



V Bruselu dne 28.3.2014
COM(2014) 188 final

ZPRÁVA KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU A RADĚ

v souladu s článkem 25 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004

(Text s významem pro EHP)

ZPRÁVA KOMISE EVROPSKÉMU PARLAMENTU A RADĚ

v souladu s článkem 25 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004

(Text s významem pro EHP)

1. Úvod

Vědecký pokrok přinesl nový druh léčivých přípravků založených na genové terapii, somatobuněčné terapii nebo tkáňovém inženýrství. Za účelem vytvoření společného rámce pro registraci tzv. léčivých přípravků pro moderní terapii (dále jen „LPMT“) bylo v roce 2007 přijato nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii (dále jen „nařízení o LPMT“)¹.

Účelem nařízení o LPMT bylo zajistit vysoký stupeň ochrany lidského zdraví a volný pohyb LPMT v Evropské unii. Základním kamenem nařízení je povinnost získat před uvedením LPMT na trh registraci. Registraci lze udělit, pouze pokud je na základě vědeckého hodnocení profilu jakosti, účinnosti a bezpečnosti prokázáno, že přínosy přípravku převáží nad jeho riziky. Žádost o registraci musí být předložena Evropské agentuře pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“) a konečné rozhodnutí činí Komise. Tento postup zajišťuje, že hodnocení přípravků provede specializovaný orgán (Výbor pro moderní terapie) a registrace bude platná ve všech členských státech Evropské unie.

Nařízení o LPMT dává agentuře pravomoc udělovat vědecká doporučení, zda lze daný přípravek považovat za LPMT (dále jen „klasifikace“). Mimoto poskytlo nový nástroj, tzv. proces certifikace, vytvořený jako pobídka pro malé a střední podniky (dále jen „MSP“), které se podílely na počátečních fázích vývoje LPMT, neměly však dostatečné finanční prostředky na provedení klinických hodnocení. Zejména se očekávalo, že certifikace osvědčující soulad jakostních a preklinických aspektů vývoje přípravku s příslušnými regulatorními požadavky pomůže MSP přilákat kapitál a usnadní převod výzkumných činností na subjekty schopné uvést léčivé přípravky na trh.

Nařízení o LPMT je použitelné od 30. prosince 2008. Pro LPMT, které byly v době přijetí nařízení již uvedeny na trh EU, však bylo stanoveno přechodné období. Konkrétně genová terapie a somatobuněčná terapie musely splňovat požadavky plynoucí z nařízení do 30. prosince 2011 a pro přípravky tkáňového inženýrství byla lhůta pro splnění těchto požadavků stanovena na 30. prosinec 2012.

Prostřednictvím této zprávy, vypracované v souladu s článkem 25 nařízení o LPMT, Komise hodnotí situaci LPMT v Evropské unii a analyzuje dopad nařízení na moderní terapie. Zpráva zohledňuje výsledek veřejné konzultace týkající se uplatňování nařízení o LPMT, kterou uspořádaly útvary Komise (dále jen „veřejná konzultace“)².

¹ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii a o změně směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 324, 10.12.2007, s. 121).

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

2. VÝZKUM A VÝVOJ MODERNÍCH TERAPIÍ V EU: SOUČASNÁ SITUACE

V oblasti výzkumu moderních terapií v EU dochází k významnému pokroku. Konkrétně v období let 2004–2010 bylo do databáze EudraCT³ nahlášeno 250 různých LPMT.

Většinu výzkumu moderních terapií provádí malé společnosti a subjekty, které fungují na neziskovém základě. Téměř 70 % zadavatelů klinických hodnocení LPMT uvedených v databázi EudraCT jsou tudíž neziskové organizace nebo MSP, zatímco velké farmaceutické společnosti představují méně než 2 % všech zadavatelů. Stejně tak předkládají MSP většinu žádostí o vědecké posouzení adresovaných Výboru pro moderní terapie (viz oddíl 3.5).

Přenos výsledků výzkumných činností do léčivých přípravků dostupných pacientům je všeobecným problémem. Pouze malá část molekul zkoumaných jako možné léčivé přípravky nakonec získá registraci. Většina zkoumaných molekul se nedostane ani do fáze zkoušení na lidech, a to z celé řady důvodů (např. není potvrzena předpokládaná aktivita molekuly či mechanismus účinku nebo preklinické studie prokážou nepřijatelnost bezpečnostního profilu). Kromě toho se odhaduje, že registraci získá v průměru méně než čtvrtina molekul, které jsou testovány v klinických hodnoceních. Cesta od nalezení účinné látky k registraci léčivého přípravku může běžně trvat více než deset let.

Kvůli zvláštním charakteristickým rysům moderních terapií se subjekty vyvíjející LPMT potýkají s dalšími obtížemi. Například různorodost zdrojových materiálů ztěžuje prokazování homogennosti přípravku. Podobně malé velikosti šarží, které jsou obvykle dostupné, a jejich krátká doba použitelnosti (v rozmezí od několika hodin po několik dní) mohou znemožnit rozsáhlejší testování. Kromě toho nemusí být vždy proveditelné provádění randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení, například pokud podání přípravku vyžaduje chirurgický zákrok (tj. většina přípravků tkáňového inženýrství) nebo když není dostupná žádná alternativní léčba.

