ali so osebe, ki so bile vključene v raziskavo, sploh podale zavestno privolitve. Starši otrok, ki so bili vključeni v raziskave, niso podpisali zavestne privolitve, temveč so jo po zagotovilih podjetja Pfizer podali ustno, saj je bila večina pacientov in njihovih družin nepismena. Nekatere družine in zdravniki so zanikali trditev, da so pacienti podali zavestno privolitve in trdili, da niso niti vedeli, da gre za testiranje novega zdravila. Predstavniki podjetja Pfizer so celo trdili, da so lokalne medicinske sestre staršem razložile, da imajo svoje otroke možnost dati tudi v tabor Zdravnikov brez meja (Doctors Without Borders), kjer je potekalo zdravljenje s preverjenim zdravilom (Stephens, 2007).
- Veliko bolj sporno je vprašanje, ali je komisija za medicinsko etiko sploh odobrila testiranje zdravila Trovan na majhnih otrocih. Predstavniki podjetja Pfizer so zagotavljali, da je nigerijska komisija za etiko testiranja odobrila, a že mesec za tem je Washington Post odkril tajni dokument, ki je razkril resnico o odobritvi raziskave. Poročilo naj bi bilo napisano šest dni pred pričetkom testiranj, torej 28. marca 1996, ko klinika v nigerijskem mestu Kano komisije za etiko sploh še ni imela. V resnici je bilo poročilo napisano leto dni kasneje, ko ga je podjetje Pfizer potrebovalo pri vlogi za odobritev zdravila Trovan.

5.3.3 Druge kritike Pfizerjevih kliničnih preizkušanj zdravila Trovan

- Pfizerjevi zdravniki so zagotavljali, da je študija dobronamerna, a je McCracken, ki je kasneje vodil raziskavo, izjavil, da je imelo podjetje od raziskave velike koristi, saj je pridobilo znanje o tem, kako zdravilo deluje in raziskava ni bila nesebična (Stephens, 2000).
- V študiji je umrlo 11 otrok, ostali pa so utrpeli hude telesne deformacije. Podjetje Pfizer vzroka smrti 11 otrok in deformacije ostalih prizadetih otrok ni pripisalo zdravilu Trovan, temveč boleznim sami ter je smrti otrok opravičevalo s trditvijo, da če epidemičnega meningitisa ne zdravimo, so izidi pogosto smrtni. Podjetje Pfizer je otrokom ponudilo 'zdravljenje' z neregistriranim zdravilom, torej ni šlo za zdravljenje, ampak za preizkušanje. Tudi Karin de Jonge, belgijska medicinska sestra iz organizacije Zdravnikov brez meja, je ostro obsodila ravnanje Pfizerjevih raziskovalcev: »V epidemiji, ko je zelo veliko bolnih ljudi, ki lahko umrejo, se ne sme izvajati raziskav. Tukaj gre za človeška življenja!⁵« (Stephens, 2000)

⁵ Dobesedni citat: »In an epidemic, where you have a very high number of cases who will die, you don't go and experiment. You are talking about human beings, after all.«

- Organizacija FDA o raziskavi ni bila obveščena (Stephens, 2006). Kalifornijski novinar in starejši član International Relations Committee Tom Lantos je mnenja, da bi morala tudi nadzorna organizacija, kakršna je v ZDA FDA, testiranja, ki jih izvajajo ameriška podjetja v državah v razvoju, odobriti še pred njihovim pričetkom (Stephens, 2006).
- Podjetje Pfizer je zatrjevalo, da je bil vodja raziskav nigerijski zdravnik Abdulahmid Isa Dutse, komisija pa je v tajnem dokumentu nigerijskega ministrstva za zdravje zapisala, da je bil Dutse vodja le uradno na papirju, študijo pa so v resnici vodili Pfizerjevi raziskovalci. Dutse ni vedel za rezultate študije in ni videl nobenega poročila, dokler mu jih ni predložila komisija. Zaupal je Pfizerjevim raziskovalcem, a je bil na koncu nad njimi razočaran in je mnenja, da motiv podjetja Pfizer ni bil dobronameren. Priznal je tudi, da je bil on tisti, ki je napisal pisno odobritev komisije za medicinsko etiko in zapisal predhodni datum. To odobritev je Pfizer uporabljal kot glavno opravičilo za raziskavo v pogovorih z novinarji in ga tudi predložil organizaciji FDA (Stephens, 2006).
- Medtem ko so bili ameriški pacienti obveščeni, pa nigerijski pacienti niso bili obveščeni o rezultatih študije na živalih, ki so pokazale, da lahko jemanje zdravila Trovan pusti škodljive posledice (Wise, 2001).

6 BIOMEDICINSKE RAZISKAVE NA LJUDEH V DRŽAVAH V RAZVOJU

Medicinska in znanstvena raziskovanja so se v procesu globalizacije razširila po celem svetu in postajajo vse bolj mednarodna. Vedno več testiranj, ki jih izvajajo ameriška podjetja in podjetja drugih bogatih držav, se dogajajo v Afriki in drugih državah tretjega sveta (Latinska Amerika, Azija, bivša Sovjetska zveza). Večina raziskav je namenjena za odkrivanje zdravil za zdravljenje v bogatih državah, kjer so konec koncev tudi stranke, ki si lahko drago zdravljenje tudi privoščijo, in države tretjega sveta se tako nemalokrat uporabljajo kot laboratoriji za potrebe bogatih držav. Raziskave tveganega zdravila ponavadi potekajo brez nadzorstva in pogosto se dogaja, da obubožani in neizobraženi pacienti, ki se vključujejo v te raziskave, niti ne vedo, da jih v raziskavah uporabljajo kot poskusne zajčke.

6.1 Množični pojav biomedicinskih raziskovanj v državah v razvoju

Globalizacija je v farmacevtskem raziskovanju spremenila način testiranja novih zdravil na ljudeh. Raziskave novih zdravil so se v večini primerov prenesle v države z nižjimi stroški in milejšo zakonodajo, kjer ne manjka naivnih in zaupljivih pacientov. Nekatere raziskave so nesebične in dobronamerne, medtem ko je glavno gonilo večine raziskav le želja po dobičku, potrebe gostujoče države pa so upoštevane, ali pa tudi ne. Podjetja se z željo po odkritju donosnih zdravil odpravljajo v tujino, kjer slabo plačanim zdravnikom ponujajo visoke honorarje, odvisne od števila prostovoljcev, ki jim jih uspe vključiti v študijo. Na ta

način lahko podjetja svoja raziskovanja opravijo veliko hitreje, kar jim pomaga pospešiti lansiranje novega zdravila na trg. Stephens je v svojem članku zapisal, da se podjetjem zdijo nekatere raziskave celo preveč tvegane, da bi jih izvajali v ZDA.

