



EURÓPSKA
KOMISIA

V Bruseli 28. 3. 2014
COM(2014) 188 final

SPRÁVA KOMISIE EURÓPSKEMU PARLAMENTU A RADE

**v súlade s článkom 25 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1349/2007 o
liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a
nariadenie (ES) č. 726/2004**

(Text s významom pre EHP)

SPRÁVA KOMISIE EURÓPSKEMU PARLAMENTU A RADE

v súlade s článkom 25 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1349/2007 o liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004

(Text s významom pre EHP)

1. Úvod

Vedecký pokrok priniesol nový typ liekov založených na génovej terapii, somatickej bunkovej terapii a tkanivovom inžinierstve. Na ustanovenie spoločného rámca na uvádzanie tzv. liekov na inovatívnu liečbu na trh bolo v roku 2007 prijaté nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o liekoch na inovatívnu liečbu (ďalej len „nariadenie ATMP“)¹.

Cieľom nariadenia ATMP je zabezpečiť vysokú úroveň ochrany ľudského zdravia, ako aj voľný pohyb liekov na inovatívnu liečbu v EÚ. Základom tohto nariadenia je, že povolenie na uvedenie na trh sa musí získať ešte pred uvedením liekov na inovatívnu liečbu na trh. Naopak, povolenie na uvedenie na trh sa môže poskytnúť iba vtedy, ak sa po uskutočnení vedeckého hodnotenia kvality, účinnosti a bezpečnosti preukáže, že výhody prevažujú nad rizikami. Žiadosť o povolenie na uvedenie na trh sa musí predložiť Európskej agentúre pre lieky (ďalej len „agentúra“) a konečné rozhodnutie prijme Komisia. Týmto postupom sa zabezpečuje, že tieto výrobky posudzuje špecializovaný orgán (Výbor pre inovatívnu liečbu, ďalej len „CAT“) a že povolenie na uvedenie na trh platí vo všetkých členských štátoch EÚ.

Nariadením ATMP bola agentúra splnomocnená dávať vedecké odporúčania, pokiaľ ide o to, či by sa mal určitý výrobok považovať za liek na inovatívnu liečbu (ďalej len „klasifikácie“). Okrem toho sa ním poskytol aj nový nástroj, tzv. postup certifikácie, navrhnutý ako stimul pre malé a stredné podniky (ďalej len „MSP“), ktoré sa podieľali na prvých fázach vývoja liekov na inovatívnu liečbu, ale chýbali im zdroje na klinické skúšanie. Potvrdenie, že kvalita a predklinické aspekty vývoja sú v súlade s príslušnými regulačnými požiadavkami, malo konkrétne pomôcť malým a stredným podnikom pritiahnuť kapitál a uľahčiť prenos výskumných činností na subjekty so schopnosťou uviesť lieky na trh.

Nariadenie ATMP sa uplatňuje od 30. decembra 2008. V prípade liekov na inovatívnu liečbu, ktoré v čase prijatia nariadenia už boli na trhu EÚ, sa však počíta s prechodným obdobím. Konkrétne v prípade génovej terapie a somatickej bunkovej terapie bolo potrebné dosiahnuť súlad s uvedeným nariadením do 30. decembra 2011, v prípade výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva bolo potrebné dosiahnuť súlad s novými požiadavkami do 30. decembra 2012.

Prostredníctvom tejto správy vypracovanej v súlade s článkom 25 nariadenia ATMP Komisia skúma situáciu v oblasti liekov na inovatívnu liečbu v EÚ a analyzuje vplyv uvedeného nariadenia na inovatívnu liečbu. Správa zohľadňuje výsledky verejných

¹ Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004 (Ú. v. EÚ L 324, 10.12.2007, s. 121).

konzultácií o uplatňovaní nariadenia ATMP, ktorú vykonali útvary Komisie (ďalej len „verejné konzultácie“).²

2. VÝSKUMNÉ A VÝVOJOVÉ ČINNOSTI ZAMERANÉ NA INOVATÍVNU LIEČBU V EÚ: SÚČASNÝ STAV

V oblasti inovatívnej liečby prebieha v EÚ významná výskumná činnosť. V databáze klinického skúšania liekov v Európskej únii³ bolo v priebehu rokov 2004 – 2010 zaznamenaných až 250 rôznych liekov na inovatívnu liečbu.

Väčšina výskumu inovatívnej liečby sa uskutočňuje v malých podnikoch a subjektoch, ktoré fungujú na neziskovej báze. Takmer 70 % zadávateľov klinického skúšania liekov na inovatívnu liečbu v databáze klinického skúšania liekov v Európskej únii teda pochádza z radov neziskových organizácií alebo MSP; veľké farmaceutické spoločnosti predstavujú menej než 2 % všetkých zadávateľov. Podobne aj väčšinu žiadostí o vedecké poradenstvo na CAT predložili MSP (pozri oddiel 3.5).

Premietnutie výskumných aktivít do liekov dostupných pre pacientov je všeobecne náročné. Len malý zlomok molekúl skúmaných ako potenciálne lieky nakoniec získa povolenie na uvedenie na trh. Väčšine skúmaných molekúl sa z rôznych dôvodov nepodariť dostať ani do fázy testovania na ľuďoch (napr. preto, lebo predpokladaná činnosť molekuly alebo mechanizmus účinku sa nepotvrdí, alebo predklinické štúdie ukážu, že bezpečnostný profil nie je vyhovujúci). Okrem toho sa odhaduje, že v priemere menej ako štvrtina molekúl, ktoré sa testujú pri klinickom skúšaní, získa povolenie na uvedenie na trh. Cesta od identifikácie účinnej látky k povoleniu na uvedenie lieku na trh môže zvyčajne trvať viac ako desať rokov.

