

Průvodce světem léků, který objasňuje,
co skutečně užíváme pro své zdraví

STANISLAV RÁDL

LÉČIVA



MÝTY
a SKUTEČNOST



LÉKY POD LUPOU
CO OPRAVDU POLYKÁME

STANISLAV RÁDL

LÉČIVA

MÝTY
a SKUTEČNOST

Grada Publishing

Stanislav Rádľ

LÉČIVA – MÝTY A SKUTEČNOST

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
www.grada.cz, obchod@grada.cz
tel.: +420 234 264 401
jako svou 10 315. publikaci

Odborná redaktorka RNDr. Eva Juláková, CSc.
Odpovědná redaktorka Věra Slavíková
Jazyková korektura Pavlína Zelníčková
lkony www.flaticon.com
Sazba Jaroslav Kolman
Počet stran 160
První vydání, Praha 2025
Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025

Cover Design © Jaroslav Kolman

Cover Photo © Depositphotos/BrianAJackson, 3dfoto (přední obálka), baibaz (zadní obálka)

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno. Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány. Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků.

ISBN 978-80-271-8296-1 (ePub)

ISBN 978-80-271-8295-4 (pdf)

ISBN 978-80-271-5795-2 (print)

Obsah

Předmluva	7
ÚVOD DO PROBLEMATIKY LÉČIV	9
LÉČIVA PODLE PŮVODU	11
Léčiva syntetická, polosyntetická a přírodního původu	11
Fytofarmaka	11
Potravní doplňky	13
LEGISLATIVNÍ ASPEKTY	14
Regulační orgány	14
Kontrola bezpečnosti a účinnosti léčiv	15
Reklama v oblasti léčiv	18
Léky volně prodejné a léky na předpis	19
Lékopis neboli farmakopéa	20
Patentová ochrana	22
ŽIVOTNÍ CYKLUS LÉČIV	24
Objev a vývoj nového léčiva	24
Tolerance	27
Interakce mezi léčivy	28
VÝZKUM A VÝVOJ LÉČIV	31
Úvod	31
Vyhledávací výzkum	32
Preklinické hodnocení	36
Proléčiva	37
Klinické hodnocení	39
OFF-LABEL UŽITÍ, REPURPOSING A SOSA PŘÍSTUP	46
Terapeuticky využitelné vedlejší účinky	46
Off-label použití	46
Repurposing neboli repositioning	47
SOSA přístup	53
BIOLÉČIVA	57
Co jsou bioléčiva?	57
Monoklonální protilátky jako bioléčiva	58
GENERICKÁ A BIOSIMILÁRNÍ LÉČIVA	60
Generická léčiva	60
Bioekvivalenční studie	62

LÉKOVÉ FORMY	66
Úvod do tématu	66
Pevné lékové formy	66
Polotuhé a tekuté lékové formy	70
Speciální lékové formy	71
DALŠÍ MÝTY O LÉČIVECH	72
Léčiva HIV/AIDS	72
Onemocnění covid-19	76
Antibiotika	78
Mikrobiom	80
Orální antikoncepce	81
POTRAVNÍ A VITAMINOVÉ DOPLŇKY	86
Potravní doplňky – doplňky stravy	86
Vitaminy	90
Zázračná léčiva	92
Možné interakce s léčivy	94
LÉČIVA, DROGY A DOPING	98
Drogy a zneužívaná léčiva	98
Sportovní doping	106
HOMEOPATIE	111
Úvod do tématu	111
OČKOVÁNÍ	115
Úvod do tématu	115
FÁGOVÁ TERAPIE	122
Úvod do tématu	122
VYBRANÉ TERAPEUTICKÉ SKUPINY	127
Úvod	127
Antihypertenziva	127
Hypolipidemika	137
Antidiabetika	141
Farmakologická léčba obezity	146
Závěr	152
Seznam zkratk	154
Rejstřík léčiv	157