Za farmacevtska podjetja je opravljanje testiranj v državah tretjega sveta veliko cenejše, enostavnejše in hitreje kot doma. S tem se je razvila tudi nova industrija, ki namesto farmacevtskih podjetij organizira testiranja v državah v razvoju. Ta podjetja za sodelovanje v testiranjih najamejo lokalne zdravnike ter jih za delo tudi plačajo. Plačila so glede na lokalne standarde ogromna, čeprav je zaslužek zdravnika na pacienta v državah tretjega sveta veliko nižji kot zaslužek v državah prvega sveta. Bolniki so se pripravljani vključiti v testiranja zaradi majhnih vsot denarja, ki jih dobijo, ter obljub o brezplačni zdravstveni oskrbi. Velikokrat se bolniki vključijo v testiranja le zato, da bi bili sploh deležni kakršnekoli zdravstvene oskrbe. Tak sistem se norčuje iz pojma *zavestna privolitev*, ki se zahteva v ZDA in drugih bogatih državah ter povzroča podjetjem zaplete pri nabiranju zadostnega števila prostovoljcev za testiranja. Drugače je v državah tretjega sveta, ki so še vedno pod avtoritarno oblastjo, kjer podkupljeni lokalni politični uradniki in zdravstvene oblasti spodbujajo cele vasi ali province, naj se vključijo v raziskovalne programe. S tem ljudje na oblasti bogatijo in vzdržujejo dobre odnose s podjetji razvitih držav, lokalni zdravniki pa bogatijo z zbiranjem oseb za raziskave, saj so za vsakega pacienta nagrajani z določeno vsoto.

Začetek množičnega testiranja zdravil v državah tretjega sveta se je začel leta 1980. Takrat se je organizacija FDA (Food and Drug Administration) odločila, da bo za odobritev zdravil potrebno dokazati njihovo varnost in učinkovitost s testiranjem v tujini. Največji razlog za opravljanje testiranj v Afriki in drugih revnih področjih zunaj ZDA je ravno v želji izogniti se strogim zahtevam organizacije FDA, saj morajo podjetja v ZDA pred začetkom testiranj pridobiti dovoljenje za opravljanje preizkušanj zdravil na ljudeh. Prošnja za odobritev mora vsebovati natančen opis in namen raziskav, načrt o pridobitvi zavestne privolitve in načrt o nadzorovanju študije. Podjetja morajo tudi dokazati, da je bila ustanovljena komisija za etiko, ki je pregledala klinična testiranja. Ta komisija ugotovi, ali je razmerje med tveganji in prednostmi, ki jih bo prinesla študija, še sprejemljivo oz. ali so vsa tveganja minimizirana. Podjetje mora v kliničnih preizkusih dokazati tudi varnost in učinkovitost zdravila, če želi od organizacije FDA pridobiti dovoljenje za prodajo zdravila v ZDA. In skoraj vsako veliko farmacevtsko podjetje si želi vstopiti na ameriški trg, saj to pomeni največji del dobička.

6.2 Težave pri nadzorovanju vseh kliničnih preizkušanj v državah v razvoju

Nobena nadzorna organizacija ni zmožna učinkovito nadzorovati vseh kliničnih preizkušanj, ki so v teku, saj bi morala opraviti številne intervjuje z zdravniki, zdravstvenimi funkcionarji in pacienti na vseh petih kontinentih, če bi želela videti celotno sliko. David A. Lepam, preiskovalni direktor pri FDA, ocenjuje, da več kot 90 % zunanjih

testiranje ni prijavljenih pri FDA. Agencija zelo redko izvaja nadzor nad raziskavami, ki so še v teku in za večino takih raziskav niti ne ve, dokler ne dobi prošnje za odobritev prodaje zdravila. Šele takrat, ko so preizkušanja že zdavnaj končana in podatkov ni mogoče več preveriti, mora podjetje predstaviti način opravljanja študije oz. dokazati obstoj komisije za etiko in pridobljene zavestne privolitve prostovoljcev. Če organizacija FDA za zdravilo ne izda dovoljenja, podatkov o raziskavi nihče nikoli niti ne pregleda (Flaherty, Nelson, & Stephens, 2000).

Poleg tega je agencija FDA pod hudim pritiskom podjetij, ki želijo čim prej začeti s prodajo novega zdravila. Podjetje mora novo zdravilo pred odobritvijo prodaje v povprečju preizkusiti na 4000 ljudeh v več posameznih študijah in vsak dodatno pretečni dan, ki podaljša čas pred odobritvijo prodaje, pomeni za farmacevtsko podjetje oportunistne stroške v višini 1,3 milijona USD (Stephens, Flaherty, & Nelson, 2001). Zaradi skrajšanega postopka odobritve prodaje zdravil, ki so ga izsilila farmacevtska podjetja, FDA ne more natančno pregledati vseh prošenj za odobritev prodaje novega zdravila. Zaradi tega lahko agencija izmed številnih prošenj ponavadi preišče samo 3 ali 4 primere, pri čemer imajo ameriški prednost, testiranja v tujini pa se zelo redko preverjajo, saj niti za vsa testiranja v ZDA ni dovolj časa. Zato se agencija pri pregledovanju zunanjih testiranj zanaša le na dejstva, ki jih dobi od izvajalca študije ob predstavitvi projekta. Če se predstavniki organizacije FDA že odpravijo v tujino zaradi nadzorovanja kliničnih preizkusov, se pri tem osredotočijo le na pregled birokratskih zadev, npr. ali so obrazci pravilno izpolnjeni, ali so bili uporabljeni pravilni medicinski pripomočki za postavljanje diagnoze, ali so podatki iz raziskav primerno varovani ipd. Poleg tega se tak nadzor ponavadi zgodi leta po zaključku raziskav. Tako podjetja v predklinična preskušanja zdravil, ki bi morala potekati v laboratoriju in na živalih, v revnih državah vključujejo kar ljudi in udeležence v raziskavah uporabljajo kot poskusne zajčke. Lepay še omenja, da je sedanja situacija glede zaščite pacientov in kakovosti raziskav v državah v razvoju enaka situaciji v ZDA pred tridesetimi leti.