Mimoto vývoji LPMT dále brání skutečnost, že subjekty provádějící výzkum obvykle nemají dostatečné finanční prostředky a odborné znalosti v oblasti regulace, které by je úspěšně provedly postupy udělování registrace. Tato nejistota následně odrazuje investory od poskytování finančních prostředků.

3. PŘEHLED UPLATŇOVÁNÍ NAŘÍZENÍ O LPMT V OBDOBÍ OD 1. LEDNA 2009 DO 30. ČERVNA 2013

Nařízení o LPMT bylo důležitým krokem k ochraně pacientů před vědecky nepodloženou léčbou. Mimoto nařízení o LPMT vytvořilo společný rámec pro hodnocení moderních terapií v Evropské unii.

Stále se nacházíme v počátcích vývoje moderních terapií, přičemž pouze čtyřem LPMT byla udělena registraci. Mnohem větší aktivita Výboru pro moderní terapie v oblasti vědeckého poradenství a klasifikace spolu s vysokým počtem klinických hodnocení zahrnujících LPMT jsou nicméně signálem dynamicky se rozvíjejícího odvětví výzkumu.

³ Databáze všech klinických hodnocení, které byly v EU zahájeny po 1. květnu 2004.

3.1. Specializovaný subjekt a upravený regulační rámec

Hlavním milníkem v provádění nařízení o LPMT bylo založení Výboru pro moderní terapie, jak stanovuje článek 20 nařízení. Tento výbor sdružuje jedny z nejlepších odborníků v Evropské unii na hodnocení jakosti, bezpečnosti a účinnosti LPMT. Jeho první zasedání se konalo v lednu 2009. V listopadu 2010 byla navíc vytvořena skupina pro spolupráci mezi Výborem pro moderní terapie a oznámenými subjekty pro oblast zdravotnických prostředků jakožto poradní skupina Výboru pro moderní terapie pro kombinované LPMT⁴.

Nařízením o LPMT byla Komise zmocněna schvalovat zvláštní požadavky týkající se obsahu žádostí o udělení registrace, správné výrobní praxe, správné klinické praxe a sledovatelnosti LPMT. Změnou části IV přílohy směrnice 2001/83/ES přijatou dne 14. září 2009 došlo k úpravě některých požadavků, co se týče obsahu žádostí o udělení registrace LPMT⁵. Dále od 31. ledna 2013 platí revidované pokyny pro správnou výrobní praxi obsahující zvláštní úpravy pro LPMT⁶. Stále se však čeká na schválení zvláštních požadavků týkajících se správné klinické praxe a sledovatelnosti, jelikož bylo pro lepší porozumění druhu požadovaných úprav považováno za nutné získat další zkušenosti⁷.

Zvláštní ustanovení, jimiž se řídí proces certifikace, byla přijata nařízením Komise (ES) č. 668/2009 ze dne 24. července 2009⁸.

3.2. Registrace

Do 30. června 2013 bylo agentuře předloženo deset žádostí o udělení registrace LPMT. Pět z nich se týkalo přípravků, které již byly uvedeny na trh EU.

Z těchto deseti žádostí o udělení registrace čtyři úspěšně dokončily potřebný postup a Komise jim udělila registraci. Jedná se o tyto přípravky:

- **ChondroCelect**, přípravek tkáňového inženýrství používaný u dospělých k opravě poškození kolenní chrupavky způsobeného jednotlivou lézí chrupavky femorálního kondylu kolene⁹,
- **Glybera**, léčivý přípravek pro genovou terapii, který je indikován u dospělých pacientů s diagnózou familiárního deficitu lipoproteinové lipázy (LPLD) a s výskytem závažné pankreatitidy nebo mnohočetných epizod pankreatitidy navzdory omezení příjmu tuků v potravě¹⁰,
- **MACI**, kombinovaný LPMT indikovaný k reparaci symptomatických hlubokých defektů chrupavky kolene (stupeň III a IV na modifikované

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Směrnice Komise 2009/120/ES, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii (Úř. věst. L 242, 15.9.2009, s. 3).

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf

⁷ Některá doporučení týkající se správné klinické praxe pro LPMT však zveřejnily útvary Komise (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf).

⁸ Nařízení Komise (ES) č. 668/2009, kterým se provádí nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007, pokud jde o hodnocení a certifikaci údajů o jakosti a neklinických údajů týkajících se léčivých přípravků pro moderní terapii vyvíjených mikropodniky a malými a středními podniky (Úř. věst. L 194, 25.7.2009, s. 7).

⁹ Registrace udělená na základě rozhodnutí Komise K(2009) 7726 ze dne 5. října 2009.

¹⁰ Registrace udělená na základě rozhodnutí Komise K(2012) 7708 ze dne 25. října 2012.