Vzhľadom na osobitosti inovatívnej liečby sa musia subjekty vyvíjajúce lieky na inovatívnu liečbu vysporiadať s ďalšími problémami. Napríklad premenlivosť zdrojových materiálov sťažuje dokazovanie homogenity výrobku. Malé objemy, ktoré sú bežne k dispozícii a ich krátky čas použiteľnosti (od niekoľkých hodín do niekoľkých dní), rozsiahlejšie testovanie takmer vylučujú. Okrem toho sa nemusí vždy dať realizovať randomizované kontrolované klinické skúšanie, napríklad ak si podávanie príslušného lieku vyžaduje chirurgický zákrok (t. j. väčšina výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva), alebo ak nie je dostupná alternatívna liečba.

Vývoju liekov na inovatívnu liečbu navyše bráni aj skutočnosť, že výskumní pracovníci obvykle nemajú primerané financovanie a znalosti v oblasti regulácie na to, aby sa dokázali úspešne zorientovať v oblasti postupov udeľovania povolení na uvedenie na trh. Na druhej strane neistota týkajúca sa návratnosti investícií investorov výrazne odradzuje.

3. PREHĽAD UPLATŇOVANIA NARIADENIA ATMP V OBDOBÍ OD 1. JANUÁRA 2009 DO 30. JÚNA 2013

Nariadenie ATMP je dôležitým krokom na ochranu pacientov pred liečbou nevhodnou z vedeckého hľadiska. Okrem toho vytvorilo spoločný rámec na hodnotenie inovatívnej liečby v EÚ.

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

³ Databáza všetkých klinických skúšaní, ktoré sa začali v EÚ po 1. máji 2004.

Stále sa nachádzame len v počiatočných fázach vývoja inovatívnej liečby a len štyrom liekom na inovatívnu liečbu bolo udelené povolenie na uvedenie na trh. Oveľa intenzívnejšia činnosť Výboru pre inovatívnu liečbu v oblasti vedeckého poradenstva a klasifikácie, ako aj vysoký počet klinického skúšania týkajúceho sa liekov na inovatívnu liečbu sú však signálom, že ide o dynamický výskumný sektor.

3.1. Špecializovaný orgán a upravený regulačný rámec

Vytvorenie Výboru pre inovatívnu liečbu (CAT) podľa ustanovenia článku 20 nariadenia ATMP bolo hlavným míľnikom pri uplatňovaní tohto nariadenia. V tomto výbore je združených niekoľko najlepších dostupných expertov v rámci EÚ na posúdenie kvality, bezpečnosti a účinnosti liekov na inovatívnu liečbu. Svoje prvé zasadnutie mal v januári 2009. Okrem toho bola v novembri 2010 zriadená spoločná skupina medzi CAT a notifikovanými orgánmi pre zdravotnícke pomôcky ako poradenská skupina pre CAT v oblasti kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu⁴.

Nariadenie ATMP oprávnilo Komisiu prijať špecifické požiadavky týkajúce sa obsahu žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, správnej výrobnéj praxe, správnej klinickej praxe, a výsledovateľnosti liekov na inovatívnu liečbu. Zmena časti IV prílohy k smernici 2001/83/ES prijatá 14. septembra 2009 upravila niektoré požiadavky z hľadiska obsahu žiadosti o povolenie na uvedenie liekov na inovatívnu liečbu na trh⁵. Okrem toho sa od 31. januára 2013 uplatňuje revidované usmernenie o správnej výrobnéj praxi, ktoré obsahuje osobitné úpravy pre lieky na inovatívnu liečbu⁶. Stále však pokračuje proces prijatia osobitných požiadaviek týkajúcich sa dobrej klinickej praxe a výsledovateľnosti, pretože na lepšie pochopenie druhu požadovaných úprav sa považuje za potrebné získať ďalšie skúsenosti⁷.

Osobitné ustanovenia upravujúce postup certifikácie boli prijaté nariadením Komisie (ES) č. 668/2009 z 24. júla 2009⁸.

3.2. Povolenia na uvedenie na trh

Agentúre bolo do 30. júna 2013 predložených desať žiadosti o povolenie na uvedenie liekov na inovatívnu liečbu na trh. Päť z nich sa týkalo výrobkov, ktoré boli už predtým na trhu EÚ.

Z desiatich žiadosti o povolenie na uvedenie na trh boli štyri úspešne ukončené a Komisia im udelila povolenie na uvedenie na trh:

- **Chondroelect**, výrobok pripravený metódou tkanivového inžinierstva určený na nápravu symptomatickej poruchy chrupavky femorálneho kondylu kolena v prípade dospelých⁹;

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

⁵ Smernica Komisie 2009/120/ES, ktorou sa mení a dopĺňa smernica Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch, pokiaľ ide o lieky na inovatívnu liečbu (Ú. v. EÚ L 242, 15.9.2009, s. 3).

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

⁷ Niektoré odporúčania týkajúce sa správnej klinickej praxe v prípade liekov na inovatívnu liečbu však už útvary Komisie zverejnili (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf).

⁸ Nariadenie Komisie (ES) č. 668/2009, ktorým sa vykonáva nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007, pokiaľ ide o hodnotenie a certifikáciu údajov o kvalite a neklinických údajov týkajúcich sa liekov na inovatívnu liečbu vyvinutých mikropodnikmi a malými a strednými podnikmi (Ú. v. EÚ L 194, 25.7.2009, s. 7).

⁹ Povolenie na uvedenie na trh udelené na základe rozhodnutia Komisie C (2009) 7726 z 5. októbra 2009.

- **Glybera**, liek na génovú terapiu určený pre dospelých pacientov s diagnózou familiárny deficit lipoproteínovej lipázy (LPLD), ktoré trpia vážnymi alebo viacerými záchvatmi pankreatitídy napriek obmedzeniam týkajúcim sa prijímania tukov vo výžive¹⁰;
- **MACI**, kombinovaný liek na inovatívnu liečbu určený na nápravu symptomatických hlbokých defektov chrupavky kolena (stupeň III a IV modifikovanej Outerbridgovej stupnice) s veľkosťou 3 až 20 cm² v prípade dospelých pacientov s vyvinutou kostrou.¹¹
- **Provenge**, liek na somatickú bunkovú terapiu určený na liečbu asymptomatického alebo minimálne symptomatického metastatického (iného ako viscerálneho) kastrocylarnej rezistentného karcinómu prostaty v prípade dospelých mužov, ktorým ešte nebola klinicky indikovaná chemoterapia¹².

