

Tento pokyn nahrazuje verzi 0, ze dne 1.9.2013 a nabývá platnost 10.5.2019.

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 49a zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů.

Pokyn právně závazný.

Úvod

Nemocniční výjimka – rozumí se možnost použití neregistrovaného léčivého přípravku pro moderní terapie, který je z hlediska obecných požadavků na výrobu vyráběn nestandardně, avšak v souladu se zvláštními standardy jakosti, a nebo je vyráběn pro malý počet pacientů a v klinických hodnoceních nelze prokázat jeho účinnost na statisticky významném počtu subjektů, a nebo ještě není dostatečný rozsah získaných dat z klinických hodnocení potřebných pro registraci, a nebo je vhodný pro pacienta, který vzhledem k přísným zařazovacím a vyřazovacím kritériím nemohl být zařazen do klinického hodnocení. Léčivý přípravek pro moderní terapie má být použit ve zdravotnickém zařízení lůžkové péče s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta. Nemocniční výjimka se umožňuje na území ČR v souladu s předpisy Evropské unie a je použitelná pouze pro výrobce usídlené na území ČR, kteří jsou držiteli povolení k výrobě odpovídajícího typu léčivých přípravků pro moderní terapie v rozsahu odpovídajícím povolení k výrobě hodnocených léčivých přípravků.

Léčivý přípravek pro somato-buněčnou terapii – rozumí se biologický léčivý přípravek, který obsahuje buňky nebo tkáň, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáň, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejně základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává, a je určen pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem.

Léčivý přípravek pro genovou terapii – rozumí se biologický léčivý přípravek, který obsahuje účinnou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává; a jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence. Léčivé přípravky pro genovou terapii nezahrnují vakcíny proti infekčním onemocněním.

Léčivý přípravek tkáňového inženýrství – rozumí se přípravek, který obsahuje upravené buňky nebo tkáň nebo se z nich skládá a je prezentován jako přípravek, mající vlastnosti jež slouží k obnově, opravě nebo nahrazení lidských tkání nebo je za tímto účelem u lidí používán nebo je jim podáván. Přípravek tkáňového inženýrství může obsahovat buňky nebo tkáň lidského nebo zvířecího původu nebo obojí. Buňky nebo tkáň mohou být životaschopné nebo neživotaschopné. Mohou rovněž obsahovat další látky jako buněčné výrobky, biomolekuly, biomateriály, chemické látky, nosné struktury nebo matrice.

Právní rámec:

- Zákon 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (*dále jen „zákon o léčivech“*)
- Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů (*dále jen „registrační vyhláška“*)
- 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 (*dále jen „Nařízení pro LPMT“*)

- Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 422/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon 366/2017 Sb., kterým se mění zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů, ve znění zákona č. 183/2017 Sb.

Užité zkratky:

- LPMT – léčivé přípravky pro moderní terapie
- LP – léčivý přípravek
- Ústav – Státní ústav pro kontrolu léčiv

Nemocniční výjimka pro LPMT je institutem umožňujícím výrobu a použití určitého typu LP definovaných v § 49a zákona o léčivech jako neregistrované LPMT (genová terapie, somato-buněčná terapie, přípravky tkáňového inženýrství), které jsou z hlediska obecných požadavků na výrobu vyráběny nestandardně, avšak v souladu se zvláštními standardy jakosti, které musí být použity u poskytovatelů zdravotních služeb lůžkové péče, a to s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta. Z pohledu evropské legislativy je to jediná správná možnost použití neregistrovaného LPMT mimo klinické hodnocení léčiv.

Pojmy:

1. Nestandardnost výroby Jako nestandardní výrobní proces je chápán proces nerutinní (tzn. nestandardní, individuálně odlišný), který je nutné přizpůsobovat například, ale nikoli výlučně, možnostem vstupního materiálu a potřebám jednotlivých pacientů.

Skutečnost, že se jedná o autologní přípravek, není bez dalšího zdůvodnění důvodem pro označení výrobního procesu za nestandardní.

2. Výlučná odborná odpovědnost lékaře:

Výlučnou odbornou odpovědností lékaře se rozumí, že lékař odpovídá za vhodnost použití LPMT s ohledem na indikace a stav pacienta a soubor informací, které k přípravku výrobce poskytl, případně na základě vědeckých prací s daným přípravkem. Lékař nezodpovídá za kvalitu a bezpečnost LPMT a správnost údajů poskytnutých výrobcem, na jejichž základě se lékař rozhoduje. Za kvalitu a bezpečnost LPMT a správnost poskytnutých údajů zodpovídá jeho výrobce.

3. Individuální lékařský požadavek:

Individuálním lékařským požadavkem se rozumí rozhodnutí lékaře o použití (event. požadavku na výrobu) LPMT pro konkrétního pacienta.

4. Další informace

Zároveň s nestandardností výroby je hodnocen rozsah výroby. Je sledován počet vyrobených přípravků a počet pacientů vzhledem k četnosti daného onemocnění. Počet balení je zpravidla v jednotkách až desítkách kusů.

Nemocniční výjimka by měla být využívána zpravidla v případech, kdy s ohledem na charakter léčivého přípravku nebo danou indikaci není možné získat, nebo není ještě dostupné statisticky relevantní a potřebné množství dat (především klinických) vyžadovaných k centralizované registraci LPMT.

Ústav při posuzování žádosti o nemocniční výjimku také zváží další možnosti, které registrační procedura nabízí jako např. status léčivého přípravku pro vzácná onemocnění („orphan drug“), registrace za speciálních podmínek či podmíněná registrace.

Výrobce je povinen dodržovat standardy jakosti vyžadované k zajištění odpovídající kvality a bezpečnosti LP.