6.3 Okoliščine v farmacevtski industriji

Množičen pojav zunanjih testiranj ima več razlogov, ki jih povzročajo tudi okoliščine v farmacevtski panogi. Farmacevtska podjetja se na trgu srečujejo z vedno večjim pritiskom konkurence, kar pomeni, da morajo zdravila razvijati in prodati vedno hitreje. Konkurenca v farmacevtski industriji je zelo ostra in raziskovalci so pod stalnim časovnim pritiskom. O tem priča izjava Juana Pabla Guzmana, sodelavca v latinskoameriških kliničnih preskusih: »Hitrejši kot si, boljše je. Manj časa ko podjetje porabi za raziskave, več denarja mu ostane.«⁶ Podjetja svoje ravnanje opravičujejo s trditvijo, da hitreje zaključena testiranja pospešijo prodajo novih zdravil, ki rešujejo življenja. Poleg ostre konkurence v panogi tudi Wall Street pritiska na farmacevtska podjetja in od njih pričakuje 10-odstotno letno rast, ki

⁶ Dobesedni citat: »The quicker the better. The quicker we can complete clinical trials, the more money for our companies.«

so jo imela podjetja v farmacevtski industriji v 90-ih letih (Flaherty et al., 2000). Zaradi nasičenosti trga, ostre konkurence v panogi, zapletenosti raziskav in postopka odobritve novih zdravil je to seveda težko doseči. Raziskovanja v državah v razvoju stanejo manj, zato ni nič čudnega, da jih podjetja izvajajo tam, saj to pomeni manjše stroške in višji dobiček za podjetje. Po ocenah podjetja Bristol-Myers Squibb znašajo stroški na pacienta v Zahodni Evropi 10 000 USD, v Rusiji pa 3 000 USD (Flaherty et al., 2000).

Drug razlog za prenos študije v države v razvoju je, da se Američani in Evropejci ponavadi nočejo udeležiti tveganih preizkusov, v državah v razvoju pa podjetje lahko najde veliko več prostovoljcev, saj so tam ljudje deležni zelo skromne ali sploh nikakršne zdravstvene oskrbe in se zato z veseljem vključijo v testiranja (Flaherty et al., 2000). S tem so vključeni vsaj v neko vrsto 'zdravljenja', čeprav gre za preizkus novega zdravila. Bert Spilker, podpredsednik organizacije Pharmaceutical Research and Manufacturers of America pravi: »Biomedicinskih raziskav ne moremo izvesti brez prostovoljcev in države v razvoju so kraj, kjer je takih pacientov na pretek.⁷« Poleg tega je v revnejših državah razširjenost določene bolezni večja.

Tretji razlog za pojav zunanjih testiranj je v lobiranju bolnikov v bogatih državah pri farmacevtskih podjetjih za hitro odkritje novega zdravila. Raziskave v državah v razvoju, v katerih je vključeno veliko število ljudi, namreč pomagajo pospešiti odkritje novega zdravila, ki se bo večinoma uporabljalo samo za zdravljenje v bogatih državah. Hitreje zaključena testiranja verjetno res pospešijo prodajo novih zdravil, ki rešujejo življenja, vendar se ob tem nihče ne vpraša tudi, koliko življenj je zaradi tega ogroženih.

6.4 Okoliščine v državah v razvoju

V Nigeriji so posledice diktatorskega režima še vedno prisotne in svoboda govora še vedno ni to, kar bi morala biti. Zdravniki si zaradi tega ne upajo povedati svojega mnenja o raziskavah, tudi če se jim kaj v zvezi z njimi zdi sporno. Vojaški režim je v Nigeriji pustil skorumpirano preteklost in 'poskrbel' za najslabše uveljavljanje človekovih pravic na svetu. Poldiktatorski režim v Nigeriji ZDA celo podpirajo, saj je Nigerija največja afriška izvoznica nafte in to je še ena izmed številnih nedokončanih zgodb o korupciji med režimom in tujimi naftnimi korporacijami (Nigerija na razpotju, 2008): »Nigerijska vlada je še vedno odločena braniti naftno proizvodnjo za vsako ceno. Naftne korporacije se prevečkrat strinjajo s tem, kar režim počne – ali pa stvari celo še bolj poslabšajo.«

Tudi zdravniki v državah v razvoju so s trenutno situacijo povsem zadovoljni. Za sodelovanje v raziskavi in za število prostovoljcev, ki jim jih uspe prepričati za vključitev v raziskave, dobijo zdravniki denarna plačila, ki so za njihove standarde ogromna. Na njihovem mestu verjetno nihče ne bi ravnal drugače in tudi če bi se jim raziskave zdele sporne, podjetja nikoli ne bi 'izdali'. Sodelavci kliničnih raziskav v državah v razvoju so v

⁷ Dobesedni citat: »That's where the patients are. You need patients to create new products that help us here and help people around the world. You cannot do it without test subjects.«

skrbem, da če bodo farmacevtsko podjetje izdali in povedali resnico, se podjetje z naslednjo raziskavo ne bo vrnilo k njim, temveč bo odšlo v druge države in tako bodo ostali brez plačil, ki so jih prejeli dotlej (Raufu, 2003).

V državah v razvoju ima zdravstveni sistem slab nadzor, saj imajo nadzorni organi in komisije za medicinsko etiko premalo zaposlenih, ki poleg tega tudi niso primerno usposobljeni. Včasih ti isti nadzorni organi celo sodelujejo s farmacevtskimi podjetji in testiranja spodbujajo v upanju, da bodo s tem pripomogli k izboljšanju svojega lastnega ubogega zdravstvenega sistema. V večini držav, v katerih potekajo raziskovanja, ponavadi tudi nimajo zadosti razpoložljivih sredstev za izvedbo takih raziskav, kot so si jih zamislili v razvitih državah.

6.5 Možni ukrepi za višjo stopnjo etičnosti biomedicinskih raziskav v državah v razvoju

V razpravah o testiranju zdravil v državah tretjega sveta se ne smemo osredotočati le na legitimnost izvajanja testiranj in le-to imeti za najpomembnejše vprašanje, ampak moramo vzeti pod drobnogled tudi način izvajanja vsakega posameznega testiranja, njegov načrt in njegov namen. Nekateri celo verjamejo, da je v državah tretjega sveta nemogoče izpeljati medicinske raziskave na etičen način, saj so raziskave v revnih državah že same po sebi naravnane k izkoriščanju. Podjetja se odločajo za taka testiranja ponavadi samo zaradi dobička, saj je veliko ceneje in enostavneje preizkusiti zdravilo kar na ljudeh in ga glede na posledice (npr. stranske učinke) izboljšati ter zopet preizkusiti. Kljub temu je tako mišljenje o samo po sebi umevnem izkoriščanju revnih držav preveč površno.

Organizacija Nuffield Council on Bioethics v poročilu *The Ethics of Research Related to Healthcare in Developing Countries* omenja štiri temeljna etična načela, ki jih morajo upoštevati raziskovalci v biomedicinskih raziskavah na ljudeh: raziskovalci morajo zmanjševati trpljenje, imeti spoštljiv odnos do ljudi, biti dovezetni za kulturne razlike in ne smejo izkoriščati šibkejših (Nuffield Council on Bioethics, 2005, str. 11, 25, 60).