Naopak, štyri žiadosti o povolenie na umiestnenie na trh neboli úspešné. Jedna z týchto žiadostí sa týkala výrobku, ktorá bol na trhu už pred nadobudnutím účinnosti nariadenia ATMP.

Dve žiadosti o povolenie na uvedenie na trh hodnotil CAT 30. júna 2013.

3.3. Klasifikácie

CAT dostal 87 žiadostí a do 30. júna 2013 vydal 81 odporúčaní¹³. Takmer polovica všetkých prijatých žiadostí o klasifikáciu pochádza od MSP a ďalších 15 % žiadostí pochádza z neziskového sektoru. Žiadosti o klasifikáciu z veľkých farmaceutických spoločností tvorili približne 5 % z celkového počtu žiadostí.

3.4. Certifikácia

Do 30. júna 2013 boli agentúre predložené len tri žiadosti o certifikáciu. Dve žiadosti sa týkali výlučne kvality údajov, zatiaľ čo tretia žiadosť sa týkala kvality a neklinických údajov. CAT udelil certifikát vo všetkých troch prípadoch.

3.5. Vedecké poradenstvo

Do 30. júna 2013 poskytla agentúra vedecké poradenstvo v oblasti liekov na inovatívnu liečbu v 93 prípadoch; poradenstvo sa týkalo 65 rôznych výrobkov. Viac ako 60 % žiadostí o vedecké poradenstvo predložili MSP a ďalších 6 % bolo z akademického prostredia. Žiadosti z veľkých farmaceutických spoločností predstavovali menej ako 10 % všetkých žiadostí.

Okrem toho je potrebné poznamenať, že sedem z desiatich žiadateľovo povolenie na uvedenie na trh predtým požiadalo o vedecké poradenstvo.

¹⁰ Povolenie na uvedenie na trh udelené na základe rozhodnutia Komisie C (2012) 7708 z 25. októbra 2012.

¹¹ Povolenie na uvedenie na trh udelené na základe rozhodnutia Komisie C (2013) 4190 z 27. júna 2013.

¹² Povolenie na uvedenie na trh udelené na základe rozhodnutia Komisie C (2013) 5841 zo 6. septembra 2013.

¹³ V prípade zvyšných šiestich žiadostí postup klasifikácie pokračuje.

4. ANALÝZA

Prínos nariadenia ATMP pre verejné zdravie by sa mal merať z dvoch aspektov: 1) miera dostupnosti nových liekov na inovatívnu liečbu v EÚ; a 2) miera účinnosti a bezpečnosti povolených liekov na inovatívnu liečbu.

Aj keď nič nenasvedčuje tomu, že by požiadavky nariadenia ATMP neboli dostatočne robustné na zabezpečenie dobrej kvality, účinnosti a bezpečnosti registrovaných liekov, je potrebné zvážiť, či vysokú úroveň ochrany verejného zdravia, ktorá mala byť dosiahnutá týmto nariadením, neoslabí uvádzanie výrobkov, ktoré vykazujú vlastnosti liekov na inovatívnu liečbu uvádzaných na trh mimo rámca nariadenia ATMP (napr. v rámci regulačného rámca, ktorý sa týka tkanív a buniek, zdravotníckych pomôcok, alebo iných).

Okrem toho je potrebné zvážiť, či existuje priestor na to, aby bolo pacientom dostupných viac liekov na inovatívnu liečbu.

4.1. Vplyv nariadenia ATMP na dostupnosť existujúcich liekov na inovatívnu liečbu

4.1.1 *Inovatívna liečba, ktorá bola v EÚ dostupná pred nariadením ATMP*

Je ťažké získať presné údaje o počte liekov na inovatívnu liečbu, ktoré boli na trhu EÚ pred nadobudnutím účinnosti nariadenia ATMP. Čiastočne sa to dá vysvetliť vnútornými problémami spojenými s uplatňovaním definície „liek na inovatívnu liečbu“ (pozri oddiel 4.3).

Členské štáty oznámili 31 liekov na inovatívnu liečbu, ktoré boli zákonne na trhu EÚ pred nadobudnutím účinnosti nariadenia ATMP¹⁴. K tomuto údaju sa musí pristupovať opatrne, keďže na jednej strane mohol byť ten istý výrobok oznámený viac ako jedným členským štátom, a na strane druhej nie všetky členské štáty boli schopné podať takéto oznámenie. Dokonca ani v prípade členských štátov, ktoré toto oznámenie podali, nie je vylúčené, že oznámené údaje nie sú úplné, pretože niektoré výrobky mohli byť uvádzané na trh ako tkanivá/bunky alebo zdravotnícke pomôcky napriek tomu, že mali potenciál spadať pod definíciu liekov na inovatívnu liečbu.

Je potrebné poznamenať, že mnohé členské štáty uviedli, že pred nadobudnutím účinnosti nariadenia ATMP neboli na ich území dostupné žiadne lieky na inovatívnu liečbu, pričom nedostupnosť týchto výrobkov bola bežnejšia v menších členských štátoch.

4.1.2 *Inovatívna liečba po nadobudnutí účinnosti nariadenia ATMP*

Nízky počet žiadostí o povolenie na uvedenie na trh, ktorý agentúra dostala (pozri oddiel 3.2), naznačuje, že významný počet subjektov vyvíjajúcich lieky na inovatívnu liečbu, ktoré boli na trhu pred nadobudnutím účinnosti nariadenia ATMP, nepožiadalo o povolenie na uvedenie na trh.