Outerbridgově stupnici) o rozměru 3–20 cm² u dospělých pacientů se zralým skeletem¹¹,

- **Provenge**, léčivý přípravek autologní somatické buněčné terapie indikovaný k léčbě asymptomatického nebo minimálně symptomatického kastročně rezistentního metastazujícího karcinomu prostaty (bez viscerálních metastáz) u dospělých mužů, u nichž zatím není klinicky indikována chemoterapie¹².

Naproti tomu čtyři žádosti o udělení registrace byly neúspěšné. Jedna z těchto žádostí se vztahovala na přípravek, který již byl uveden na trh před tím, než nařízení o LPMT vstoupilo v platnost.

Ke dni 30. června 2013 procházely dvě žádosti o udělení registrace hodnocením Výboru pro moderní terapie.

3.3. Klasifikace

Do 30. června 2013 obdržel Výbor pro moderní terapie 87 žádostí a vydal 81 doporučení ohledně klasifikace¹³. Téměř polovina všech došlých žádostí pocházela od MSP a dalších 15 % žádostí z neziskového sektoru. Žádosti o klasifikaci předložené velkými farmaceutickými společnostmi představovaly přibližně 5 % z celkového počtu všech žádostí.

3.4. Certifikace

Do 30. června 2013 byly agentuře předloženy pouze tři žádosti o certifikaci. Dvě z nich se týkaly výhradně údajů o jakosti a třetí žádost se vztahovala na údaje o jakosti a neklinické údaje. Výbor pro moderní terapie udělil certifikaci ve všech třech případech.

3.5. Vědecké poradenství

Do 30. června 2013 poskytla agentura vědecké poradenství v 93 případech týkajících se LPMT; poradenství se vztahovalo na 65 různých přípravků. Více než 60 % žádostí o vědecké poradenství předložily MSP a dalších 6 % akademická obec. Žádosti od velkých farmaceutických společností představovaly méně než 10 % všech žádostí.

Je navíc známo, že sedm z deseti žadatelů o udělení registrace nejprve požádalo o poskytnutí vědeckého poradenství.

4. ANALÝZA

Přínos nařízení o LPMT pro veřejné zdraví by mohl být poměřován dvěma parametry: 1) mírou, do jaké se nové LPMT staly dostupnými v EU, a 2) mírou, do jaké jsou schválené LPMT účinné a bezpečné.

Ačkoli nic nenasvědčuje tomu, že by požadavky stanovené nařízením o LPMT nebyly dostatečně důkladné pro zajištění náležitého profilu jakosti, účinnosti a bezpečnosti schválených přípravků, je třeba je zvážit, zda nedochází k oslabování vysokého stupně ochrany veřejného zdraví, jehož dosažení bylo cílem nařízení, uváděním přípravků vykazujících charakteristiky LPMT na trh mimo rámec nařízení

¹¹ Registrace udělená na základě rozhodnutí Komise K(2013) 4190 ze dne 27. června 2013.

¹² Registrace udělená na základě rozhodnutí Komise K(2013) 5841 ze dne 6. září 2013.

¹³ Pro zbývajících šest žádostí nebyl proces certifikace dosud dokončen.

o LPMT (např. podle regulačního rámce platného pro tkáně a buňky, zdravotnické prostředky aj.).

Navíc je třeba zvážit, zda existuje prostor pro usnadnění dostupnosti většího množství LPMT pacientům.

4.1. Dopad LPMT na dostupnost stávajících LPMT

4.1.1 Moderní terapie dostupné v EU před zavedením nařízení o LPMT

Bylo složité získat přesné číselné údaje o počtu léčivých přípravků pro moderní terapii, které byly na trhu EU před tím, než vstoupilo v platnost nařízení o LPMT. Částečně to lze vysvětlit potížemi spojenými se samotným uplatňováním definice „LPMT“ (viz oddíl 4.3).

Členské státy nahlásily 31 LPMT legálně prodávaných na trhu EU před vstupem nařízení o LPMT v platnost¹⁴. Na toto číslo je třeba pohlížet s obezřetností, jelikož na jedné straně mohlo jeden přípravek nahlásit více členských států a na straně druhé ne všechny členské státy musely tuto informaci uvést. Ani u členských států, které tyto informace poskytly, nelze vyloučit, že nahlášené číselné údaje jsou neúplné, jelikož některé přípravky mohly být uvedeny na trh jako tkáňové/buněčné přípravky či zdravotnické prostředky, ačkoli by mohly spadat do definice LPMT.

Je třeba poznamenat, že řada členských států uvedla, že před vstupem nařízení o LPMT v platnost nebyly na jejich území dostupné žádné LPMT, což bylo častějším případem v menších členských státech.

4.1.2 Moderní terapie po vstupu nařízení o LPMT v platnost

Nízký počet žádostí o udělení registrace obdržených agenturou (viz oddíl 3.2) ukazuje, že významný počet subjektů vyvíjejících LPMT, které byly uvedeny na trh před vstupem nařízení o LPMT v platnost, nepožádal o udělení registrace.

Podle údajů poskytnutých členskými státy bylo do dubna 2012 uděleno přibližně 60 výjimek z povinnosti získat registraci před uvedením moderních terapií na trh¹⁵. Výjimky byly uděleny na základě čl. 3 odst. 7 směrnice 2001/83/ES (tzv. „nemocniční výjimka“) a dalších ustanovení směrnice, zejména článku 5¹⁶.