V nadaljevanju predstavljam nekaj možnih ukrepov za višjo stopnjo etičnosti pri izvajanju kliničnih preizkušanj v državah v razvoju. Nobena od idej ni pretirano nova, saj so definirane že v mednarodnih etičnih smernicah biomedicinskih raziskav na ljudeh: v Helsinški deklaraciji, Načelih dobre klinične prakse in v smernicah organizacije Council for International Organisations of Medical Sciences Guidelines (CIAOM). Kljub temu se raziskovalci včasih teh načel in smernic ne držijo ali pa jih interpretirajo po svoje. V številnih razvitih državah izhajajo načela etičnosti v raziskavah iz lastne nacionalne raziskovalne prakse in raziskovalci jih morajo upoštevati tudi pri raziskavah v tujini, kar lahko raziskovalcem, ki izvajajo svoja testiranja v DVR, povzroča velike težave (Zumla & Costello, 2002). Predpisi, standardi oskrbe, privolitveni postopek in kulturna pričakovanja se med razvitimi državami in DVR velikokrat zelo razlikujejo. Veliko DVR nima oblikovanega niti nadzornega sistema, niti pravne osnove za biomedicinske raziskave, poleg tega nekatere DVR še vedno nimajo ustanovljene komisije za medicinsko etiko.

6.5.1 Zmanjšanje števila raziskav na ljudeh v državah v razvoju

Število kliničnih testiranj, ki se izvajajo v tretjem svetu, je težko oceniti in podatki o tem večinoma niso objavljeni, vendar domnevajo, da se jih tam opravi skoraj polovica. FDA strogo varuje poslovne skrivnosti podjetij in večina odobritvenega postopka ostaja tajna, vključno s podrobnostmi o zunanjih testiranjih. Število raziskav v DVR brez dvoma narašča, kar si za silo lahko ponazorimo s podatki organizacije FDA o številu registriranih raziskav med letoma 1991 in 1999.

Tabela 4: Število raziskav po letih v različnih področjih sveta

| Leto | Južna Amerika | Vzhodna Evropa | Južna Afrika |
|------|---------------|----------------|--------------|
| 1991 | 5 | 1 | 1 |
| 1999 | 453 | 429 | 266 |

Vir: Flaherty, Nelson, & Stephens, 2000.

V farmacevtskem podjetju Eli Lilly and Co. so ocenili, da se je število prostovoljcev vključenih v študije v DVR od leta 1994, ko jih je bilo 590, do leta 2000 povečalo na ocenjenih 7309 (Flaherty et al., 2000).

Število raziskav, ki jih države prvega sveta izvajajo v državah tretjega sveta, bi morali zmanjšati. Raziskovanje zdravil bi se v večji meri opravilo v laboratorijih in na živalih, manj preizkusov bi se naredilo na ljudeh in veliko manj ljudi bi bilo prizadetih.

6.5.2 Izvajanje raziskav v državah v razvoju glede na tamkajšnje potrebe

Pred začetkom raziskave bi se bilo potrebno vprašati o dveh pomembnih vprašanjih. Prvič, ali jo je mogoče izpeljati tudi v razvitih državah? In drugič, zakaj je raziskava prenesena v revne države? Včasih podjetja trdijo, da je potrebno izvajati raziskave tam, kjer ljudje najbolj potrebujejo zdravstveno oskrbo, to je v revnih državah. Vendar raziskovanje ne pomeni tudi zdravljenje, in ta dva pojma se nemalokrat napačno enačita. Rezultati raziskav, kjer koli se izvajajo, bi se morali prenesti v zdravstveno prakso za zdravljenje v revnih državah, če tako zdravljenje potrebujejo, vendar se to ponavadi ne zgodi (Angell, 2005). Čeprav se raziskave izvajajo v državah v razvoju, so njihovi rezultati uporabljeni izključno v bogatih državah. V državah v razvoju bi se morale izvajati samo takšne biomedicinske raziskave, ki zadevajo izključno tamkajšnje bolezni. Na žalost to ni prioriteta niti farmacevtskih podjetij niti organizacije National Institutes of Health.

6.5.3 Izboljšanje nadzora biomedicinskih raziskav v državah v razvoju

Nadzor nad raziskavami v državah v razvoju bi moral biti tako strog in natančen kot v bogatih državah. Za sedanji položaj, ko so standardi v državah v razvoju tako nizki, preprosto ni opravičila. Pred vsakimi preizkušanjem na ljudeh kjerkoli po svetu bi morali raziskovalci obvezno opraviti preizkuse na živalih in druga predklinična testiranja, ki

pomagajo zmanjšati nepotrebna tveganja v kasnejših fazah preizkušanja zdravila (Angell, 2005). Tudi zavestne privolitve prostovoljcev bi morale biti pridobljene resnično na osnovi svobodne odločitve in ustrezne obveščenosti, po drugi strani pa ljudje ne bi smeli biti kaznovani zaradi zavrnitve sodelovanja v preizkusih. Ustno izrečena zavestna privolitev ni dovolj, zanjo mora obstajati pisni dokaz. Če se slučajno pojavi dvom, da ljudje niso razumeli razlage, je potrebno ljudi prositi, da jo ponovijo. Še bolje bi bilo, da se celoten pogovor posname z videokamero. Biomedicinskih raziskav, ki v bogatih državah niso dovoljene, se tudi v državah v razvoju ne bi smelo izvajati.

Vse države bi morale vzpostaviti učinkovit sistem za nadzor raziskav z etičnega vidika, kar pomeni ustanovitev in obstoj komisije za medicinsko etiko, ki je hkrati neodvisna od vlade in sponzorjev raziskav. Če torej biomedicinska raziskava, ki jo sponzorira tuje podjetje, ne služi nacionalnim prioritetam, bi jo morala odobriti ustrezna komisija za medicinsko etiko.

6.5.4 Poenotenje etičnih standardov za biomedicinske raziskave po vsem svetu

Dejstvo je, da se etični standardi v državah v razvoju razlikujejo od standardov v bogatih državah, čeprav bi morali biti po vsem svetu enaki. Vzrok za razlike je verjetno v različnih potrebah po zdravstveni oskrbi in v različni finančni sposobnosti držav, vendar to dvoje ne opravičuje razlik v standardih. Raziskovalci sicer trdijo, da je odstopanje od mednarodno sprejetih standardov včasih neizogibno zaradi prevelikih razlik med državami in regijami, kot npr.: razlike v življenjskem standardu, načinu življenja, navadah in prepričanjih ljudi, razširjenosti bolezni, zdravstveni oskrbi in dostopnosti do nje, razlike v razpoložljivih sredstvih idr. (Studdert & Brennan, 1998). Kljub temu pri zagotavljanju standardov ne bi smelo prihajati do tako velikih razlik med regijami.