Předmluva

Po vydání mých dvou knih *Příběhů*^{1,2} jsem byl vyzván, jestli bych nemohl napsat knihu o léčivech pro širší okruh čtenářů bez lékařského nebo farmaceutického vzdělání. Jako inspiraci jsem dostal doporučení publikaci *Já, droga*.³ Moc se mi do toho nechtělo, měl jsem za sebou sepsání dvou knih během necelých dvou let, a navíc jsem se na něco takového necítil být nejvhodnějším kandidátem. Pak jsem si ale vzpomněl na několik let starý text, který vyšel v časopise *Vesmír* pod názvem „Jedy a mýty“.⁴ Článek se týkal hlavně problematiky potravin a potravních doplňků a byl napsán formou rozhovoru s prof. Janou Hajšlovou. Inspirován tímto textem jsem se již tehdy zamýšlel nad tím, napsat něco podobného o léčivech. Pro každého člověka je důležitý jeho zdravotní stav a v rámci péče o zdraví se během svého života setkává i s užíváním léčiv. A bohužel podobně jako u potravin i zde panuje řada mýtů. Protože se mi uvedený článek velmi líbil tím, jak formou otázka – odpověď stručně objasnil řadu aspektů, rozhodl jsem se pokusit se o totéž i v oblasti léčiv. A výsledek právě držíte v rukou.

Celý soubor jsem rozdělil na několik částí. Úvodní kapitoly (Úvod do problematiky léčiv, Léčiva podle původu, Legislativní aspekty, Životní cyklus léčiv, Výzkum a vývoj léčiv, Off-label užití, repurposing a SOSA přístup, Bioléčiva, Generická a biosimilární léčiva a Lékové formy) se věnují různým stránkám vývoje nových léčiv, objevují se v nich ale i mýty s probíranými aspekty související. V následující kapitole Další mýty o léčivech pak zmiňuji několik dalších

oblastí, kde se často vyskytují ne zcela pravdivé informace. Protože vše souvisí se vším, nemohl jsem se vyhnout ani dalším prostředkům zaměřeným na ovlivnění lidského zdraví. Ty jsou shrnuty v kapitolách Potraviny a vitaminové doplňky, Léčiva, drogy a doping, Homeopatie, Očkování a Fágová terapie. A před Závěr jsem ještě vložil kapitolu Vybrané terapeutické skupiny, která podrobněji pojednává o léčbě konkrétních onemocnění, s nimiž se řada čtenářů setká.

Vzhledem k předpokládané cílové skupině čtenářů jsem se chtěl vyhnout používání strukturních vzorců zmiňovaných léčiv. Pokud by zvědavý čtenář chtěl znát jejich struktury, popřípadě další informace, snadno si je zjistí na internetu, protože vždy uvádím jejich nechráněné názvy. Pro snadnější vyhledání je uveden i QR kód vedoucí na příslušnou stránku na Wikipedii. Vzhledem k častému používání zkratk jsem považoval za užitečné uvést na závěr jejich seznam. Z podobného důvodu kniha obsahuje také rejstřík léčiv, který pokrývá jak generické, tak chráněné názvy v knize zmíněných léčiv.

Na závěr ještě krátká poznámka k pravopisu názvů chemických sloučenin, pro který dodnes existují dva možné výklady. Od roku 1973 je sice v odborných textech doporučován pravopis tradiční (tedy zde inSulin, názvy sacharidů končící na -OSA, např. glukOSA, názvy enzymů končící na -ASA, např. transkriptASA atd.), ale pro tento text jsme přistoupili na pravopis tzv. progresivní, mimo jiné proto, že na komerčních baleních léčiv je tento pravopis běžný.

¹ Rádl Stanislav: *Příběhy spojené s objevy nových léčiv*. VŠCHT, Praha 2023. ISBN 978-80-7592-165-9.

² Rádl Stanislav: *Příběhy spojené s objevy nových léčiv II – volné pokračování*. VŠCHT, Praha 2025. ISBN 978-80-7592-270-0.

³ Dvořák Ondřej: *Já, droga*. Grada Publishing, Praha 2023. ISBN 978-80-271-3759-6.

⁴ Babůrková Eva: *Jedy a mýty*. Vesmír 2017, 96 (2), 88.

ÚVOD DO PROBLEMATIKY LÉČIV

O ČEM BUDEME MLUVIT:

definice léčiva – léčivé látky – léčivé přípravky – API – lékové formy



Co si vůbec máme představit pod pojmem léčivo?