Podľa údajov oznámených členskými štátmi bolo do apríla 2012 udelených približne 60 výnimiek z povinnosti získať povolenie na uvedenie na trh pred uvedením inovatívnej liečby na trh¹⁵. Výnimky boli udelené podľa článku 3 ods. 7 smernice 2001/83 (tzv. „nemocničná výnimka“), ako aj podľa iných ustanovení smernice, najmä článku 5¹⁶.

¹⁴ Združené údaje z prieskumov EMA v rokoch 2007 a 2009.

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

¹⁶ Článok 5 ods. 1 smernice 2001/83 stanovuje, že členský štát môže vyňať spod ustanovení tejto smernice lieky dodávané s dobrým úmyslom na základe nevyžiadaných objednávok, sformulovaných v súlade so

Z toho vyplýva, že vplyv nadobudnutia účinnosti nariadenia ATMP na dostupnosť liečby, ktorá bola k dispozícii už predtým, je v praxi ťažké stanoviť:

Na jednej strane sa značný počet existujúcich liekov na inovatívnu liečbu naďalej používa aj bez povolenia na uvedenie na trh na základe výnimky udelennej členskými štátmi (nemocničná výnimka alebo iné).

Na strane druhej väčšina liekov na inovatívnu liečbu, ktoré oznámili členské štáty ako lieky uvedené na trh na ich území pred nadobudnutím účinnosti nariadenia ATMP, patrila do skupiny výrobkov obsahujúcich chondrocyt (16 z celkového počtu 31). Keďže povolenie na uvedenie na trh podľa nariadenia ATMP platí vo všetkých členských štátoch a vzhľadom na to, že pre výrobky obsahujúce chondrocyt boli udelené dve povolenia na uvedenie na trh, uplatňovanie nariadenia ATMP by mohlo viesť k širšiemu pokrytiu územia EÚ týmito výrobkami.

4.2. Nemocničná výnimka

Nariadenie ATMP dáva členským štátom právomoc povoliť používanie na mieru vyrobených liekov na inovatívnu liečbu, ktoré sa pripravujú na nerutinnom základe bez povolenia na uvedenie na trh, za predpokladu, že výrobok je určený pre individuálnych pacientov v nemocnici s výhradnou odbornou zodpovednosťou praktického lekára¹⁷. Táto tzv. nemocničná výnimka si vyžaduje uplatňovanie vnútroštátnych požiadaviek na kvalitu, výsledovateľnosť a dohľad nad liekmi rovnocenných s požiadavkami, ktoré sa uplatňujú pri povolených liekoch.

Nemocničná výnimka umožňuje pacientom získať liek na inovatívnu liečbu za kontrolovaných podmienok v prípadoch, keď nie je dostupný iný povolený liek. Okrem toho uľahčuje výskum a vývoj v oblasti inovatívnej liečby v neziskových organizáciách (napr. vysokých školách a nemocniciach) a môže byť cenným nástrojom na získanie informácií ešte pred podaním žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.

Skúsenosti získané po nadobudnutí účinnosti tohto nariadenia však naznačujú možnosť hrozby, že príliš rozšírené využívanie nemocničnej výnimky môže žiadateľov o povolenie na uvedenie na trh odradiť. Konkrétne lieky na inovatívnu liečbu s týmto povolením čelia vyšším vývojovým a prevádzkovým nákladom než lieky na inovatívnu liečbu, ktoré sú dostupné prostredníctvom nemocničnej výnimky, keďže povolenie na uvedenie na trh je spojené s prísnejšími požiadavkami na údaje a povinnosťami, ktoré treba splniť po uvedení týchto liekov na trh. Subjekty vyvíjajúce ATMP žiadajúce povolenie na uvedenie na trh sú preto v konkurenčnej nevýhode oproti tým, ktoré tieto výrobky uvádzajú na trh prostredníctvom nemocničnej výnimky.

Ak by sa nemocničná výnimka stala bežným spôsobom uvádzania inovatívnej liečby na trh, malo by to škodlivé dôsledky pre verejné zdravie. Po prvé, klinické skúšanie ostáva hlavným spôsobom získavania spoľahlivých informácií o účinnosti a bezpečnosti lieku a systematické podávanie zložitých liekov pacientom bez príslušného klinického skúšania môže byť pre pacientov nebezpečné. Po druhé, zber údajov o účinnosti a bezpečnosti liečby by bol vážne oslabený, keďže na každom mieste by sa získavali informácie len o malom počte pacientov a neuskutočnil by sa prenos informácií orgánom iného členského štátu, v ktorom by sa ten istý druh

špecifikáciami oprávneného odborného zdravotníckeho pracovníka pre individuálneho pacienta, za ktorého je tento pracovník priamo osobne zodpovedný.

Článok 28 ods. 2 nariadenia ATMP, ktorým sa zmenil článok 3 smernice 2001/83.

výrobku mohol používať aj v rámci nemocničnej výnimky. Okrem toho by táto liečba nebola dostupná pre všetkých pacientov v rámci celej EÚ.

Je preto dôležité nájsť rovnováhu medzi potrebou zabezpečiť, aby lieky na inovatívnu liečbu boli pacientom dostupné až po tom, čo bola primeraným spôsobom preukázaná ich kvalita, účinnosť a bezpečnosť, a potrebou uľahčiť rýchly prístup k novým druhom liečby v prípade v prípade dosiaľ neuspokojených zdravotných potrieb.

Nedostatok harmonizácie, pokiaľ ide o podmienky požadované členskými štátmi na uplatňovanie tejto výnimky, bol jedným z problémov identifikovaných počas verejných konzultácií. Prax súvisiaca s touto výnimkou sa v jednotlivých členských štátoch veľmi líši, čiastočne z dôvodu rozdielnych prístupov, pokiaľ ide o význam slova „nerutinný“. Napríklad, zatiaľ čo v niektorých členských štátoch s fixným maximálnym počtom pacientov je pojem „nerutinný“ úzko vymedzený, v iných členských štátoch neexistujú žiadne obmedzenia a výnimka sa uplatňuje v závislosti od jednotlivých prípadov.

