

Ročník 2010



SBÍRKA ZÁKONŮ

ČESKÁ REPUBLIKA

Částka 59

Rozeslána dne 31. května 2010

Cena Kč 25,-

O B S A H:

171. Vyhláška, kterou se mění vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění vyhlášky č. 13/2010 Sb.

171**VYHLÁŠKA**

ze dne 21. května 2010,

**kterou se mění vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků,
ve znění vyhlášky č. 13/2010 Sb.**

Ministerstvo zdravotnictví a Ministerstvo zemědělství stanoví podle § 114 odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech):

Čl. I

Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění vyhlášky č. 13/2010 Sb., se mění takto:

1. Poznámka pod čarou č. 1 zní:

„¹⁾ Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/98/ES ze dne 27. ledna 2003, kterou se stanoví standardy jakosti a bezpečnosti pro odběr, vyšetření, zpracování, skladování a distribuci lidské krve a krevních složek a kterou se mění směrnice 2001/83/ES.

Směrnice Komise 2003/63/ES ze dne 25. června 2003, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/24/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o tradiční rostlinné léčivé přípravky.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/27/ES ze

dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/28/ES ze dne 31. března 2004, kterou se mění směrnice 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2009/9/ES ze dne 10. února 2009, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES o kodexu Společenství týkajícím se veterinárních léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2006/130/ES ze dne 11. prosince 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES, pokud jde o stanovení kritérií pro vyjmutí některých veterinárních léčivých přípravků pro zvířata určená k produkci potravin z požadavku na výdej na veterinární předpis.

Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2009/35/ES ze dne 23. dubna 2009 o barvivech, která mohou být přidávána do léčivých přípravků.

Směrnice Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009, 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.“

2. V příloze č. 1 část IV zní:

„ČÁST IV PŘÍPRAVKY PRO MODERNÍ TERAPII

1. Přípravky pro moderní terapii jsou definovány v čl. 2 odst. 1 písm. a) nařízení (ES) č. 1394/2007. Žádosti o jejich registraci musí být v souladu s požadavky na formát popsány v části I této přílohy.

Pro moduly 3, 4 a 5 se použijí technické požadavky na biologické léčivé přípravky stanovené v části I této přílohy. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii popsané v oddílech 3, 4 a 5 této části přílohy upravují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Kromě toho byly ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii v této části přílohy stanoveny další doplňkové požadavky pro tyto přípravky.

Vzhledem ke specifické povaze léčivých přípravků pro moderní terapii je možné stanovit úroveň kvality a neklinické i klinické údaje, které mají být uvedeny v žádosti o registraci, na základě analýzy rizik a v souladu s vědeckými pokyny týkajícími se jakosti, bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny následující rizikové faktory: původ buněk, tzn. autogenní, allogenní, xenogenní, schopnost proliferace a diferenciaci a iniciaci imunitní odpovědi, úroveň buněčné manipulace, kombinace buněk s bioaktivními molekulami nebo strukturálními materiály, charakter léčivých přípravků pro genovou terapii, míra schopnosti replikace u virů nebo mikroorganismů používaných *in vivo*, úroveň začlenění sekvencí nukleových kyselin nebo genů do genomu, dlouhodobé působení, riziko onkogenicity a způsob podání nebo použití.

Při analýze rizik mohou být rovněž zohledněny relevantní dostupné neklinické a klinické údaje nebo zkušenosti s jinými souvisejícími léčivými přípravky pro moderní terapii.

Případné odchylky od požadavků této přílohy musí být vědecky odůvodněny v modulu 2 dokumentace k žádosti. Výše uvedená analýza rizik musí být v případě použití rovněž uvedena a popsána v modulu 2. V tomto případě je nutné uvést použitou metodiku, charakter zjištěných rizik a důsledky plynoucí z přístupu založeného na analýze rizik pro program vývoje a hodnocení a je zapotřebí popsat případné odchylky od požadavků této přílohy vyplývající z analýzy rizik.