Tudi Zumla (2002) v svojem članku zastavlja številna vprašanja. Ali ima zavestna privolitev enak pomen v revnih državah z nizko izobrazbeno strukturo, kot ga ima v razvitih državah? Kateri standardi so v državah, kjer primanjkuje sredstev in zdravstvenih zmogljivosti, še sprejemljivi? Izpostavljeno je tudi vprašanje, kako razviti etični model biomedicinskih raziskav in profesionalen odnos med razvitimi državami in državami v razvoju, ki naj bo odnos z dolgoročnimi prednostmi (Costello & Zumla, 2000)?

Čeprav so etični standardi biomedicinskih raziskav načeloma vesplošno in mednarodno sprejeti, pa je izpolnjevanje teh zahtev popolnoma druga pesem. Marcia Angell (2000), urednica časopisa *New England Journal of Medicine*, v članku *Investigators' Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries* pravi: »Etični standardi ne smejo biti odvisni od kraja, kjer raziskave izvajamo in raziskovalci so dolžni zagotavljati

dobrobit vsem ljudem, ki so vključeni v študijo. Odgovornost raziskovalcev za delovanje v dobrobit vseh ljudi ne sme biti podrejena političnim in ekonomskim vplivom.⁸«

Osebe, ki so vključene v biomedicinske raziskave, bi morale imeti povsod po svetu zagotovljene enake pravice v smislu minimalnih standardov, ki so definirani v Helsinški deklaraciji organizacije WHO (World Health Organization). Med njimi so najpomembnejše naslednje (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2004):

- biomedicinska raziskava mora biti znanstveno načrtovana in izvajalci morajo biti zanjo usposobljeni,
- izvajalci raziskave morajo skrbno preučiti in pretehtati pričakovane koristi in tveganja, ki se nanašajo na osebe, vključene v raziskavo, pri čemer prostovoljci ne smejo biti v podrejenem položaju glede na izvajalce študije,
- pred začetkom raziskave se morajo vsi prostovoljci brez prisile in uporabe nasilja izreči o privolitvi za sodelovanje; privolitev lahko izrečejo šele potem, ko so bili seznanjeni z vsemi podrobnostmi poteka raziskave in morebitnimi tveganji,
- raziskava, ki poteka v tujini, mora obetati pomembne, otipljive in neposredne koristi tako za prostovoljce kot tudi za gostujočo državo na splošno.

Zgornje zahteve oz. minimalni standardi morajo biti izpolnjeni pri vsaki biomedicinski raziskavi, vendar ne zadostujejo. Pred začetkom raziskave je potreben še natančen premislek izvajalca raziskave o tem, kako bo le-ta prilagojena in izpeljana glede na neizogibne razlike v etičnih standardih med državami.

6.5.5 Ostali predlogi oz. možni ukrepi

Primerna strokovna izobrazba zdravstvenega osebja, ki je vključeno v raziskave

Izvajalci raziskav morajo zagotoviti primerno izobraževanje zdravstvenega osebja, ki bo sodelovalo v raziskavah, raziskave pa morajo biti naravnane tudi k razvoju strokovnega znanja o oz. zdravstvene oskrbe v gostujoči državi.

Izboljšanje razmer v državah v razvoju

Države bi morale določiti nacionalne prioritete v zvezi z zdravstveno oskrbo in povečati prostorske zmogljivosti, v katerih bi se raziskave lahko izvajale.

⁸ Dobesedni citat: »Our ethical standards should not depend on where the research is performed. I also believe that investigators assume broad responsibility for the welfare of the subjects they enroll in their studies. I believe that the nature of investigators' responsibility for the welfare of their subjects should not be influenced by the political and economic conditions of the region.«

Jasnost in nedvoumnost rezultatov biomedicinskih raziskav

Rezultati raziskave so neuporabni, če so dvoumni in če na njihovi podlagi ni možno podati ustreznega zaključka. S takimi rezultati ni mogoče soditi o učinkovitosti zdravljenja. Tudi v primeru Pfizer obstaja dvom o resnični učinkovitosti novega zdravila Trovan v obliki tablet v primerjavi z intravenoznim Ceftriaxonom, katerega odmerek je bil zmanjšan na dve tretjini. V tem primeru se je zdravilo Trovan pokazalo kot navidez bolj učinkovito v primerjavi z manjšim odmerkom zdravila Ceftriaxone. Rezultati raziskav morajo biti torej jasni in nedvoumni.

Jasno definiran namen biomedicinskih raziskav

Čeprav ima učinkovitost biomedicinskih raziskav etične posledice, je to v osnovi tehnično in znanstveno vprašanje. Komisija za medicinsko etiko mora zato pred začetkom raziskave od raziskovalcev zahtevati povzetek študije in razlago njenega namena. Raziskovalci morajo utemeljiti tudi svojo hipotezo in dokazati, da je cilj zasnovan na realnih pričakovanjih. Če je komisija v dvomih, morajo raziskovalci vse to podkrepiti še z dodatnimi dokazi, včasih pa komisija k ocenitvi projekta povabi tudi skupino neodvisnih znanstvenikov. Za odobritev raziskave je potrebno, da načrt ustreza zahtevam komisije (Nuffield Council on Bioethics, 2005, str. 30).

SKLEP

V procesu globalizacije so se medicinska in znanstvena raziskovanja razširila po vsem svetu in postajajo vse bolj mednarodna. Farmacevtska podjetja iz bogatih držav se vse pogosteje odločajo, da klinična preizkušanja novih zdravil izvedejo v Afriki oz. drugih državah tretjega sveta. Za takšno prakso obstaja več razlogov. Podjetja se na trgu srečujejo z vedno večjim pritiskom konkurence, kar pomembno vpliva na njihovo težnjo po skrajšanju časa, ki je potreben za razvoj in prodajo nekega zdravila. Poleg ostre konkurence v panogi so podjetja deležna tudi zahtev delničarjev po visoki letni rasti, ter pritiskov lobijev iz bogatih držav, ki pričakujejo čim hitrejši razvoj novih zdravil za zdravljenje določene bolezni. Podjetja se za prenos raziskav v države v razvoju v največji meri odločijo zaradi nižjih stroškov in zaradi hitrejšega zaključka testiranj, kar jim omogočata tamkajšnja manj stroga zakonodaja in slabši nadzor nad biomedicinskimi preizkusi na ljudeh. Po drugi strani pa so razlogi tudi strokovne narave, saj podjetja tako lahko razvijajo in preizkušajo zdravila za bolezni, ki se pojavljajo le na teh področjih.