Objasnenie podmienok, za ktorých je možné udeliť nemocničnú výnimku, a požiadaviek spojených s touto výnimkou by mohlo prispieť k zlepšeniu fungovania vnútorného trhu v oblasti inovatívnej liečby. V tejto súvislosti by sa mala primeraná pozornosť venovať oznamovaniu výsledkov, najmä negatívnych výsledkov, aby pacienti neboli zbytočne vystavovaní nebezpečnej/neúčinnnej liečbe.

K ďalším otázkam, ktorým by dodatočné objasnenie pomohlo, patria:

- úloha odchylných ustanovení smernice 2001/83/ES, okrem nemocničnej výnimky (najmä jej článku 5 ods. 1), v kontexte liekov na inovatívnu liečbu, a
- úloha údajov získaných vďaka uplatneniu nemocničnej výnimky v kontexte žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.

4.3. Rozsah pôsobnosti uvedeného nariadenia a klasifikácia liekov na inovatívnu liečbu

4.3.1 Rozsah nariadenia ATMP

Za liek na inovatívnu liečbu sa považujú tri druhy liekov: génová terapia, somatická bunková terapia a výrobky pripravené metódou tkanivového inžinierstva. Posúdenie, do ktorej z týchto kategórií patrí konkrétny výrobok, môže zahŕňať komplexné vedecké posudky. Konkrétne je ťažké odpovedať na otázku, či sa má manipulácia so živým materiálom posudzovať ako podstatná. Aj otázka, či majú bunky alebo tkanivá plniť rovnakú funkciu u darcu ako u príjemcu, môže byť v niektorých prípadoch zložitá (napr. materiál z kostnej drene).

Skúsenosti získané pri uplatňovaní definície rôznych kategórií liekov na inovatívnu liečbu Výborom pre inovatívnu liečbu naznačujú, že niektoré aspekty definície by sa mohli ešte viac objasniť, aby sa zabezpečila vyššia zhoda právnych definícií s vedeckou realitou.

Okrem toho pri inovatívnej liečbe ako oblasti charakterizovanej rýchlym vedeckým napredovaním je nevyhnutné nepretržite prehodnocovať definície génovej terapie, somatickej bunkovej terapie a výrobkov pripravených metódou tkanivového inžinierstva. Začínajú sa objavovať nové inovatívne výrobky, ktoré nie sú zreteľne vymedzené existujúcimi ustanoveniami. Napríklad vývoj zariadení, ktoré umožňujú zber buniek alebo tkanív, ich spracovanie v uzavretom prostredí a ich spätnú

injekčnú aplikáciu do darcu v rámci toho istého postupu, vyvoláva otázky, ako by mali byť takéto postupy regulované (najmä v prípade nehomologického použitia).

4.3.2 *Klasifikácia*

Čoraz viac inovačných biologických výrobkov vykazuje vlastnosti, ktoré by mohli potenciálne spadať pod rôzne regulačné režimy (napr. lieky, zdravotnícke pomôcky, kozmetické výrobky alebo tkanivá a bunky). Jasnosť režimu uplatniteľná na nové výrobky je nevyhnutnou podmienkou pre dosiahnutie primeranej úrovne ochrany verejného zdravia. Navyše subjekty vyvíjajúce ATMP potrebujú jasné pochopenie regulačného rámca, ktorý sa bude uplatňovať na ich výrobky, aby sa mohol proces vývoja prispôbiť príslušným požiadavkám.

Zaznamenali sa však prípady, v ktorých príslušné orgány členských štátov pri otázke, či možno výrobok považovať za liek na inovatívnu liečbu, dospeli k odlišným záverom. Rozdiely týkajúce sa klasifikácie liekov na inovatívnu liečbu, ktoré existujú v rámci EÚ, boli jedným z problémov identifikovaných počas verejných konzultácií, ktoré zorganizovali útvary Komisie v rámci prípravy tejto správy.

Možnosť, že ten istý výrobok bude v rámci EÚ podliehať rôznym požiadavkám, znamená, že úroveň ochrany verejného zdravia je rôzna v závislosti od miesta bydliska pacienta. Možnosť, že ten istý výrobok môže byť uvedený na trh podľa rôznych regulačných režimov, je nežiaduca nielen z hľadiska verejného zdravia, ale oslabuje aj stimuly na vývoj liekov na inovatívnu liečbu. Po prvé, neistota v súvislosti s trhovým potenciálom výrobku odrádza investície. Po druhé, rozdielne zatriedenie rovnakého výrobku narúša hospodársku súťaž medzi subjektmi vyvíjajúcimi takéto lieky. A napokon, uplatňovanie rôznych regulačných požiadaviek v rámci celej EÚ bráni voľnému pohybu týchto výrobkov.

Nariadenie ATMP uložilo agentúre úlohu poskytnúť vedecké odporúčania na klasifikáciu inovatívnej liečby. Toto poradenstvo sa poskytuje zdarma a je nezáväzná.

Mechanizmus klasifikácie ustanovený v nariadení ATMP ukázal svoje dve silné stránky: Po prvé, centralizované hodnotenie zaisťuje jednotné stanovisko v celej EÚ a poskytuje istotu. Po druhé, skutočnosť, že sa služba poskytuje bezplatne, podnietila malé podniky, aby tento mechanizmus využívali (pozri oddiel 3.3). Podľa názoru Komisie je to pozitívny výsledok, pretože môže pomôcť pri úsilí navrhnuť proces vývoja týchto výrobkov v ranej fáze tak, aby sa maximalizovali ich šance získať povolenie na uvedenie na trh.

Súčasný mechanizmus klasifikácie však vykazuje aj určité nedostatky. Po prvé, záver Výboru pre inovatívnu liečbu (CAT), že výrobok patrí do kategórie liekov na inovatívnu liečbu, nemusí uznať výrobca lieku, ktorý sa rozhodne uviesť tento výrobok na trh bez toho, aby získal údaje o účinnosti a bezpečnosti a/alebo bez toho, aby splňal požiadavky týkajúce sa kvality a dohľadu nad liekmi, ktoré sú typické pre lieky. Ďalšie obmedzenie súčasného systému spočíva v tom, že príslušné orgány členských štátov nebudú mať možnosť vyžiadať si názor CAT, ak sa stretnú s otázkou, či možno niektorý výrobok považovať za liek na inovatívnu liečbu.