Z toho vyplývá, že dopady vstupu v platnost nařízení o LPMT na dostupnost dříve dostupných způsobů léčby je obtížné prokázat v praxi.

Na jedné straně se nadále používá významný počet stávajících LPMT bez registrace na základě výjimek udělených členskými státy („nemocniční výjimka“ a podobně).

Na straně druhé většina LPMT, které členské státy nahlásily jako přípravky uvedené na jejich trh před vstupem v platnost nařízení o LPMT, byly přípravky obsahující chondrocyty (16 z 31). Jelikož registrace udělená podle nařízení o LPMT platí ve všech členských státech, a s ohledem na skutečnost, že ve dvou případech byla registrace udělena přípravkům obsahujícím chondrocyty, mohlo uplatňování nařízení o LPMT skutečně vést k většímu pokrytí území EU těmito přípravky.

¹⁴ Sdílené údaje z průzkumů provedených agenturou EMA v letech 2007 a 2009.

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

¹⁶ Ustanovení čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83/ES uvádí, že členský stát může v případě zvláštní potřeby vyjmout z působnosti směrnice léčivé přípravky dodané na vyžádání učiněné v dobré víře, zhotovené v souladu se zadáním ošetřujícího lékaře a určené pro použití jeho vlastními pacienty na přímou osobní odpovědnost tohoto lékaře.

4.2. Nemocniční výjimka

Nařízení o LPMT dává členským státům pravomoc povolovat používání LPMT vyrobených na objednávku nestandardním způsobem bez registrace za předpokladu, že je přípravek používán pro konkrétní pacienty v nemocnici a na odbornou odpovědnost lékaře¹⁷. Tzv. nemocniční výjimka vyžaduje uplatňování stejných vnitrostátních předpisů týkajících se jakosti, sledovatelnosti a farmakovigilance jako na schválené léčivé přípravky.

Nemocniční výjimka umožňuje pacientům obdržet LPMT za kontrolovaných podmínek v případech, kdy není dostupný žádný schválený léčivý přípravek. Kromě toho usnadňuje výzkum a vývoj moderních terapií prováděné neziskovými organizacemi (jako je akademická obec a nemocnice) a může být cenným nástrojem pro získávání informací před požádáním o registraci.

Zkušenosti nabyté od vstupu nařízení v platnost nicméně ukazují na existenci rizika, že příliš rozsáhlé používání nemocniční výjimky může odrazovat od předkládání žádostí o registraci. LPMT s registrací mají vyšší náklady na vývoj a udržovací činnost než LPMT, které jsou dostupné na základě nemocniční výjimky, jelikož na registraci se vážou přísnější požadavky na poskytování údajů a povinnosti po uvedení na trh. Subjekty zabývající se vývojem těchto přípravků, které požádají o registraci, jsou proto v konkurenční nevýhodě oproti těm, které uvádějí své přípravky na trh na základě nemocniční výjimky.

Pokud by se nemocniční výjimka stala běžným způsobem, jak na trh uvádět moderní terapie, mělo by to ničující důsledky pro veřejné zdraví. Zprvce klinická hodnocení zůstávají hlavním prostředkem, jak získat spolehlivé informace o profilu účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku, a systematické podávání komplexních léčivých přípravků, u nichž nebyla provedena odpovídající klinická hodnocení, by mohlo pacienty vystavit riziku. Zadruhé by byl vážně oslaben sběr údajů o účinnosti a bezpečnosti léčby, neboť každé zdravotnické zařízení by generovalo informace pouze o malém počtu pacientů a nedocházelo by k předávání informací orgánům jiného členského státu, kde může být stejný typ přípravku na základě nemocniční výjimky rovněž používán. Navíc by léčba nebyla dostupná všem pacientům v EU.

Je proto nezbytné nalézt rovnováhu mezi potřebou zajistit, aby LPMT byly dostupné pacientům pouze na základě náležitého prokázání jejich jakosti, účinnosti a bezpečnosti, a potřebou usnadnit včasný přístup k novým způsobům léčby u dosud neřešitelných zdravotních problémů.

Za znepokojivou byla při veřejné konzultaci označena rovněž chybějící harmonizace, pokud jde o podmínky stanovené členskými státy pro uplatňování výjimky. Způsob používání této výjimky se napříč členskými státy liší částečně kvůli různým přístupům k významu pojmu „nestandardně“. Například zatímco v některých členských státech, kde je maximální počet pacientů pevně stanoven, je pojem „nestandardně“ vykládán velmi úzce, v jiných omezení neexistují a výjimka se uplatňuje případ od případu.

Ujasnění podmínek, za nichž je nemocniční výjimka možná, a souvisejících požadavků by přispělo ke zlepšení fungování vnitřního trhu moderních terapií. V této souvislosti by měly být odpovídajícím způsobem posouzeny výsledky předkládané zdravotnickými zařízeními, zejména výsledky negativní, aby pacienti nebyli zbytečně vystavováni nebezpečné či neúčinné léčbě.