2. Definice

Pro účely této přílohy se kromě definic uvedených v nařízení (ES) č. 1394/2007 použije následující definice

2.1. léčivých přípravků pro genovou terapii¹⁸⁾, kterými se rozumějí biologické léčivé přípravky, s výjimkou vakcín proti infekčním onemocněním, které mají následující vlastnosti:

¹⁸⁾ Směrnice Komise 2009/120/ES ze dne 14. září 2009, 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.

- a) obsahují léčivou látku, která obsahuje rekombinantní nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, opravě, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává, a
- b) jejich terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahují, nebo na produkt genetické exprese této sekvence,

2.2. léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii¹⁸⁾, kterými se rozumějí biologické léčivé přípravky, které mají následující vlastnosti:

- a) obsahují buňky nebo tkáně, které byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností významných pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestávají, přičemž za zásadní manipulace se zejména nepovažují manipulace uvedené v příloze č. 1 přímo použitelného předpisu Evropské unie¹⁹⁾, a
- b) jsou prezentovány tak, že mají vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo jsou za tímto účelem používány u lidí nebo podávány lidem.

3. Zvláštní požadavky týkající se modulu 3

3.1. Zvláštní požadavky na veškeré léčivé přípravky pro moderní terapii

K žádosti o registraci léčivého přípravku pro moderní terapii se uvede popis systému sledovatelnosti, který hodlá držitel rozhodnutí o registraci vytvořit a udržovat, aby zajistil možnost sledování jednotlivého přípravku a jeho výchozích materiálů a surovin včetně všech látek přicházejících do styku s buňkami nebo tkáněmi, které může obsahovat, od zdroje, přes výrobu, balení, skladování, přepravu, až po dodání do zdravotnického zařízení, kde je přípravek používán.

Systém sledovatelnosti má být komplementární a slučitelný s požadavky stanovenými v zákoně č. 296/2008 Sb. o lidských tkáních a buňkách, ve znění pozdějších předpisů, a vyhláškou č. 422/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka, pokud jde o lidské buňky a tkáně s výjimkou krevních buněk, a v zákoně č. 378/2007 Sb. o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, a jeho prováděcími předpisy, pokud jde o lidské krevní buňky.

3.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

3.2.1. Konečný přípravek, léčivá látka a výchozí materiály

¹⁹⁾ 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.

3.2.1.1. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaný mikroorganismus nebo virus.

Konečný léčivý přípravek sestává ze sekvence nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu nebo viru v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem. Léčivá látka sestává ze sekvence nukleové kyseliny nebo geneticky modifikovaného mikroorganismu nebo viru.

3.2.1.2. Léčivý přípravek pro genovou terapii obsahující geneticky modifikované buňky

Konečný léčivý přípravek sestává z geneticky modifikovaných buněk v konečném vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití. Konečný léčivý přípravek může být kombinován se zdravotnickým prostředkem nebo aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem.

Léčivá látka sestává z buněk geneticky modifikovaných jedním z přípravků popsaných v bodě 3.2.1.1.

3.2.1.3.

V případě přípravků sestávajících z virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky, z nichž je virový vektor získán, to znamená matečná inokula viru či virového vektoru nebo plasmidy použité k transfekci hostitelských buněk a banka základních buněk od těchto hostitelských buněk.

3.2.1.4.

V případě přípravků sestávajících z plasmidů, nevirových vektorů a geneticky modifikovaných mikroorganismů s výjimkou virů nebo virových vektorů jsou výchozími materiály složky použité k vygenerování produkční buňky, to znamená plasmid, hostitelská bakterie a banka základních buněk rekombinantních mikrobiálních buněk.

3.2.1.5.

V případě geneticky modifikovaných buněk jsou výchozími materiály složky používané k získání geneticky modifikovaných buněk, kterými jsou výchozí materiály k produkci vektorových, vektorových a lidských nebo zvířecích buněk. Od systému banky použitého k produkci vektoru se použijí zásady správné výrobní praxe.