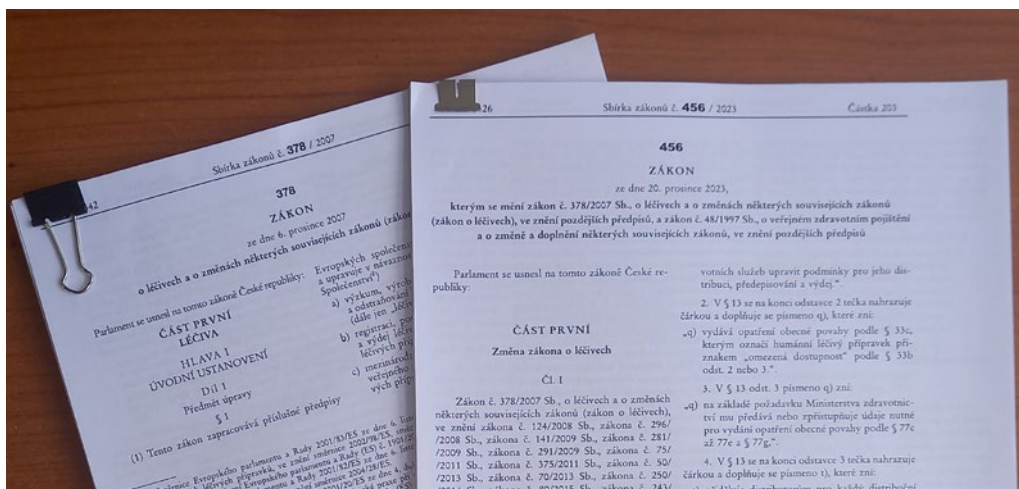
Když běžný člověk slyší slova **lék** a **léčivo**, většinou je vnímá jako synonyma. V příslušné literatuře a také v českém zákonu o léčivech (č. 456/2023 Sb., který nahradil zákon č. 378/2007 Sb.) jsou pod pojmem léčiva chápány jak **léčivé látky**, tak také **léčivé přípravky**. Léčivé látky (často se označují jako účinné substance nebo zkratkou API z anglického *Active Pharmaceutical Ingredient*) jsou to, co má potenciál pacienta vyléčit. Protože od zavedení prvních léčiv nastal v této oblasti značný pokrok, většinou se účinné substance nepoužívají ve formě prášků nebo tekutin, ale po přidání pomocných látek v řadě lékových forem jako zmíněné léčivé přípravky.

Už jsme si vyjasnili, že pod pojmem léčivo se skrývají jak léčivé látky (účinné substance, API), tak léčivé přípravky. Často se ale

můžeme setkat i s termínem **lék**. Na rozdíl od pojmu léčivo není pojem **lék** zákonně definován a existuje několik chápání tohoto pojmu. Většinou se tvrdí, že **lék** je léčivý přípravek ve vhodné lékové formě. Jiný přístup zase uvádí, že **lékem** se stává léčivý přípravek v okamžiku, kdy je použit k léčbě. Obecně tedy běžný člověk může tyto dva termíny považovat za synonyma a v běžné praxi se opravdu termín **lék** používá místo dvouslovného výrazu **léčivý přípravek**.

Jestli tomu dobře rozumím, tak se k těm léčivým látkám něco přidá, příslušně se to zpracuje a máme léčivý přípravek.

V podstatě to tak je a záleží na přidáních látkách, způsobu zpracování nebo konečné formulaci, jestli je daný přípravek tableta, tobolka, injekční roztok nebo čípek. To vše



Současné znění zákona o léčivech 456/2023 Sb. (vpravo) nahrazující zákon 378/2007 Sb. (vlevo)

a mnoho dalších forem se skrývá pod pojmem léčivý přípravek.

Jako léčivou látku, tedy tu aktivní substanci, si můžete představit nějaký prášek, třeba známou **acetylsalicylovou kyselinu** (Aspirin, Acylpyrin). Ta je typickou účinnou substancí získávanou chemickou syntézou. Řada účinných látek se hlavně v minulosti získávala z přírodních zdrojů. Další možností je, že je aktivní substance získávána chemickou syntézou, kde je jako výchozí surovina použita látka pocházející z přírodních

zdrojů – pak hovoříme o semisyntetických nebo také polosyntetických léčivech. Řada příkladů takových léčiv bude v následujících kapitolách zmíněna.



acetylsalicylová kyselina

MÝTUS – o salicylové kyselině

Salicylová kyselina se původně získávala extrakcí z vrbové kůry, ve které je **obsažena**. Občas se můžeme dokonce setkat s tvrzením, že je ve vrbové kůře obsažena acetylsalicylová kyselina. Z vrbové kůry se přitom ani jedna z těchto látek přímo její extrakcí nikdy nezískávala a ani získávat nemohla. To je jeden z mýtů, který vychází z toho, že se ve vrbové kůře nachází glykosid salicin. Ten sloužil jako surovina k výrobě salicylalkoholu, jehož oxidací se původně získávala salicylová kyselina. Tento pracný postup byl nahrazen výrobou spočívající v zahřívání fenoxidu sodného s oxidem uhličitým pod vysokým tlakem (Kolbeho syntéza). Na základě této syntézy byla v roce 1874 v Drážďanech otevřena první továrna na průmyslovou výrobu salicylové kyseliny. Díky tomu se tato látka stala široce dostupnou a byla postupně zavedena jako léčivo, především k léčbě revmatických potíží. Její acetylací pak chemici firmy Bayer získali acetylsalicylovou kyselinu, známý lék Aspirin.