¹⁷

Ustanovení čl. 28 odst. 2 nařízení o LPMT, kterým se mění článek 3 směrnice 2001/83.

Mezi další otázky, kterým by prospělo podrobnější vyjasnění, patří:

- role dalších ustanovení směrnice 2001/83/ES o odchylce (zejména čl. 5 odst. 1 této směrnice), než je nemocniční výjimka, v souvislosti s LPMT, a

- role údajů získaných díky používání přípravku na základě nemocniční výjimky ve vztahu k žádosti o udělení registrace.

4.3. Oblast působnosti nařízení a klasifikace LPMT

4.3.1. Oblast působnosti nařízení o LPMT

Za LPMT jsou považovány tři druhy léčivých přípravků: přípravky pro genovou terapii, přípravky pro somatobuněčnou terapii a přípravky tkáňového inženýrství. Hodnocení, zda přípravek spadá do některé z těchto kategorií, může zahrnovat komplexní vědecké posudky. Zejména může být složité najít odpověď na otázku, zda má být manipulace s živým materiálem považována za zásadní. Problémy mohou nastat rovněž u otázky, zda mají buňky či tkáně plnit tutéž funkci u dárce i u příjemce (např. kostní dřeň).

Zkušenosti s uplatňováním definic různých kategorií LPMT ze strany Výboru pro moderní terapie ukazují, že některé aspekty definice by mohly být dále vyjasněny, aby právní definice lépe odpovídaly základní vědecké realitě.

Kromě toho je v moderních terapiích coby oblasti, ve které dochází k rychlému vědeckému pokroku, zapotřebí definice přípravků pro genovou terapii a somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství neustále revidovat. Objevují se nové inovativní přípravky, které nejsou jasně podchyceny stávajícími ustanoveními. Například vývoj zdravotnických prostředků, které umožňují sběr buněk či tkání, jejich zpracování v uzavřeném prostředí a zpětné zavedení dárce v rámci téže procedury, vzbuzuje otázky, jak by tato léčba měla být regulována (zejména v případě nehomologního použití).

4.3.2. Klasifikace

Rostoucí počet inovativních biologických přípravků vykazuje charakteristické rysy, na jejichž základě by mohly spadat do různých regulačních režimů (např. léčivé přípravky, zdravotnické prostředky, kosmetické přípravky nebo tkáně a buňky). Jednoznačný výklad režimu vztahujícího se na nové přípravky je zásadní pro dosažení odpovídajícího stupně ochrany veřejného zdraví. Výzkumné subjekty navíc musí jednoznačně rozumět regulačnímu rámci, který bude uplatňován na jejich přípravky, aby mohly proces vývoje uzpůsobit příslušným požadavkům.

Byly nicméně zaznamenány případy, kdy příslušné orgány členských států došly k rozdílným závěrům ohledně toho, zda přípravek považovat za LPMT či nikoli. Rozdíly v klasifikaci LPMT, které v rámci EU existují, byly označeny za znepokojivé rovněž při veřejné konzultaci uspořádané útvary Komise při přípravě této zprávy.

Možnost, že by se na stejný přípravek mohly v rámci EU vztahovat různé požadavky, znamená, že stupeň ochrany veřejného zdraví by se lišil podle místa bydliště pacienta. Skutečnost, že tentýž přípravek může být uváděn na trh na základě odlišných regulačních režimů, je nejen nežádoucí z hlediska veřejného zdraví, ale rovněž oslabuje pobídky k vývoji LPMT. Nejistota ohledně tržního potenciálu přípravku v první řadě odrazuje investice. Zadruhé, rozdílná klasifikace stejného přípravku narušuje hospodářskou soutěž mezi subjekty zabývajících se vývojem

LPMT. A za poslední, uplatňování různých regulačních požadavků v rámci EU brání volnému pohybu těchto přípravků.

Nařízení o LPMT ukládá agentuře povinnost poskytovat vědecká doporučení týkající se klasifikací v oblasti moderní terapie. Poradenství je poskytováno bezplatně a není závazné.

Klasifikační mechanismus stanovený nařízením LPMT ukázal dvě silné stránky. První z nich je, že centralizované hodnocení zajišťuje jednotné hledisko pro celou EU a poskytuje jistotu. Druhou je skutečnost, že služba je poskytována bezplatně, což podněcuje malé společnosti k využívání tohoto mechanismu (viz oddíl 3.3). Podle názoru Komise se jedná o pozitivní výsledek, jelikož může pomoci zajistit, aby byl proces vývoje těchto přípravků od počátku veden způsobem, který maximalizuje možnost získat registraci.

Stávající klasifikační mechanismus však vykazuje také slabé stránky. Zprv, závěr Výboru pro moderní terapie ohledně označení přípravku za LPMT nemusí vývojový subjekt vzít v potaz a může se rozhodnout uvést přípravek na trh bez poskytnutí údajů o účinnosti a bezpečnosti nebo bez splnění požadavků na jakost a farmakovigilanci, které jsou pro léčivé přípravky příznačné. Dalším omezením stávajícího systému je skutečnost, že příslušné orgány členských států nemají možnost vyžádat si stanovisko Výboru pro moderní terapie, jsou-li postaveny před otázkou, zda by měl být daný přípravek považován za LPMT.