3.2.2. Zvláštní požadavky

Kromě splnění požadavků stanovených v oddíle 3.2.1. a 3.2.2. části I této přílohy dokumentace předkládaná k žádosti o registraci léčivého přípravku pro genovou terapii obsahuje

a) informace o všech výchozích materiálech použitých k výrobě léčivé látky, včetně přípravků nezbytných pro genetickou modifikaci lidských nebo zvířecích buněk a podle potřeby následnou kultivaci a konzervaci geneticky modifikovaných buněk, s ohledem na případnou absenci purifikačních kroků,

b) údaje o genetické modifikaci, sekvenční analýze, oslabení virulence, tropismu pro zvláštní tkáně a typy buněk, závislosti mikroorganismu nebo viru na buněčném cyklu, patogenitě a vlastnostech rodičovského kmene v případě přípravků obsahujících mikroorganismus nebo virus

c) v příslušných oddílech dokumentace popis nečistot z výrobního procesu a nečistoty související s přípravkem, zejména virové kontaminanty schopné replikace, pokud daný vektor nemá být schopen replikace,

d) u léčivých přípravků sestávajících z plasmidů, údaje o kvantifikaci různých forem plasmidů po celou dobu použitelnosti léčivého přípravku,

e) u geneticky modifikovaných buněk, zhodnocení výsledků zkoušek na vlastnosti buněk před genetickou modifikací a po ní a před případnými následnými postupy zmrazení či skladování a po nich.

V případě geneticky modifikovaných buněk se kromě zvláštních požadavků na léčivé přípravky pro genovou terapii použijí jakostní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství uvedené v oddíle 3.

3.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

3.3.1. Konečný přípravek, léčivá látka a výchozí materiály

Konečný léčivý přípravek se sestává z léčivé látky ve vnitřním obalu v úpravě pro zamýšlené lékařské použití a v konečné kombinaci v případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii.

Léčivá látka se skládá z upravených buněk nebo tkání.

Za výchozí materiály pro konečný léčivý přípravek se považují další látky, zejména nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly a jiné složky, v kombinaci s manipulovanými buňkami, jichž jsou integrální součástí, přičemž nemusí být biologického původu.

Materiály použité při výrobě léčivé látky, zejména kultivační média, růstové faktory, které nemají být součástí léčivé látky, se považují za suroviny.

3.3.2. Zvláštní požadavky

Dokumentace k registraci léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství splňuje, kromě požadavků stanovených v oddílech 3.2.1. a 3.2.2 části I této přílohy, požadavky na:

3.3.2.1. výchozí materiály sestávající se

- a) ze souhrnných informací o darování, odběru a vyšetření lidských tkání a buněk v souladu s ustanoveními zákona č. 296/2008 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a vyhlášky č. 422/2008 Sb., použitých jako výchozí materiály; pokud jsou jako výchozí materiály použity jiné než zdravé buňky nebo tkáně, zejména rakovinné tkáně, je třeba jejich použití zdůvodnit,
- b) v případě směsi allogenních buněčných populací, z popisu způsobu vytváření směsí a opatření k zajištění jejich sledovatelnosti,
- c) v rámci validace výrobního procesu, z charakterizace léčivé látky a konečného přípravku, vývoje zkoušek, stanovení specifikací a stability, kde je nutné zohlednit potenciální variabilitu způsobenou lidskými nebo zvířecími tkáněmi a buňkami,
- d) v případě xenogenních přípravků pocházejících z živočišných buněk z poskytnutí informace o původu zvířat, zejména zeměpisném původu, chovu zvířat, jejich stáří, zvláštních kritériích přijatelnosti, opatřeních směřujících k prevenci a k sledování infekcí u zvířecích dárců, o zkoušení zvířat na přítomnost infekčních agens, včetně vertikálně přenášených mikroorganismů a virů, a informace o důkazech vhodnosti chovných zařízení,
- e) u přípravků pocházejících z buněk geneticky modifikovaných zvířat z popisu zvláštní vlastnosti buněk související s genetickou modifikací, kde se uvede podrobný popis metodiky tvorby a charakterizace transgenního zvířete,
- f) v případě genetické modifikace buněk z technických požadavků uvedených v oddíle 3.2.,
- g) z popisu a odůvodnění v případě zkoušení nějaké další látky, zejména nosné struktury, matrice, zdravotnické prostředky, biomateriály, biomolekuly nebo jiné složky, které jsou v kombinaci s upravenými buňkami, jichž jsou integrální součástí,