Původní balení Aspirinu firmy Bayer

LÉČIVA PODLE PŮVODU

O ČEM BUDEME MLUVIT:

syntetická léčiva – polosyntetická léčiva – léčiva přírodního původu –
fytofarmaka – tradiční přírodní léčiva – potravní doplňky



Léčiva syntetická, polosyntetická a přírodního původu

Jsou všechny léčivé látky získávány chemickou syntézou?

V současné době mezi léčivy převažují látky syntetické. Ale některé, zvláště velmi složité a synteticky obtížně připravitelné sloučeniny se získávají také z přírodních surovin. Ona je totiž příroda – a v současné době hlavně biotechnologie – umí vyrobit lépe a ekonomičtěji, než je poskytuje klasická organická chemie. Hezkým příkladem je námel, který dokáže vyprodukovat velice složité biologicky aktivní látky zvané námelové alkaloidy. Mimochodem v jejich výrobě a také výzkumu polosyntetických léčiv z nich vyráběných máme v ČR dlouholetou tradici.

Polosyntetické látky jsou tedy látky získávané z přírodních surovin?

Ano, polosyntetické nebo také semisyntetické sloučeniny jsou vyráběny chemickou syntézou z látek přírodních. Jak už jsem zmínil, některé velmi složité sloučeniny umí příroda vyprodukovat lépe než člověk pomocí organické chemie. Někdy se tak z přírodního materiálu rovnou získá látka použitelná jako léčivo. Často se ale v laboratořích podaří obměnou struktury takové přírodní látky vyvinout sloučeniny mající výhodnější vlastnosti, ať už se jedná o vyšší účinnost, nebo o látku s nižší toxicitou. A zvláště u složitých struktur bývá obvyklé, že jsou takové sloučeniny vyráběny z nějaké v přírodě se vyskytující sloučeniny.

Fytofarmaka

V současné době nemá chemie příliš dobrou pověst a část pacientů preferuje přírodní produkty.

I když léčivům v západním světě dominují syntetická léčiva, zvláště pro léčbu mírných forem řady onemocnění existují i schválené léky přírodního původu. Označují se jako **fytofarmaka** a **tradiční přírodní léčiva**.

V řadě zemí tato léčiva přírodního původu představují podstatnou část užívaných léčiv. Poněkud paradoxní je, že v zemích, jako jsou Čína a Indie, kde se vyrábí největší množství syntetických účinných látek, stále

pro léčbu běžných onemocnění preferují užití tradičních přírodních léčiv. Například když jsem navštívil v Šanghaji lékárnou, minimálně osmdesát procent plochy zabíraly přírodní produkty a moderní syntetická léčiva představovala zbývajících dvacet procent.

Fytofarmaka a tradiční rostlinné přípravky patří mezi léčiva, jaký je ale mezi nimi rozdíl?

Fytofarmaka jsou jedním z typů léčivých přípravků, který ve svém složení obsahuje jako účinnou složku nejméně jednu rostlinnou



Sušené části rostlin používaných pro farmaceutické účely

látku nebo nejméně jeden rostlinný přípravek a neobsahuje žádnou synteticky získanou účinnou látku. Podobnou skupinou léčivých přípravků jsou pak tradiční rostlinné přípravky, které se od fytofarmak liší tím, že obsahují výtažky nebo součásti z několika různých rostlin. Podobně jako u ostatních léčiv musí být jak u fytofarmak, tak u tradičních léčivých přípravků při registraci na Státním ústavu pro kontrolu léčiv doloženo jejich složení a způsob jejich výroby.

Vzhledem k rozmanitosti složení fytofarmak a zvláště tradičních léčivých přípravků není u nich mnohdy známa konkrétní účinná látka zodpovědná za mechanismus účinku ani konkrétní receptor tento účinek

zprostředkovávající. Často jsou založeny na tradičních znalostech a zkušenostech, ne však nutně podložených moderními vědeckými důkazy. Na druhou stranu musí být u těchto léčiv dokladována jak účinnost, tak jejich neškodnost.