4.4. Požadavky na udělení registrace LPMT

4.4.1. Obecné poznámky

Nařízení o LPMT vychází z postupů, koncepcí a požadavků stanovených pro chemické léčivé přípravky. LPMT však mají velmi odlišné charakteristiky. Navíc na rozdíl od chemických léčivých přípravků je výzkum v oblasti moderních terapií veden převážně akademickou obcí, neziskovými organizacemi a MSP, které mají pouze omezené finanční zdroje a často nedokážou splnit požadavky regulačního systému, který se na léčivé přípravky vztahuje.

Směrnice Komise 2009/120/ES stanoví upravené požadavky, pokud jde o informace, které musí žadatelé poskytnout při předkládání žádosti o udělení registrace LPMT. Počítá také s možností stanovovat úroveň jakosti a neklinické i klinické údaje na základě analýzy rizik.

Veřejná konzultace však ukazuje, že podle všeobecného vnímání by měla být uplatňována větší pružnost, zejména v oblasti jakosti, a to s cílem zajistit, aby požadavky vztahující se na žádosti o udělení registrace náležitě zohledňovaly vědecký pokrok a zvláštní charakteristiky LPMT. Tento názor sdíleli účastníci veřejné konzultace zastupující průmysl, pacienty, nemocnice, akademickou obec i neziskové organizace.

Vedle možných konkrétních úprav požadavků týkajících se údajů o jakosti nebo účinnosti/bezpečnosti bylo navrženo, aby byly za účelem „nastartování“ používání moderních terapií prozkoumány alternativní přístupy ke snížení regulačních nákladů. Několik účastníků veřejné konzultace navrholo, aby se registrace udělovala na základě omezeného množství údajů pro použití za omezených podmínek, zejména v případech zatím neřešitelných zdravotních problémů. Získané údaje o použití za omezených podmínek by bylo možné následně využít k rozšíření registrace tak, že by se z ní stala standardní registrace.

4.4.2. *Autologní LPMT*

V případě autologních přípravků jsou buňky/tkáně získány od pacienta, následně jsou ošetřeny či rozšířeny a v konečné fázi zavedeny zpět stejnému pacientovi. Počáteční materiál (tj. buňky/tkáně) je u každého pacienta odlišný a v důsledku toho má výrobní proces těchto přípravků oproti jiným léčivým přípravkům zvláštní rysy.

Všechny autologní přípravky však při své výrobě nenarážejí na tytéž problémy. V tomto ohledu je vhodné rozlišovat dva různé postupy. Na jedné straně existují autologní přípravky, u kterých se buňky/tkáně pacienta předávají farmaceutické společnosti a konečný léčivý přípravek je dodán zpět do nemocnice, kde je implantován či nitrožilně podán stejnému pacientovi. Příkladem takovýchto autologních LPMT jsou ChondroCelect, MACI a Provenge, které získaly centralizovanou registraci. Na druhé straně existují případy, kdy se buňky/tkáně pacienta před jejich zpětným zavedením stejnému pacientovi zpracovávají v nemocnici (např. prostřednictvím zdravotnických prostředků vyvinutých pro oddělování a zpracovávání buněk).

Při veřejné konzultaci někteří účastníci uvedli, že na autologní LPMT by se neměly vztahovat právní předpisy pro léčivé přípravky. Ačkoli by tento přístup snížil náklady na vývoj spojený s používáním těchto přípravků, Komise je toho názoru, že nutnost zajistit odpovídající stupeň ochrany veřejného zdraví by měla převážet nad ekonomickými úvahami.

Uplatňování stejných právních předpisů na tyto přípravky jako na léčivé přípravky zajišťuje, že poměr jejich rizik a přínosů označí za pozitivní nezávislý a vysoce specializovaný subjekt, že pacienti budou po lékařském zákroku sledováni a že se zdravotnický personál bude moci seznámit s trvalými účinky léčby (co se týče nejen bezpečnosti, ale také účinnosti).

Je však důležité, aby požadavky vztahující se na autologní přípravky byly úměrné a uzpůsobené jejich zvláštním charakteristickým rysům. Vyžadovat, aby autologní přípravky, které jsou před podáním pacientovi vyráběny v nemocnici, procházely stejnou kontrolou jakosti a splňovaly tytéž požadavky na výrobu jako standardizované chemické léčivé přípravky, by bránilo vývoji těchto způsobů léčby v praxi, jelikož by pro každou jednotlivou léčbu byl vyžadován certifikát osvědčující propuštění šarže a pro každou nemocnici by byla nutná samostatná výrobní licence.

4.4.3. *Kombinované LPMT*

Kombinovaným LPMT je takový LPMT, který obsahuje životaschopné buňky či tkáně a zahrnuje jeden či více zdravotnických prostředků jako nedílnou součást přípravku. LPMT obsahující takovýto prostředek, avšak bez životaschopných buněk či tkání, je také kombinovaným LPMT, pokud působení buněk/tkání na lidské tělo předchází působení tohoto prostředku.