4.4. Požiadavky na udelenie povolenia na uvedenie liekov na inovatívnu liečbu na trh

4.4.1 Všeobecné pripomienky

Nariadenie ATMP sa opiera o postupy, koncepcie a požiadavky určené pre chemické lieky. Lieky na inovatívnu liečbu však vykazujú výrazne odlišné charakteristiky. Okrem toho, sa výskum v oblasti inovatívnej liečby na rozdiel od chemických liekov vykonáva predovšetkým v akademických inštitúciách, neziskových organizáciách a v malých a stredných podnikoch, ktoré majú len obmedzené finančné zdroje a často nie sú v pôsobnosti regulačného systému, ktorý upravuje lieky.

Smernica Komisie 2009/120/ES stanovuje prispôsobené požiadavky na informácie, ktoré žiadatelia musia predložiť pri žiadosti o povolenie na uvedenie lieku na inovatívnu liečbu na trh. Na určenie miery kvality a rozsahu neklinických a klinických údajov sa plánuje aj možnosť uplatňovať prístup založený na riziku.

Verejné konzultácie však naznačili príklon k názoru, že by sa mala uplatňovať dodatočná flexibilita, najmä v oblasti kvality, s cieľom zabezpečiť, aby požiadavky týkajúce sa žiadostí o uvedenie na trh náležite zohľadňovali vedecký pokrok a špecifické vlastnosti liekov na inovatívnu liečbu. Tento názor zastávali respondenti zastupujúci výrobné odvetvie, pacientov, nemocnice, akademickú obec a neziskové organizácie.

Okrem možných špecifických úprav požiadaviek na údaje o kvalite alebo účinnosti/bezpečnosti bol predložený návrh, aby sa preskúmali aj alternatívne prístupy na zníženie regulačných nákladov, vďaka čomu bude možné naštartovať inovatívnu liečbu. Niekoľko respondentov preto vo verejných konzultáciách navrhlo, aby sa zaviedlo povolenie na uvedenie na trh udelené na základe obmedzených údajov, ktoré sa bude používať len v obmedzenom rozsahu, najmä v prípadoch dosiaľ neuspokojených zdravotných potrieb. Údaje získané pri používaní v obmedzenom rozsahu by sa mohli následne použiť na rozšírené udeľovanie povolení na uvedenie na trh, až kým sa tento postup nestane štandardným postupom udeľovania povolení.

4.4.2 Prípady autológových liekov na inovatívnu liečbu

V prípade autológového výrobku sa bunky/tkanivá zbierajú od pacienta, následne sa upravujú alebo expandujú a nakoniec sa dopravujú späť do organizmu toho istého pacienta. Vstupná surovina (t. j. bunky/tkanivá) je pre každého pacienta iná, v dôsledku čoho má výrobný proces týchto výrobkov v porovnaní s inými liekmi osobitné vlastnosti.

Avšak nie všetky autológové výrobky čelia pri výrobe rovnakým problémom. V tejto súvislosti je vhodné rozlišovať dva rôzne scenáre. Na jednej strane sú tu autológové výrobky, pri ktorých sa bunky/tkanivá pacienta dopravujú do farmaceutickej spoločnosti a konečný liek sa doručí späť do nemocnice na implantáciu/vstreknutie injekciou tomu istému pacientovi. Príkladom takýchto autológových liekov na inovatívnu liečbu sú Chondrocelect, MACI a Provenge, ktoré získali centralizované povolenie na uvedenie na trh. Na druhej strane existujú prípady, keď sa bunky/tkanivá pacienta spracúvajú v nemocnici (napr. prostredníctvom zdravotníckych pomôcok, ktoré sú vyvinuté na oddeľovanie (separáciu) buniek a ich spracovanie), a následne ich znovu podávajú tomu istému pacientovi.

Niektorí respondenti vo verejných konzultáciách dospeli k záveru, že autológové lieky na inovatívnu liečbu by sa nemali regulovať ako lieky. Aj keď by sa týmto prístupom znížili náklady na vývoj spojené s používaním týchto výrobkov, potreba zabezpečiť primeranú úroveň ochrany verejného zdravia by podľa názoru Komisie mala prevážiť nad ekonomickými dôvodmi.

Reguláciou týchto výrobkov ako liekov sa zabezpečí, že vyváženosť ich rizika a prínosu považuje nezávislý a špecializovaný orgán za pozitívnu, že na liečbu pacientov sa nadviaže v ďalších fázach a že s trvajúcimi účinkami liečby sa budú môcť oboznámiť zdravotnícki pracovníci (nielen z hľadiska bezpečnosti, ale aj účinnosti).

Je však dôležité, aby boli požiadavky, ktoré sa vzťahujú na autológové výrobky, primerané a prispôsobené ich špecifickým vlastnostiam. Požiadavka, aby autológové výrobky vyrobené v nemocnici pred podaním pacientovi spĺňali požiadavky na kvalitu a výrobu štandardizovaných chemických liekov, by prakticky zabránila vývoju tohto druhu liečby, pretože na každú liečbu by sa vyžadovalo osvedčenie o uvoľnení šarže a od každej nemocnice by sa vyžadovalo povolenie na výrobu.

4.4.3 *Prípád kombinovaných liekov na inovatívnu liečbu*

Kombinovaný liek na inovatívnu liečbu je liek na inovatívnu liečbu, ktorý obsahuje životaschopné bunky alebo tkanivá a ktorý obsahuje jednu alebo viacero zdravotníckych pomôcok ako integrálnu(-e) súčasť(-ti). Ku kombinovaným liekom na inovatívnu liečbu patria aj lieky na inovatívnu liečbu obsahujúce neživotaschopné bunky alebo tkanivá, ak je pôsobenie buniek alebo tkanív v ľudskom tele primárne v porovnaní s pôsobením tejto pomôcky.