- h) v případě nosných struktur, matric a zdravotnických prostředků, na které se vztahuje definice zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, z informace požadované v rámci oddílu 3.4. pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii.

3.3.2.2. výrobní proces sestávající se

- a) z validace procesu zajišťující shodu mezi jednotlivými šaržemi a shodu procesů, funkční integritu buněk během celé výroby a přepravy až do okamžiku aplikace nebo podání a náležitý stav diferenciaci, a
- b) u buněk kultivovaných přímo uvnitř matrice, nosné struktury nebo zdravotnického prostředku nebo na matrici, nosné struktury nebo zdravotnickém prostředku, z informace o validaci procesu kultivace buněk, pokud jde o pěstování buněk, funkci a integritu kombinace.

3.3.2.3. charakterizaci a strategii kontroly sestávající se z

- a) podstatné informace o charakterizaci buněčné populace nebo směsi buněk s ohledem na totožnost, čistotu, zejména cizí mikrobiální agens a buněčné kontaminanty, životaschopnost, účinnost, karyologii a tumorigenitu a způsobilost pro zamýšlené léčebné použití, včetně prokázání genetické stability buněk,
- b) kvalitativních a pokud možno kvantitativních údajů o nečistotách souvisejících s přípravkem a nečistotách z výrobního procesu a o všech materiálech, které by mohly během výroby vyvolat přítomnost rozkládaných produktů, včetně odůvodnění rozsahu stanovení nečistot,
- c) odůvodnění, pokud určité zkoušky pro propuštění nelze provést na léčivé látce nebo konečném přípravku, ale pouze na klíčových meziproduktech nebo jako zkoušky v průběhu výrobního procesu,
- d) charakterizace dopadu biologicky aktivních molekul jako jsou růstové faktory a cytokiny a jejich interakce s jinými složkami léčivé látky, pokud jsou tyto bioaktivní molekuly součástí přípravku pocházejícího z buněk,
- e) informace o stavu diferenciaci, strukturálním a funkčním uspořádání buněk a případně vytvořené extracelulární matrici, je-li součástí zamýšlené funkce trojrozměrná struktura; daná informace je součástí charakterizace pro tyto přípravky pocházející z buněk; podle potřeby se fyzikálně-chemická charakterizace doplní neklinickými hodnoceními.

3.3.2.4. pomocné látky

V případě pomocných látek používaných v buněčných nebo tkáňových léčivých přípravcích, zejména složky transportního média, se používají požadavky na nové pomocné látky stanovené v části I této přílohy, pokud neexistují údaje o interakcích mezi buňkami nebo tkáněmi a pomocnými látkami.

3.3.2.5. vývojové studie

Popis vývojového programu se musí týkat volby materiálů a procesů, a to zejména s ohledem na integritu buněčné populace v konečném složení.

3.3.2.6. referenční materiály

Pro danou léčivou látku a konečný přípravek je doložen a charakterizován referenční standard, který je pro ně podstatný a specifický.

3.4. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky

3.4.1. Léčivý přípravek pro moderní terapii obsahující zdravotnické prostředky podle článku 7 nařízení (ES) č. 1394/2007.

Součástí dokumentace předkládané k žádosti o registraci léčivého přípravku pro moderní terapii obsahujícího zdravotnické prostředky je

- a) popis fyzikálních vlastností a účinku přípravku,
- b) popis metod vývoje přípravku, popis interakce a kompatibility mezi geny, buňkami nebo tkáněmi a strukturálními složkami.