Kromě uvedených léčiv přírodního původu představují důležitou součást terapie různých onemocnění také našimi předky hojně používané různé čaje, extrakty nebo nálevy. I když v naší západní kultuře se jedná spíše o doplněk léčby, v některých zemích, například v Číně, je pro většinu obyvatel u běžných onemocnění taková tradiční léčba standardem. To jsme ale trochu odbočili mimo léčivé látky.



Potravní doplňky

Již z názvu plyne, že potravní doplňky mezi léčiva nepatří, jaký je tedy jejich status?

Občas se setkáváme s inzeráty na přírodní **potravní doplňky**, které tvrdí, že jejich účinek je dán celým komplexem účinných látek a že je to výhodnější než používat čistou, byť z přírodní suroviny izolovanou sloučeninu. U široké veřejnosti dochází často k nedorozumění v tom, že neodlišuje potravní doplňky od fytofarmak a tradičních rostlinných přípravků.

Zásadním rozdílem je to, že na rozdíl od potravních doplňků fytofarmaka i tradiční

rostlinné přípravky patří mezi léčivé přípravky a jako takové podléhají přísné kontrole a vztahuje se na ně již zmíněný zákon o léčivech. Ten jasně definuje, že léčivo musí mít léčebné či preventivní vlastnosti a musí ovlivňovat fyziologické funkce člověka. Pro uvedení léčiva na trh potřebuje jeho výrobce získat registraci od Státního ústavu pro kontrolu léčiv, k jejímuž udělení musí předložit rozsáhlou dokumentaci týkající se mimo jiné informací o přesném složení léčiva, o jeho výrobě, účinnosti a v neposlední řadě i informace o bezpečnosti preparátu podložené klinickými studiemi.

LEGISLATIVNÍ ASPEKTY

O ČEM BUDEME MLUVIT:

regulační orgány – kontrola léčiv – klinické studie – patentová ochrana – reklama – léky volně prodejné a na předpis – lékopisy



Regulační orgány

Dnes je oblast léčiv pravděpodobně jednou z nejvíce regulovaných činností. Bylo tomu tak vždy?

Dnes mají zásadní roli ve výzkumu, vývoji a výrobě léčiv **regulační orgány**. Je až šokující, jak jednoduše si nacházela cestu k pacientovi první syntetická léčiva. Hezkým příkladem může být již zmíněný Aspirin, tedy acetylsalicylová kyselina. Poté co byla firmou Bayer objevena, firma si ji patentovala a začala ji bez nutnosti jakéhokoli schvalování prodávat. Teprve postupem času se ukázala nutnost regulace řady činností spojených s léčivý.

Jak se k nutnosti regulace dospělo?

Oblast regulace léčiv byla zpočátku dosti roztržštěná a každý stát si ji organizoval po svém. Největším trhem s léčivý byl – a dosud

také je – trh v USA, který také udával směr a ten se později obvykle ujal i jinde. A tuto pozici zastává stále regulační agentura USA, v současné době pojmenovaná Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration, FDA*). Proto vývoj regulace léčiv budu ilustrovat právě na ní. Jak je zřejmé z názvu, FDA se zabývá také oblastí potravin, tady se ale omezím pouze na léčiva. V Evropské unii má stejnou roli v oblasti léčiv Evropská agentura pro léčivé přípravky (*European Medicines Agency, EMA*). Navíc mají jednotlivé státy svoje vlastní regulační authority, u nás je to Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Na úplném začátku snah o regulaci léčiv byl zákon z roku 1906 (*Pure Food and Drugs Act*), týkající se především regulace obchodu s potravinami a léčivý. Hlavním cílem této legislativy bylo zabránit obchodování



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Loga agentur zajišťujících regulaci léčiv

s nesprávně značenými, nebo dokonce falešnými produkty z obou kategorií. Důraz se kladl na správnost údajů o obsahu; zákon neřešil ani bezpečnost, ani účinnost léčiv.

Bezpečnost a účinnost léčiv nebylo nutné řešit?