Vsa klinična preizkušanja v državah v razvoju so na nek način tudi izogibanje nekaterim strogim predpisom, ki veljajo v razvitih državah, ki jih v ZDA npr. določa organizacija FDA (Food and Drug Administration). V primeru zunanjih raziskav se farmacevtska podjetja sama odločajo, v kolikšni meri bodo upoštevala domačo zakonodajo in mednarodne konvencije s področja etičnih in znanstvenih standardov za biomedicinske raziskave na ljudeh, ki pa se med seboj ne skladajo povsem. Vse dokler podjetja pri

raziskavah v državah v razvoju upoštevajo večino teh predpisov, lahko brez težav dobijo dovoljenje za prodajo zdravila in raziskave etično niso sporne.

Leta 1996 je ameriško podjetje Pfizer v Nigeriji izvajalo klinične preizkuse zdravila Trovan, tj. svojega novega in obetavnega antibiotika za zdravljenje meningokoknega meningitisa. To je posebna oblika meningitisa, ki se pojavi le v epidemijah. Epidemija meningokoknega meningitisa (*Neisseria meningitidis*) leta 1996 je bila najhujša epidemija v Nigeriji in v prejšnjem stoletju največja v Afriki. Med izvajanjem raziskave se je podjetje Pfizer srečevalo s številnimi ovirami: zdravstvene zmogljivosti v gostujoči državi so bile v zelo slabe, zdravstveno osebje pomanjkljivo izobraženo, pogoji higinskega minimuma v infekcijski kliniki v mestu Kano na izredno nizki ravni, ob besnenju epidemije so se v državi vrstili tudi politični in verski nemiri. Podjetje se je srečalo s težavami tudi pri pridobivanju dveh pravnih zadevi, ki jih podjetje potrebuje, če želi dobiti dovoljenje za prodajo zdravila v Združenih državah Amerike. To sta bili zavestna privolitev in odobritev za izvedbo raziskav, ki jo raziskovalci dobijo od lokalne komisije za medicinsko etiko. Večina staršev obolelih afriških otrok, ki so bili vključeni v raziskavo, je bila nepismenih, poleg tega pa so govorili še v številnih narečjih, kar je oteževalo sporazumevanje oz. seznanjanje z okoliščinami zdravljenja. Komisijo za medicinsko etiko je bilo v takratnih razmerah težko oz. skoraj nemogoče najti. Pred samim pričetkom raziskav podjetje Pfizer le-te ni prijavilo pri organizaciji FDA. Upali so, da bo vse potekalo brez zapletov, kajti v primeru zapletov, npr. če pacienti, vključeni v raziskavo, ne bi ozdraveli, bi se novo zdravilo izkazalo za veliko nevarnejše kot je sama bolezen. Pri raziskavi v Kanu je nato res prišlo do težav, saj je med kliničnimi preizkušanji zdravila Trovan umrlo 11 otrok, 189 pa jih je utrpelo hude telesne poškodbe. Leta 2001 so družine tridesetih otrok, ki so bili vključeni v raziskavo, vložile obtožnico zoper podjetje Pfizer. Njihova obtožba je bila, da je podjetje Pfizer izkoristilo trenutni kaos v Nigeriji za dokončanje biomedicinskih raziskav na majhnih otrocih za potencialno nevaren antibiotik, česar drugje ne bi moglo izpeljati. Tožba še vedno ni končana in če bo sodišče spoznalo podjetje Pfizer za krivo, bo kaznovano z visoko odškodnino, namenjeno žrtvam raziskave, ki bo po zadnjih podatkih znašala 2,75 milijard USD.

Primer, ki ga predstavljam v diplomskem delu, je le od primerov številnih spornih kliničnih preizkušanj zdravil, ki jih izvajajo farmacevtska podjetja iz razvitih držav v državah tretjega sveta. V zaključku naloge predstavljam nekaj možnih ukrepov, ki bi pomagali izboljšati stanje na tem področju. Nobena od idej ni pretirano nova, saj so definirane že v mednarodnih etičnih smernicah biomedicinskih raziskav na ljudeh: v Helsinški deklaraciji, Načelih dobre klinične prakse in v smernicah organizacije Council for International Organisations of Medical Sciences Guidelines (CIAOM). Potrebno bi bilo zmanjšati število kliničnih preizkušanj v državah v razvoju oz. tam izvajati samo tiste raziskave, ki zadevajo tamkajšnje bolezni, povečati bi bilo potrebno nadzor nad kliničnimi preizkušanji v državah v razvoju, rezultati kliničnih raziskav na ljudeh bi morali biti jasni in nedvoumni, izboljšati bi bilo potrebno razmere v gostujočih državah in primerno izobraziti sodelujoče zdravnike in nenazadnje bi bilo potrebno poenotiti tudi etične standarde in jih

povsod po svetu enako upoštevati. Etični standardi po svetu še niso poenoteni, vendar so za podjetja, ki izvajajo klinične preskuse na ljudeh tudi v državah v razvoju, bistvenega pomena.

Farmacevtska podjetja bi morala pri vsaki raziskavi upoštevati minimalne standarde, ki so definirani že v Helsinški deklaraciji, med njimi pa so najpomembnejši naslednji: biomedicinska raziskava mora biti znanstveno načrtovana, izvajalci morajo biti za delo v raziskavah usposobljeni, raziskava mora biti pred začetkom tudi skrbno načrtovana in pretehtana, pričakovane koristi in tveganja, ki se nanašajo na osebe vključene v študijo, pa skrbno preučeni. Po Helsinški deklaraciji morajo vsi prostovoljci še pred začetkom raziskave podati privoljenje brez prisile in uporabe nasilja, pred tem pa morajo biti dobro seznanjeni z vsemi podrobnostmi poteka študije in z vsemi tveganji, prostovoljci ne smejo biti v podrejenem položaju, poleg tega pa mora raziskava v tujini obetati pomembne, otipljive in neposredne koristi tako za prostovoljce kot tudi za državo. Ti minimalni standardi morajo biti zagotovljeni, vendar še vedno ne zadostujejo. Pred začetkom zunanje raziskave je potreben še natančen premislek o tem, kako zaradi neizogibnih razlik v etičnih standardih med državami študijo prilagoditi in izpeljati, pri čemer pa so podjetja prepuščena svoji lastni presoji in iznajdljivosti.