Léčivé přípravky schválené v nemocniční výjimce lze použít pouze ve zdravotnickém zařízení lůžkové péče.

Žádost o povolení nemocniční výjimky předkládá Ústavu výrobce LPMT (§49a odst. 3). K úplnosti žádosti se Ústav vyjádří ve lhůtě 15 dnů a do 60 dnů rozhodne ve věci odborného posouzení žádosti a předložené dokumentace.

Pokyny pro žadatele:

1. Formulář žádosti je dostupný na webové stránce SÚKL (www.sukl.cz)
2. Formulář žádosti se vyplňuje v českém jazyce.
3. Spolu s žádostí je třeba předložit doklad o uhrazení náhrady výdajů, event. žádost o prominutí náhrady výdajů s odůvodněním
4. Preklinická data je třeba předložit v rozsahu potřebném pro klinické hodnocení s daným typem přípravku.
5. Farmaceutická dokumentace se předkládá v CTD formátu v rozsahu požadavků pro klinické hodnocení s daným typem přípravku.
6. V případě, že k podání léčivého přípravku pro moderní terapie v nemocniční výjimce bude použit zdravotnický prostředek, je třeba předložit prohlášení výrobce o shodě, CE certifikát od notifikované zkušebny a návod k použití v českém jazyce.
7. Žadatel předkládá další relevantní dokumenty (např. rozhodnutí o zařazení léčivého přípravku Evropskou lékovou agenturou, Scientific Advice, ...)

Podklady potřebné pro žádost o povolení nemocniční výjimky

Podklady se předkládají v českém nebo anglickém jazyce, v elektronické podobě se zasílají datovou schránkou, Eudralinkem či emailem na adresu: posta@sukl.cz. Přehled dokumentů předkládaných s žádostí o povolení nemocniční výjimky:

Dokument	Požadavek na tištěné a elektronické dokumenty
Průvodní dopis, <i>obsahující mimo jiné seznam předkládané dokumentace včetně verzí a data</i>	scan podepsaného v pdf formátu nebo podepsaný certifikovaným elektronickým podpisem
Doklad o uhrazení náhrady výdajů	elektronicky
Formulář žádosti o povolení nemocniční výjimky	elektronicky pdf formát
Vědecké zdůvodnění žádosti (včetně odůvodnění naplnění požadavku na „nestandardní výrobu“) a zhodnocení přínosů a rizik pro pacienty.	elektronicky
Preklinická a klinická data v rozsahu Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's Brochure) - viz. KLH-9, ICH M3	elektronicky
Souhrnné zprávy z provedených klinického hodnocení, včetně souhrnu v rozsahu daném Přílohou č. 9 vyhlášky č. 226/2008 Sb.	elektronicky
Přehled všech probíhajících klinických hodnocení se stejným LP	elektronicky
Návrh Souhrnné informace pro lékaře – viz Příloha č. 2	elektronicky

Návrh Souhrnné informace pro pacienta - – viz Příloha č. 3	elektronicky
Popis indikací, pro něž je možné přípravek používat, včetně zdůvodnění	elektronicky
Farmaceutická dokumentace	elektronicky
Reprezentativní analytický certifikát konečného léčivého přípravku	elektronicky
Značení obalu (vzor vnějšího i vnitřního obalu)	elektronicky
Podrobný popis způsobu zajištění farmakovigilance	elektronicky
Podrobný popis způsobu zajištění sledovatelnosti	elektronicky
Příslušná povolení vydaná pro hodnocení či přípravky zvláštní povahy (jsou-li k dispozici), např. GMO, radiofarmaka (je-li vyžadováno)	elektronicky
Dokumentace ke zdravotnickému prostředku (je-li aplikovatelné)	elektronicky
Ostatní relevantní dokumenty	elektronicky
Plná moc nebo originál pověření (je-li aplikovatelné)	1x tištěná (originál nebo úředně ověřená kopie) + elektronicky

Průvodní dopis musí být podepsán a musí obsahovat následující informace:

Seznam veškeré dokumentace včetně verze a data vzniku verze.

V případě, že nemocniční výjimka navazuje na klinické hodnocení, je třeba uvést identifikaci daného klinického hodnocení (EudraCT number, sp. zn. Sukls)

Průvodní dopis musí být podepsán, přičemž podpis žadatele potvrzuje, že se ujistil o tom, že poskytnuté informace jsou úplné, přiložené dokumenty obsahují přesný výčet dostupných informací, žádost o nemocniční výjimku je v souladu s použitelnými právními předpisy.

Farmaceutická dokumentace

Farmaceutická dokumentace se předkládá v CTD formátu ve stejném rozsahu jako ke klinickému hodnocení (KH). Jedná se o řízený dokument, který musí být označen datem a verzí. V případě žádosti o nemocniční výjimku se stejným přípravkem, který byl použit v klinickém hodnocení, výrobce předloží souhrn provedených změn ve farmaceutické dokumentaci (ideálně formou tabulky porovnávající stav dříve schválený a současný spolu se zdůvodněním daných změn). Farmaceutická dokumentace je pak vyžadována také ve formátu s vyznačenými revizemi. V případě, že od předchozího schválení farmaceutické dokumentace SÚKL v rámci KH, nedošlo k žádným změnám, je i přesto třeba farmaceutickou dokumentaci předložit. V případě navazující nemocniční výjimky, je již možné na základě prohlášení, že nedošlo k žádným změnám, na dokumentaci (s uvedením dané verze) odkázat a není třeba ji předkládat.

Příloha č. 1 - Formulář žádosti o nemocniční výjimku

Příloha č. 2 - Souhrnná informace pro lékaře

Příloha č. 3 - Souhrnná informace pro pacienta

Příloha č. 4 - Označení na obalu léčivého přípravku v nemocniční výjimce