Podľa súčasných pravidiel vypracúva vedecký posudok kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu Výbor pre inovatívnu liečbu (CAT). Pokiaľ však ide o pomôcky, agentúra by sa mala spoliehať na posudok notifikovaných orgánov (ak je k dispozícii). Ak takýto posudok notifikované orgány neposkytnú, agentúra je v zásade povinná o ňom konzultovať, pokiaľ CAT nestanoví, že takáto konzultácia nie je potrebná.

Verejné konzultácie naznačili, že separátne hodnotenia tejto zdravotníckej pomôcky a lieku sa všeobecne vnímajú ako nadmerná záťaž, ak sa táto pomôcka nepredáva samostatne. Zásada jedného hodnotenia liekov na inovatívnu liečbu (Výborom pre inovatívnu liečbu) v prípadoch, keď je pomôcka integrálnou súčasťou výrobku (t. j. všetky kombinované lieky na inovatívnu liečbu) má preto silnú podporu. Verejné konzultácie okrem toho naznačili, že zainteresované strany majú ťažkosti s pochopením interakcie medzi agentúrou a notifikovanými orgánmi v praxi.

Bolo identifikované aj riziko, že súčasný rámec nabáda subjekty vyvíjajúce lieky používať radšej zdravotnícke pomôcky, na ktoré sa už udelila licencia (aj keď na iné použitie než by bolo použitie v prípade kombinovaného lieku na inovatívnu liečbu), než vyvíjať nové, lepšie zacielené pomôcky. Takéto konanie môže byť spôsobené dojmom, že výber pomôcky s označením CE uľahčí regulačný postup.

4.5. **Postup pri udeľovaní povolenia na uvedenie lieku na trh**

Nariadením ATMP sa vyžaduje, aby sa žiadosti o povolenie na uvedenie na trh týkajúce sa inovatívnej liečby predkladali agentúre. Do ich vedeckého hodnotenia sa zapojí až päť výborov. Konkrétne:

- i) CAT posúdi žiadosť o povolenie na uvedenie na trh a poskytne svoje stanovisko Výboru pre lieky na humánne použitie (ďalej len „CHMP“);
- ii) CHMP prijme stanovisko, ktoré poskytne Komisii;
- iii) Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (ďalej len „PRAC“) poskytne CHMP odporúčania v oblasti dohľadu nad liekmi;
- iv) Pediatrický výbor (ďalej len „PDCO“) zasiahne pri otázkach súvisiacich s povinnosťami uloženými podľa nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006¹⁸; a
- v) Výbor pre lieky na ojedinelé ochorenia (ďalej len „COMP“) poskytuje vedecké stanoviská Komisii v otázkach, ktoré súvisia s uplatňovaním stimulov týkajúcich sa ojedinelých ochorení (tento výbor je preto zapojený len vtedy, ak chce žiadateľ získať status ojedinelého ochorenia).

Súčasný postup vydávania povolení na uvedenie na trh sa v praxi ukázal ako zložitý a je komplikovaný aj pre potenciálnych žiadateľov, ktorými sú zvyčajne subjekty mimo pôsobnosti centralizovaného postupu povolení na uvedenie na trh. Verejné konzultácie v tejto súvislosti naznačili, že postup hodnotenia liekov na inovatívnu liečbu v agentúre sa vníma ako príliš ťažkopádny, najmä pre MSP a neziskové organizácie.

Stručne povedané, zo skúseností získaných od nadobudnutia účinnosti nariadenia ATMP vyplýva, že existuje priestor na zefektívnenie postupu na hodnotenie liekov na inovatívnu liečbu. Zjednodušenie tohto postupu by bolo nielen prínosom pre perspektívnych žiadateľov, ale zabezpečilo by sa ním dôkladné hodnotenie týchto zložitých výrobkov a jasné rozdelenie zodpovednosti v rámci agentúry v súvislosti s touto úlohou.

4.6. Certifikácia

Certifikácia kvality a neklinických údajov agentúrou bola novým nástrojom, ktorého cieľom bolo pomôcť MSP prilákať investície/získať prostriedky na vývoj liekov na inovatívnu liečbu. Podobne ako pri znížení, ktoré sa týkalo vedeckého poradenstva, zaviedla agentúra 90 % zníženie poplatku pre žiadosti o certifikáciu preložené malými a strednými podnikmi¹⁹.

Veľmi nízky počet prijatých žiadostí o certifikáciu je však neuspokojivým výsledkom. Slabé využívanie postupu certifikácie sa dá čiastočne vysvetliť vylúčením nekomerčných subjektov z certifikačného programu. Rozšírenie kategórie žiadateľov, ktorí by mohli podávať žiadosti o certifikáciu, by preto mohlo pomôcť zvýšiť hodnotu tohto nástroja.

Z výsledkov verejnej konzultácie a zisťovania vykonávaného Európskou agentúrou pre lieky (EMA)²⁰ okrem toho vyplýva, že hodnota certifikácie by sa mohla zvýšiť uskutočnením niektorých zmien, napríklad objasnením súvislosti medzi certifikáciou a postupom vydávania povolení na uvedenie na trh alebo rozšírením programu certifikácie na pokrytie ostatných častí dokumentácie (t. j. klinické aspekty).

¹⁸ Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o liekoch na pediatrické použitie, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie (EHS) č. 1768/92, smernica 2001/20/ES, smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004, (Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1.).

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

4.7. Vedecké poradenstvo

Pri úsilí zabezpečiť, aby boli vývojové aktivity navrhnuté čo najlepšie, čím sa maximalizujú šance získať povolenie na uvedenie na trh, je dôležité včasné nadviazanie kontaktov medzi subjektmi vyvíjajúcimi lieky na inovatívnu liečbu a orgánmi. Pochopenie vývoja požiadaviek, ktoré sú potrebné na preukázanie účinnosti a bezpečnosti výrobku, v počiatočnom štádiu je obzvlášť dôležité pre subjekty vyvíjajúce lieky, ktoré nie sú oboznámené s postupmi udeľovania povolenia na uvedenie na trh.