Literatura in viri

1. Angell, M. (2000, 30. marec). Investigators' Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries. *The New England Journal of Medicine*, 342 (13). Najdeno 9. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.hartford-hwp.com/archives/27c/591.html>.
2. Angell, M. (2005, 6. oktober). The Body Hunters. *The New York Review of Books* 52 (15). Najdeno 9. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.nybooks.com/articles/18301>
3. Camillus, E. (2007, 22. oktober). Nigeria extends Pfizer suit to target Neimeth. *Reuters*. Najdeno 3. aprila 2008 na spletnem naslovu <http://africa.reuters.com/top/news/usnBAN253545.html>.
3. Ballance, R., Pogany, J. & Forstner, H. (1992). *The World's Pharmaceutical Industries: An International Perspective on Innovation, Competition, and Policy*. Aldershot: Edward Elgar Publishing.
4. *CDER Drug and Biologic Approval Reports*. Najdeno 15. februarja 2008 na spletnem naslovu <http://www.fda.gov/cder/rdmt/default.htm>.
5. Costello, A. & Zumla, A. (2000, 30. september). Moving to research partnerships in developing countries. *British Medical Journal*. Najdeno 11. marca 2008 na spletnem naslovu http://www.bmj.com/cgi/content/full/321/7264/827?ijkey=1fb7691505cf9abf809062de7ef8fe14fa1827df&keytype2=tf_ipsecsha.
6. *Drug Development*. Najdeno 10. februarja 2008 na spletnem naslovu http://en.wikipedia.org/wiki/Drug_development.
7. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2004, 9. oktober). *World Medical Association Declaration of Helsinki*. Najdeno 24. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>.
8. Flaherty, M. P., Nelson, D. & Stephens, J. (2000, 18. december). The Body Hunters: Overwhelming the Watchdogs. *Washington Post*. Najdeno 10. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A11986-2000Dec15>.
9. *Food and Drug Administration*. Najdeno 20. februarja 2008 na spletnem naslovu http://en.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration.
10. International Drug Surveillance Department, Glaxo Gropu Research Ltd. (1991). *Drug Safety - A Shared Resonsibility*. New York: Churchill Livingstone.
11. Jaide, D. (2007, 26. julij). Criminal Charges Against Pfizer for Illegal Human Experimentation in Africa. *Rasta Livewire*. Najdeno 15. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.africaresource.com/rasta/news-reports/criminal-charges-against-pfizer-for-illegal-human-experimentation-in-africa/>.
12. *Kefauer Harris Amendment*. Najdeno 20. februarja 2008 na spletnem naslovu http://en.wikipedia.org/wiki/Kefauer_Harris_Amendment.
13. Kelly, W. N. (2002). *Pharmacy, What it is and How it Works*. Washington: CRC Press.
14. Krosggaard – Larsen, P., Liljefors, T. & Madsen, U. (2002). *Textbook of Drug Design and Discovery*. (3th ed.) London: CRC Press.
15. *Kodeks farmacevtske etike članov Slovenskega farmacevtskega društva*. Najdeno 10. februarja 2008 na spletnem naslovu <http://www.sfd.si/organizacija/kodeks.asp>.

16. Kovac, C. (2001, 15. sept). Nigerians to sue US drug company over meningitis treatment. *British Medical Journal*. Najdeno 16. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1172920>.
17. Lenzer, J. (2007, 27. maj). Secret report surfaces showing that Pfizer was at fault in Nigerian drug tests. *British Medical Journal*. Najdeno 15. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.bmj.com/cgi/content/full/332/7552/1233-a>.
18. *List of Pharmaceutical companies*. Najdeno 19. januarja 2008 na spletnem naslovu http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_pharmaceutical_companies.
19. *Meningitis*. Najdeno 7. aprila 2008 na spletnem naslovu <http://sl.wikipedia.org/wiki/Meningitis>.
20. Mohammed, I., Nasidi, A., Alkali, A.S., Garbati, M.A., Ajayi-Obe, E.K., Audu, K.A., Usman, A. & Abdullahi, S. (2000, maj-junij). A severe epidemic of meningococcal meningitis in Nigeria, 1996. *PubMed*. Najdeno 8. aprila 2008 na spletnem naslovu <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974995>.
21. Nigeria Vows to Summon Pfizer's Bill Steere (Pharmalot). (2008, 12. marec). *FDA News*. Najdeno 4. aprila 2008 na spletnem naslovu <http://fdanews.com/newsletter/article?issueId=11391&articleId=104833>.
22. *Nigerija na razpotju*. Najdeno 1. aprila 2008 na spletnem naslovu <http://www.krtaca.si/aktualno/novice/nigerija-na-razpotju>.
23. Novaković, A. (1997). *Sodobne težnje farmacevtske industrije v svetu in Sloveniji* (Diplomsko delo). Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
24. Nuffield Council on Bioethics (marec 2005). *The Ethics of Research Related to Healthcare in Developing Countries*. Najdeno 9. marca 2008 na spletnem naslovu http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/HRRDC_Follow-up_Discussion_Paper001.pdf.
25. Pfizer employees in Nigeria court over fatal drug trials; case to resume March (2008, 2. april). *Forbes*. Najdeno 7. aprila 2008 na spletnem naslovu <http://www.forbes.com/markets/feeds/afx/2008/02/04/afx4610894.html>.
26. Pfizer wins a round in trial on Nigera children's deaths (2007, 27. julij). *The Boston Globe*. Najdeno 15. marca 2008 na spletnem naslovu http://www.boston.com/business/globe/articles/2007/06/27/pfizer_wins_a_round_in_trial_on_nigeria_childrens_deaths/.
27. Premik, M. & Dolenc, A. Socialni vidik razvoja medicinske etike. Najdeno 24. februarja 2008 na spletnem naslovu <http://animus.mf.uni-lj.si/~socmed/CI2.doc>.
28. Raufu, A. (2003, 26. april). Nigerians in Drug Trial take their Case to US court. *British Medical Journal*. Najdeno 16. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1125820>.
29. Seiden, C. (1998, junij). Pfizer's aim to be number one is almost within reach. *Medical Marketing and Media*. Najdeno 10. aprila 2008 na spletnem naslovu http://findarticles.com/p/articles/mi_qa5351/is_199806/ai_n21423428/pg_1.
30. Shuaibu, M. L. (2007, 23. oktober). Pfizer – FG Extends Suit to Company. *AllAfrica*. Najdeno 15. marca 2008 na spletnem naslovu <http://allafrica.com/stories/200710230425.html>.