3.4.2. Kombinované léčivé přípravky pro moderní terapii podle čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1394/2007

Pro buněčnou nebo tkáňovou část kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství uvedené v oddíle 3.3. a v případě geneticky modifikovaných buněk se použijí zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii uvedené v oddíle 3.2.

Zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek může být integrální součástí léčivé látky. V případě, že je zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek v okamžiku výroby, aplikace nebo podání konečného přípravku kombinován s příslušnými buňkami, považuje se za integrální součást konečného přípravku.

Součástí dokumentace předkládané k žádosti o registraci kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jsou informace týkající se zdravotnického prostředku nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je integrální součástí léčivé látky nebo konečného přípravku, jež jsou podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii. Tyto informace zahrnují:

- a) informace o volbě a zamýšlené funkci zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s jinými složkami přípravku,
- b) prokázání shody zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze č. 1 nařízení vlády č. 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky, ve znění pozdějších předpisů, nebo shody aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, se základními požadavky stanovenými v příloze č. 1 nařízení vlády č. 154/2004 Sb., kterým se stanoví požadavky na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky, ve znění pozdějších předpisů,
- c) případně prokázání souladu zdravotnického prostředku nebo implantabilního zdravotnického prostředku s požadavky týkajícími se TSE stanovenými v zákoně č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění zákona č. 205/2002 Sb., a nařízení vlády č. 251/2003 Sb., kterým se mění některá nařízení vlády vydaná k provedení zákona č. 22/1997 Sb., o technických požadavcích na výrobky a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů, ve znění nařízení vlády č. 336/2004 Sb.,
- d) jsou-li k dispozici, výsledky případného posouzení zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, nebo aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, který je součástí daného celku, které provedl subjekt v souladu se zákonem č. 123/2000 Sb. o zdravotnických prostředcích, ve znění pozdějších předpisů, a jeho prováděcími předpisy.

Subjekt, který provedl posouzení podle písmene d) tohoto oddílu, poskytne na vyzvání příslušného orgánu, který danou žádost posuzuje, veškeré informace související s výsledky posouzení v souladu se zákonem č. 123/2000 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a jeho prováděcími předpisy. Může se jednat o informace a dokumenty obsažené v dotčené žádosti o posouzení shody, podstatné pro hodnocení kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii jako celku.

4. Zvláštní požadavky týkající se modulu 4

4.1. Zvláštní požadavky na veškeré léčivé přípravky pro moderní terapii

Z důvodu jedinečných a rozmanitých strukturálních a biologických vlastností léčivých přípravků pro moderní terapii nemusí být požadavky části I modulu 4 této přílohy ohledně farmakologických a toxikologických zkoušek léčivých přípravků vždy vhodné. Technické požadavky v oddílech 4.1., 4.2. a 4.3. níže vysvětlují, jak se požadavky uvedené v části I této přílohy vztahují na léčivé přípravky pro moderní terapii. Ve vhodných případech a s přihlédnutím ke specifickým vlastnostem léčivých přípravků pro moderní terapii byly stanoveny doplňkové požadavky.

V neklinickém přehledu musí být vysvětleno a opodstatněno odůvodnění neklinického vývoje a kritéria použitá pro výběr příslušných druhů a modulů *in vitro* a *in vivo*. Zvolený zvířecí model/modely může zahrnovat zvířata se sníženou imunitou, zvířata s cíleně inaktivovaným knock-out genem, či zvířata humanizovaná nebo transgenní. Zváží se použití homologních modelů, zejména buňky myši analyzované u myši nebo modely napodobující onemocnění, především pro studie imunogenity a imunotoxicity.