Oba tyto aspekty byly již v té době považovány za problematické a nová zákonná úprava byla v americkém kongresu diskutována několik let. K přijetí potřebné změny zákonů přispěla až otrava takzvaným Elixir Sulfanilamidem. **Sulfanilamid** je nejjednodušší sulfonamid, který byl v té době ve formě tablet užíván hlavně k léčbě streptokokových infekcí. Pro léčbu dětských pacientů ale

lékaři požadovali lék v kapalně formě. Nízkou rozpustnost sulfanilamidu vyřešila jedna americká firma tím, že použila jako rozpouštědlo diethylenglykol, který je sice výborným rozpouštědlem, je ale značně toxický. Vzniklý elixír byl pak dochucen pro překrytí hořké chuti malinovou příchutí a stal se oblíbeným dětským lékem. Následkem toho došlo k více než stovce úmrtí, hlavně mezi dětmi.



Kontrola bezpečnosti a účinnosti léčiv

Výsledkem tedy bylo založení FDA a přísná kontrola léčiv?

Reakcí na tento případ byl v roce 1938 schválený komplexní zákon *The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C), který vyžadoval na svou dobu nebyvale přísný systém regulace zavádění nových léčiv z hlediska jejich bezpečnosti. Kupodivu se nezabýval otázkou účinnosti takto schvalovaných léčiv a ani bezpečnost nebyla řešena z hlediska výroby – po schválení neexistoval systém její kontroly. Opět muselo dojít k neštěstí, aby se začal řešit i tento aspekt. Tím neštěstím byl případ, kdy tablety antibakteriálního sulfonamidu **sulfathiazolu** byly v závodě jedné firmy v New Yorku znečištěny **fenobarbitalem**. Důsledkem otravy bylo téměř 300 mrtvých a doživotně poškozených pacientů, opět hlavně dětí. V některých případech tablety neobsahovaly téměř žádný sulfonamid a téměř 230 mg fenobarbitalu, jednalo se tedy spíše o záměnu než o typické znečištění. Důsledná kontrola FDA v závodě objevila řadu pochybení ve výrobě, ale také se ukázala neschopnost firmy zamezit prodeji již

distribuované šarže znečištěných tablet. Následkem byly na svou dobu drastické změny v kontrole výroby, které vyústily v zavedení systému správné výrobní praxe (SVP) (*Good Manufacturing Practice*, GMP).



A jak to bylo s průkazem účinnosti léčiv?

I přes značnou pozornost věnovanou v USA kontrole různých aspektů farmacie a farmaceutického průmyslu se až do roku 1961 žádný zákon nezabýval průkazem účinnosti nově zaváděných léčiv. Jediným částečně účinným opatřením v tomto směru byla zásada přijatá Americkou lékařskou asociací (*American Medical Association*, AMA), že v jejich časopisech inzerující firmy musejí údaje o účinnosti léčiv doložit příslušnými studiemi.



Původní balení Conterganu

To jsme ale přeskočili zřejmě pro regulaci léčiv nejzásadnější událost nazývanou **conterganová tragédie**. V roce 1957 uvedla německá firma Grünenthal lék Contergan s novou účinnou látkou **thalidomidem** jako léčivo s uklidňujícím účinkem doporučené mimo jiné i proti ranním nevolnostem v těhotenství a prodávané bez lékařského předpisu. Jak se později zjistilo, Contergan způsoboval významné vývojové vady novorozenců a po prokázání teratogenních účinků byl celosvětově zakázán. Bohužel mezitím došlo k narození 17 tisíc těžce poškozených dětí.



Jaké z toho byly vyvozeny důsledky?

Kromě dlouhotrvajících soudních sporů to vedlo celosvětově ke zpřísnění legislativy. V roce 1962 byl v USA schválen dodatek

k již zmíněnému zákonu FD&C, který poprvé požadoval po firmách v žádosti o schválení léčiva prokázat mnohem důkladněji nejen bezpečnost, ale také účinnost daného léčiva. Firmy měly povinnost před zahájením studií na lidských pacientech prokázat na preklinických výsledcích bezpečnost léčiva – teprve poté mohlo být považováno za vhodné ke klinickým studiím a bylo označeno jako léčivý přípravek pro výzkumné účely (*Investigational New Drug*, IND). Podobně teprve po prokázání účinnosti mohla firma podat žádost o schválení nového léčiva (*New Drug Application*, NDA). Účinnost musela být poprvé prokazována kontrolovanými **klinickými studiemi**, na které byly předepsány poměrně striktní požadavky. Nově musela mít taková studie předem schválený protokol a pacienti museli podepsat **informovaný souhlas**. V tomto dodatku byly také definovány jednotlivé fáze klinických studií, z nichž se postupně vyvinul systém známý nyní jako **fáze I, II, III**, a později přibyla ještě **fáze IV** jako označení pro postmarketingové sledování po schválení léčiva.