31. Sklep o kriterijih za razvrščanje zdravil na liste. (2003). *Uradni list RS*. (Št. 78/2003, 8. avgust 2003).
32. Smith, M. (1983). *Principles of Pharmaceutical Marketing*. Philadelphia: Lea & Fabriger.
33. Spar, D. & Day, A. (2006, 11. julij). *Drug Testing in Nigeria (A)*. Boston: Harvard Business School.
34. Srčič, S. (1997). *Farmacevtska tehnologija za srednjo stopnjo*. Radovljica: Didakta.
35. Stephans, J. (2000, 17. december). As Drug Testing Spreads, Profits and Lives Hang in Balance. *Washington Post*. Najdeno 9. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A11939-2000Dec15> (Opomba: članek je dostopen tudi na spletnem naslovu http://www.puaf.umd.edu/faculty/Sprinkle/HONR_278B_Sprinkle/06_Drug_testing_profits_and_lives.html).
36. Stephens, J., Flaherty, M. P. & Nelson, D. (2001, maj – junij). Overseas Testing. *The IRE Journal*. Najdeno 10. marca 2008 na spletnem naslovu http://findarticles.com/p/articles/mi_qa3720/is_200105/ai_n8938470/pg_1.
37. Stephens, J. (2006, 7. maj). Panel Faults Pfizer in '96 Clinical Trial In Nigeria. *Washington Post*. Najdeno 16. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/05/06/AR2006050601338.html>.
38. Stephens, J. (2007, 8. avgust). Pfizer Seeks Dismissal of Lawsuit in Nigeria. *Washington Post*. Najdeno 11. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/08/07/AR2007080701944.html>.
39. Studdert, D. M. & Brennan, T. A. (1998). Clinical trials in developing countries: scientific and ethical issues. *The Medical Journal of Australia*. Najdeno 9. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.mja.com.au/public/issues/nov16/studdert/studdert.html>.
40. *Supplementary Protection Certificates, Guide for Applicants*. (december 2007). UK Intellectual Property Office. Najdeno 26. februarja 2008 na spletnem naslovu: <http://www.ipo.gov.uk/patent/info/spctext.pdf>.
41. *Vloga mednarodne humanitarne organizacije MSF pri nujni medicinski pomoči*. Najdeno 23. aprila 2008 na spletnem naslovu <http://vestnik.szd.si/st4-9/st4-9-691-701-2.htm>.
42. Wise, J. (2001, 27. januar). Pfizer Accused of Testing New Drug Without Ethical Approval. *British Medical Journal*. Najdeno 20. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1119465>.
43. Udovč, M. (1995). *Od ideje do trženja (faze v razvoju novega zdravila)*. Diplomsko delo. Ljubljana: Ekonomska fakulteta.
44. Zakon o zdravilih (Zzdr -1). (2006). *Uradni list RS*. (Št. 31/2006, 24. marec 2006).
45. Zumla, A. & Costello, A. (2002). Ethics of healthcare research in developing countries. *Journal of the Royal Society of Medicine* 95 (6). Najdeno 11. marca 2008 na spletnem naslovu <http://www.jrsm.org/cgi/content/full/95/6/275>.

SEZNAM POJMOV

Doctors Without Borders (fr. *Medicines Sans Frontiers* - MSF): Zdravniki brez meja. Organizacija Zdravniki brez meja je največja svetovna mednarodna človekoljubna organizacija zdravnikov, ki nudi nujno medicinsko pomoč ogroženim prebivalcem v več kot osemdesetih državah sveta. Je zasebna in neprofitna organizacija, ki pomaga žrtvam naravnih nesreč, oboroženih sporov in epidemij ne glede na njihovo etnično, politično in versko pripadnost (Vloga mednarodne humanitarne organizacije MSF pri nujni medicinski pomoči, 2008).

Doza ali odmerek »je tista količina zdravilne učinkovine, ki jo mora bolnik vzeti naenkrat ali večkrat, da bi dosegel želeni terapevtski učinek. Od količine zdravila je odvisno, ali bo le-ta v organizmu delovala kot zdravilo ali kot strup. Optimalne količine ni lahko določiti, ker je odvisna od mnogih dejavnikov: od lastnosti zdravila (fizikalnih, kemičnih in farmakodinamskih), pa tudi od mesta aplikacije, telesne mase, starosti, spola bolnika itd. (Srčič, 1997, str. 14).«

Doziranje ali odmerjanje zdravil pomeni določanje odmerka zdravila.

Farmakopeja »je temeljni uradni priročnik, obvezen za vsako lekarno. Vsebuje predpise o izdelavi zdravil, ugotavljanju istovetnosti, raziskavah kakovosti zdravil ter o njihovem odmerjanju in shranjevanju. V njej so po abecednem redu razvrščene monografije materije medike. Farmakopeja je osnovni vir podatkov, ki so nujni v farmacevtsko-tehnološkem laboratoriju. Običajno jih moramo dopolnjevati še s podatki iz drugih virov, kar je glede na interdisciplinarnost farmacije razumljivo: to so kemijski, fizikalni, medicinski in drugi strokovni priročniki (Srčič, 1997, str. 4) .«

FDA (angl. *Food and Drug Administration*) je organizacija v ZDA, ustanovljena leta 1862 za nadzor farmacevtskih podjetij pri odkrivanju in razvijanju novih zdravil. Njena naloga je preveriti biomedicinske raziskave zdravila in odločiti, ali bo podjetje dobilo dovoljenje za prodajo novega zdravila v ZDA.

Generično zdravilo je serijsko izdelano zdravilo z vsemi lastnostmi že obstoječega originalnega zdravila. Imajo enako sestavo, obliko, pakiranje in označbo ter je ponavadi enako učinkovito in varno kot original.

Helsinška deklaracija (angl. *Declaration of Helsinki*) je zbirka etičnih načel pri biomedicinskih raziskavah na ljudeh, ki jo je leta 1964 izdala organizacija World Medical Assosiation (WMA)

Klinično preizkušanje zdravila je testiranje učinkovitosti in varnosti novega potencialnega zdravila na ljudeh in navadno poteka v štirih fazah.

Komisija za medicinsko etiko (angl. *Research Ethics Committee*) je komisija, katere naloga je, da pred začetkom biomedicinskih preizkusov zdravil na ljudeh pregleda načrt raziskave in drugo potrebno dokumentacijo in ugotovi, ali sta usklajena z načeli Helsinške deklaracije. Na podlagi ugotovitev lahko raziskavo odobri ali jo zavrne.

Originalno zdravilo je serijsko izdelano zdravilo v značilni originalni opremi s posebnim zaščitenim imenom. Poleg imena so lahko zaščiteni tudi sinteza zdravilne učinkovine, postopek izdelave, oblika zdravila in njegova uporabnost oz. indikacije.

Zdravilo OTC (angl. *Over the Counter*) je zdravilo, ki ga lahko kupimo v lekarni in v specializirani trgovini brez recepta. To so ponavadi zdravila za samozdravljenje, ki jih lahko uporabnik uporablja brez zdravnikovega nadzorstva in so večinoma naravnega izvora. Kakovost, učinkovitost in škodljivost teh zdravil so preverjene.

SPC (angl. *Supplementary Protection Certificate*) je certifikat oz. potrdilo o dodatni zaščiti.

WHO (angl. *World Health Organization*): Svetovna zdravstvena organizacija

Zavestna privolitev (angl. *Informed Consent*) je pravni akt, s katerim se pacient izreče o prostovoljnem sodelovanju v biomedicinski raziskavi potem, ko je bil s strani izvajalca raziskave dobro seznanjen z dejstvi in posledicami zdravljenja.

Zdravilo sirota (angl. *Orphan drug*) je zdravilo, ki je namenjeno za zdravljenje zelo redke bolezni, za katero oboli približno samo 1 % ljudi.