Ako stimul, ktorý má subjekty vyvíjajúce lieky na inovatívnu liečbu motivovať do diskusií o vývoji ich výrobkov s agentúrou, sa v nariadení ATMP ustanovujú výrazné zníženia poplatkov v prípade žiadosti o vedecké poradenstvo. V prípade MSP predstavuje toto zníženie až 90 %.

Veľký počet žiadostí o vedecké poradenstvo prijatých agentúrou v posudzovanom období v rámci tejto správy je pozitívnym vývojom, ktorý môže prispieť k úspešnému premietnutiu výskumu do liekov. Obzvlášť dôležitou je skutočnosť, že väčšina žiadostí o vedecké poradenstvo pochádza od MSP (*pozri* oddiel 3.5). Toto výrazné zníženie pre MSP sa preto osvedčilo ako účinné.

Naopak, vylúčenie niektorých neziskových organizácií z programu stimulov v oblasti poplatkov bolo na verejných konzultáciách identifikované ako nesprávne. Nízke percento žiadostí o vedecké poradenstvo z akademického prostredia (6 %) naznačuje, že zníženie poplatku podobne ako v prípade MSP by mohlo výskumných pracovníkov pracujúcich v akademickom prostredí (alebo inom neziskovom prostredí) podnietiť k tomu, aby agentúru žiadali o vedecké poradenstvo.

4.8. Stimuly v oblasti poplatkov týkajúce sa žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a povinností výrobcov po uvedení na trh

Poplatky spojené so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh a aktivitami po uvedení na trh (počas prvého roka po udelení povolenia) sa pre MSP a nemocnice znížili o 50 %, ak v súvislosti s príslušným liekom na inovatívnu liečbu existoval záujem verejného zdravia. Tieto zníženia poplatkov však boli časovo obmedzené a nebudú sa ďalej uplatňovať.

Je ťažké vyvodiť všeobecné závery o vplyve týchto stimulov v oblasti poplatkov, pretože v čase ich platnosti boli udelené len dve povolenia na uvedenie na trh. Vo všeobecnosti však môžu byť náklady spojené s aktivitami po uvedení výrobku na trh značné, najmä ak sa uloží veľký počet povinností po uvedení na trh. Tieto náklady si malé podniky nemôžu dovoliť, najmä nie v čase, kým daný liek nedokáže vytvárať príjmy (t. j. do dosiahnutia dohody vnútroštátnych orgánov, ktoré sú zodpovedné za postupy preplácania).

5. ZÁVER

Inovatívna liečba má potenciál byť významným prínosom pre pacientov. Stále však existuje veľa neznámych a preto je dôležité zaviesť primerané kontroly s cieľom vyhnúť sa škodlivým dôsledkom pre verejné zdravie.

Nariadenie ATMP chráni pacientov tým, že vyžaduje, aby sa lieky na inovatívnu liečbu podrobili nezávislému preskúmaniu najlepšími dostupnými expertmi v EÚ podľa vysokých noriem kvality, účinnosti a bezpečnosti ešte predtým, ako bude výrobok sprístupnený pacientom.

Príliš náročné požiadavky by však mohli mať na zdravie obyvateľstva nepriaznivý vplyv, pretože by mohli zabrániť vzniku účinnej liečby v prípadoch dosiaľ neuspokojených zdravotných potrieb. Regulácia v tejto oblasti by mala prispieť k vytvoreniu podmienok, ktoré umožnia vznik nových liekov, pričom zabezpečia vysokú úroveň ochrany verejného zdravia. Rovnako je dôležité, aby sa regulačný rámec prispôbil rýchlemu vedeckému pokroku.

Na základe skúseností získaných po nadobudnutí účinnosti nariadenia ATMP je možné identifikovať niekoľko možností, ako pomôcť premietnuť výskum do vzniku liekov na inovatívnu liečbu dostupných pre pacientov v celej EÚ, pričom sa zachová vysoká úroveň ochrany verejného zdravia. Medzi ne patrí:

- objasnenie rozsahu pôsobnosti nariadenia ATMP prostredníctvom doladenia súčasných definícií liekov na inovatívnu liečbu a uvažovania o vhodnom regulačnom rámci pre nové inovačné produkty, z ktorých mnohé nie sú obsiahnuté existujúcimi ustanoveniami,
- zváženie opatrení, vďaka ktorým sa už nebudú objavovať rozdiely v klasifikácii liekov na inovatívnu liečbu v EÚ,
- objasnenie podmienok uplatňovania nemocničnej výnimky, ako aj úlohy údajov z nich získaných v súvislosti s postupmi udeľovania povolení na uvedenie na trh,
- prehodnotenie požiadaviek na povolenie liekov na inovatívnu liečbu s cieľom zabezpečiť, aby boli uplatniteľné požiadavky primerané a dobre prispôsobené špecifickým vlastnostiam týchto liekov, pričom osobitný ohľad by sa mal brať na autológové výrobky,
- zefektívnenie postupov na udeľovanie povolení na uvedenie na trh,
- predĺženie certifikačného postupu a objasnenie súvislosti medzi certifikáciou a postupom udeľovania povolení na uvedenie na trh,
- vytvorenie priaznivejšieho prostredia pre subjekty vyvíjajúce lieky na inovatívnu liečbu pochádzajúce z akademického alebo neziskového prostredia, a to aj prostredníctvom podpory ich včasného nadviazania kontaktov s orgánmi, prostredníctvom zníženia poplatku za vedecké poradenstvo a rozšírením certifikačného programu pre tieto subjekty,
- zváženie možných stimulov v oblasti poplatkov s cieľom znížiť finančný dosah povinností, ktoré treba splniť po uvedení týchto liekov na trh.