Podle stávajících pravidel provádí konečné vědecké hodnocení kombinovaného LPMT Výbor pro moderní technologie. Co se však týče zdravotnického prostředku, musí se agentura spoléhat na hodnocení oznámených subjektů (je-li dostupné). Pokud oznámené subjekty hodnocení neposkytnou, musí se agentura v zásadě obrátit na některý z nich za účelem konzultace, pokud to Výbor pro moderní terapie neoznačí za zbytečné.

Veřejná konzultace ukázala, že samostatné hodnocení zdravotnického prostředku a léčivého přípravku je obecně považováno za nadbytečnou zátěž tehdy, kdy zdravotnický prostředek není prodáván samostatně. Proto získala silnou podporu

zásada jediného hodnocení (prováděného Výborem pro moderní terapie) v případě LPMT, u kterých je zdravotnický prostředek nedílnou součástí přípravku (tj. všech kombinovaných LPMT). Kromě toho veřejná konzultace ukázala, že účastníci mají potíže porozumět v praxi interakci mezi agenturou a oznámenými subjekty.

Bylo rovněž zjištěno riziko, že současný rámec podněcuje subjekty zabývající se vývojem k používání zdravotnických prostředků, které již získaly licenci (i pokud se jejich použití liší od zamýšleného použití v kombinovaném LPMT) namísto toho, aby vyvíjely nové, lépe zacílené zdravotnické prostředky. Tento přístup může být podporován dojemem, že výběr zdravotnického prostředku s označením CE usnadní regulační postup.

4.5. Postup udělování registrace

Nařízení o LPMT požaduje, aby žádosti o udělení registrace pro moderní terapie byly předkládány agentuře. Na jejich vědeckém hodnocení se podílí až pět výborů. Konkrétně:

- i) Výbor pro moderní terapie hodnotí žádost o udělení registrace a předkládá své stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky;
- ii) Výbor pro humánní léčivé přípravky přijímá stanoviska, která předává Komisi;
- iii) Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv poskytuje Výboru pro humánní léčivé přípravky doporučení v záležitostech farmakovigilance;
- iv) Pediatrický výbor se zabývá aspekty souvisejícími s povinnostmi danými nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006¹⁸; a
- v) Výbor pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění poskytuje Komisi vědecká stanoviska týkající se aspektů spojených s uplatňováním pobídek k vývoji léčivých přípravků pro vzácná onemocnění (tento výbor je do postupu hodnocení zapojen pouze tehdy, pokud žadatel požaduje udělení statusu léčivého přípravku pro vzácná onemocnění).

Stávající postup udělování registrace se ukázal být složitým pro řízení v praxi a náročným pro potenciální žadatele, kteří jsou obvykle subjekty bez dostatečných zkušeností v oblasti centralizovaného postupu udělování registrace. V tomto ohledu veřejná konzultace ukázala, že postup vyhodnocování LPMT agenturou je vnímán jako příliš těžkopádný, zejména pro MSP a neziskové organizace.

Celkově vzato zkušenosti získané od vstupu nařízení o LPMT v platnost ukazují, že existuje prostor pro zefektivnění postupu hodnocení LPMT. Zjednodušení tohoto postupu by nejenže mělo být přínosem pro případné žadatele, ale rovněž by mělo zajistit, že hodnocení těchto komplexních přípravků bude důkladné a že bude jasně vymezena odpovědnost v rámci agentury.

4.6. Certifikace

Certifikace jakosti a neklinických údajů udělovaná agenturou byla novým nástrojem, který měl pomoci MSP přilákat investice / získat příjmy na vývoj LPMT. Obdobně

¹⁸ Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004 (Úř. věst. L 378, 27.12.2006, s. 1).

jako u slev uplatňovaných v případě vědeckého poradenství snížila agentura o 90 % poplatků za žádosti o udělení certifikace předložené MSP¹⁹.

Velmi nízký počet předložených žádostí o udělení certifikace je nicméně neuspokojivým výsledkem. Slabé využívání procesu certifikace lze zčásti vysvětlit vyloučením nekomerčních subjektů ze systému certifikace. Rozšíření kategorie žadatelů, kteří by mohli žádat o udělení certifikace, by tak mohlo pomoci význam tohoto nástroje zvýšit.

Kromě toho výsledek veřejné konzultace a šetření uskutečněného agenturou EMA²⁰ naznačují, že hodnota certifikace by mohla vzrůst, pokud by došlo k určitým změnám, jako je vyjasnění souvislosti mezi certifikací a postupem udělování registrace nebo rozšíření systému certifikace tak, aby pokrýval i další části dokumentace (tj. klinické aspekty).

4.7. Vědecké poradenství

Včasné navázání kontaktů mezi subjekty vyvíjejícími LPMT a příslušnými orgány je důležité proto, aby činnosti spojené s vývojem byly plánovány co možná nejlepším způsobem a pravděpodobnost získat registraci tak byla co největší. Pro subjekty zabývající se vývojem, jež nejsou s postupy udělování registrace dostatečně obeznámeny, je mimořádně důležité porozumět požadavkům, které jsou nezbytné pro prokázání účinnosti a bezpečnosti přípravku, již v počáteční fázi vývoje.