Kromě požadavků uvedených v části I je obsahem dokumentace předkládané k žádosti o registraci prokázání bezpečnosti, vhodnost a biokompatibilita všech strukturálních složek jako jsou matrice, nosné struktury a zdravotnické prostředky a případných dalších látek jako jsou buněčné přípravky, biomolekuly, biomateriály a chemické látky, které jsou přítomny v konečném přípravku. Zohlední se jejich fyzikální, mechanické, chemické a biologické vlastnosti.

4.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

Za účelem určení rozsahu a typu neklinických studií nezbytných ke stanovení vhodné úrovně neklinických údajů o bezpečnosti se přihlíží k charakteru a typu léčivého přípravku pro genovou terapii.

4.2.1. Farmakologie

Součástí dokumentace předkládané k žádosti o registraci léčivých přípravků pro genovou terapii je

- a) studie o působení *in vitro* a *in vivo* týkající se navrženého léčebného použití farmakodynamické studie pro průkaz koncepce, s použitím modelů u příslušných druhů zvířat, které mají prokázat, že sekvence nukleové kyseliny dosáhne svého zamýšleného cíle, tj. cílového orgánu nebo buněk a uskuteční svou zamýšlenou funkci, tzn. úroveň exprese a funkční působení. V rámci studie se poskytnou údaje o trvání účinku sekvence nukleové kyseliny a o navržených schématech dávkování v klinických studiích,
- b) studie k potvrzení specifity a trvání působení a účinnosti v cílových buňkách a tkáních v případě, že má léčivý přípravek pro genovou terapii působit selektivně nebo cíleně.

4.2.2. Farmakokinetika

- a) Studie biodistribuce zahrnuje hodnocení persistence, clearance a mobilizace. Dále součástí studie biodistribuce je doložení údajů o riziku přenosu přes zárodečnou linii.
- b) Společně s posouzením rizika pro životní prostředí jsou uvedeny údaje o hodnocení vylučování a rizika přenosu na třetí strany, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

4.2.3. Toxikologie

- a) U konečného léčivého přípravku pro genovou terapii se posuzuje jeho toxicita. Kromě toho se v závislosti na typu přípravku zohlední jednotlivá zkoušení léčivé látky a

pomocných látek a zhodnotí se účinek in vivo u látek odvozených od exprimované sekvence nukleové kyseliny, které nejsou určeny pro fyziologickou funkci.

- b) Studie toxicity po jedné dávce mohou být kombinovány s farmakologickými a farmakokinetickými studiemi bezpečnosti, například k hodnocení persistence.
- c) Studie toxicity po opakovaných dávkách jsou uvedeny v případech, že je zamýšleno opakované dávkování u lidí. Způsob a schéma podávání musí přesně odpovídat plánovanému klinickému dávkování. V případech, kdy jednorázové dávkování může u lidí způsobit prodloužené působení sekvence nukleové kyseliny, se zváží studie toxicity po opakovaných dávkách. Trvání studií může být delší než v případě standardních studií toxicity v závislosti na persistenci léčivého přípravku pro genovou terapii a očekávaných potenciálních rizicích. V tomto případě je uvedeno odůvodnění doby trvání studie.
- d) Součástí studie toxicity je doložení vyhodnocení zkoušek léčivého přípravku pro genovou terapii na genotoxicitu. Nicméně standardní studie genotoxicity se provádějí pouze v případech, kdy jsou nezbytné pro zkoušky určité nečistoty nebo složky přenašeče.
- e) Součástí studie toxicity je doložení vyhodnocení zkoušek léčivého přípravku pro genovou terapii na karcinogenitu. Standardní celoživotní studie karcinogenity u hlodavců se nepožadují. Nicméně musí být v závislosti na typu přípravku zhodnocen v příslušných in vivo anebo in vitro modelech in vivo / in vitro tumorogenní potenciál.
- f) Reprodukční a vývojová toxicita: je doložena studií účinků na fertilitu a reprodukční funkci, studií embryonální či fetální a perinatální toxicity a studií přenosu přes zárodečnou linii, není-li jejich neposkytnutí řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.
- g) Doplňkové studie toxicity

1. Studie integrace:

Pro každý léčivý přípravek pro genovou terapii se poskytnou studie integrace, pokud není neposkytnutí těchto studií vědecky odůvodněno, například protože sekvence nukleových kyselin neproniknou do buněčného jádra. Studie integrace se provedou v případě léčivých přípravků pro genovou terapii, u nichž se sice neočekává schopnost integrace, avšak údaje o biodistribuci naznačují riziko přenosu přes zárodečnou linii.