Jako pobídka pro subjekty vyvíjející LPMT, aby o vývoji svých přípravků diskutovaly s agenturou, byla nařízením o LPMT poskytnuta výrazná sleva z poplatku za žádost o vědecké poradenství. Sleva činí až 90 % v případě MSP.

Velký počet žádostí o vědecké poradenství, které agentura obdržela v období, jímž se tato zpráva zabývá, představuje pozitivní vývoj, jenž může přispět k úspěšnému přenesení výsledků výzkumu do léčivých přípravků. Obzvláště důležitá je skutečnost, že většina žádostí o vědecké poradenství pochází od MSP (viz oddíl 3.5). Významná sleva poskytovaná MSP se tak ukázala být účinnou.

Naproti tomu vyloučení některých neziskových organizací z pobídek spočívajících ve slevě z poplatků se při veřejné konzultaci ukázalo být nedostatkem. Nízké procento žádostí o vědecké poradenství pocházející z akademické obce (6 %) naznačuje, že snížení poplatku obdobné jako v případě malých a středních podniků by mohlo podnítit výzkumné subjekty působící v akademické sféře (či jiném neziskovém prostředí), aby se na agenturu obracely s žádostmi o vědecké posouzení.

4.8. Pobídky spočívající ve slevě z poplatku za žádost o udělení registrace a související s povinnostmi plynoucí z udělení registrace

Poplatky spojené s předložením žádosti o udělení registrace a činnostmi v návaznosti na udělení registrace (během prvního roku po udělení registrace) byly pro MSP a nemocnice sníženy o 50 %, pokud se daný LPMT týkal veřejného zdraví. Snížení poplatku však byla časově omezená a nejsou již uplatňována.

O dopadu těchto pobídek je obtížné činit obecné závěry, jelikož v době jejich platnosti byly uděleny pouze dvě registrace. Obecně však mohou být náklady související s činnostmi v návaznosti na udělení registrace velmi významné, zejména pokud je těchto povinností mnoho. Tyto náklady mohou být pro malé společnosti

¹⁹

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

²⁰

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

neúnosné, zejména do doby, než dotyčný léčivý přípravek začne přinášet zisk (tj. až do dohody vnitrostátních orgánů odpovědných za postupy proplácení nákladů).

5. ZÁVĚRY

Moderní terapie mají potenciál přinášet pacientům významný prospěch. Stále však v této oblasti existuje mnoho neznámých, a proto je důležité zavést odpovídající dohled, který by bránil zničujícím důsledkům pro veřejné zdraví.

Nařízení o LPMT chrání pacienty tím, že požaduje, aby před tím, než se léčivý přípravek dostane k pacientům, provedli nejlepší odborníci v EU nezávislý přezkum LPMT na základě přísných norem pro jakost, účinnost a bezpečnost.

Příliš zatěžující požadavky by však mohly mít pro veřejné zdraví škodlivé důsledky, jelikož by mohly bránit zavedení ověřených způsobů léčby dosud neřešitelných zdravotních problémů. Regulace v této oblasti by mohla přispět k vytvoření podmínek usnadňujících vznik nových léčivých přípravků a současně k zajištění vysokého stupně ochrany veřejného zdraví. Stejně tak je důležité, aby se regulační rámec přizpůsoboval rychlému vědeckému pokroku.

Na základě zkušeností získaných od vstupu nařízení o LPMT v platnost byly určeny možnosti, jak přenášet výsledky výzkumu do LPMT dostupných pacientům v celé EU při současném zachování vysokého stupně ochrany veřejného zdraví. Patří mezi ně:

- vyjasnění oblasti působnosti nařízení o LPMT upřesněním stávajících definic LPMT a jejich promítnutím do příslušného regulačního rámce pro nové inovativní přípravky, na řadu z nichž se stávající ustanovení nevztahovala,
- zvážení opatření s cílem předcházet rozdílům v klasifikaci LPMT v EU,
- vyjasnění podmínek pro předkládání žádostí o nemocniční výjimku, stejně jako role údajů v nich uvedených v souvislosti s postupy udělování registrace,
- revize požadavků pro udělování registrace LPMT s cílem zajistit, aby platné požadavky byly úměrné a náležitě uzpůsobené jejich zvláštním charakteristickým rysům, zejména pokud jde o autologní přípravky,
- zefektivnění postupů udělování registrace,
- rozšíření procesu certifikace a vyjasnění souvislosti mezi certifikací a postupem udělování registrace,
- vytvoření příznivějšího prostředí pro subjekty vyvíjející LPMT, jež působí v rámci akademické obce či neziskového sektoru, včetně podpory včasného navazování kontaktů s příslušnými orgány snížením poplatku za vědecké poradenství a rozšířením systému certifikace na tyto subjekty, a
- zvážení možných pobídek spočívajících ve snížení poplatků za účelem omezení finančního dopadu povinností v návaznosti na udělení registrace.