2. Imunogenita a imunotoxicita:

Součástí studie na toxicitu je doložení výzkumu potenciálních imunogenních a imunotoxických účinků.

4.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii a na přípravky tkáňového inženýrství

4.3.1. Farmakologie

- a) Primární farmakologickou studií je doložen průkaz koncepce. Prozkoumá se interakce přípravků pocházejících z buněk s okolní tkání.
- b) Stanoví se množství přípravku potřebné k dosažení předpokládaného účinku, to je efektivní dávka a v závislosti na typu přípravku frekvence podávání.
- c) Zohlední se sekundární farmakologické studie ke zhodnocení potenciálních fyziologických účinků, které nesouvisí s předpokládaným léčebným účinkem léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii a přípravku tkáňového inženýrství nebo dalších látek, neboť kromě sledování bílkoviny může dojít k vyloučení biologicky aktivních molekul, nebo sledovaná bílkovina může mít nežádoucí cílová místa.

4.3.2. Farmakokinetika

- a) Konvenční farmakokinetické studie k hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování se nepožadují, pokud jsou vyhodnoceny parametry jako životaschopnost,

délka života, distribuce, růst, diferenciace a migrace, není-li jejich nezhodnocení řádně odůvodněno v žádosti na základě dotčeného typu přípravku.

- b) V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství, které produkují systémově aktivní biomolekuly, se zhodnotí distribuce, trvání a úroveň exprese těchto molekul.

4.3.3. Toxikologie

- a) U konečného léčivého přípravku se posuzuje jeho toxicita. Zohlední se jednotlivá zkoušení léčivé látky, pomocných látek, dalších látek a případných nečistot z výrobního procesu.
- b) V případě, že je trvání pozorování delší než v případě standardních studií toxicity, zohlední se rovněž očekávaná životnost léčivého přípravku, společně s jeho farmakodynamickým a farmakokinetickým profilem. V tomto případě je uvedeno odůvodnění doby trvání studie.
- c) Konvenční studie karcinogenity a genotoxicity se požadují, pouze v souvislosti s tumorogenním potenciálem přípravku.
- d) Doloží se výzkum na potenciální imunogenní a imunotoxické účinky léčivého přípravku.
- e) V případě přípravků pocházejících z buněk a obsahujících zvířecí buňky je třeba vyřešit související specifické otázky týkající se bezpečnosti, jako je přenos xenogenních patogenů na člověka.

5. Zvláštní požadavky týkající se modulu 5

5.1. Zvláštní požadavky na veškeré léčivé přípravky pro moderní terapii

5.1.1. Zvláštní požadavky v tomto oddíle části IV jsou doplňkovými požadavky k požadavkům stanoveným v modulu 5 v části I této přílohy.

5.1.2. Pokud klinická aplikace léčivých přípravků pro moderní terapii vyžaduje zvláštní souběžnou léčbu a zahrnuje chirurgické zákroky, léčebný postup se zhodnotí a popíše jako celek, včetně informace o standardizaci a optimalizaci těchto postupů během klinického vývoje.

Pokud zdravotnické prostředky použité během chirurgických zákroků k aplikaci, implantaci nebo podání léčivého přípravku pro moderní terapii by mohly mít dopad na účinnost nebo bezpečnost léčivého přípravku pro moderní terapii, je třeba poskytnout informace o těchto zdravotnických prostředcích.

Stanoví se specifická odborná způsobilost nutná k provedení aplikace, implantace, podání nebo navazujících opatření. Podle potřeby se doloží plán proškolení zdravotnických pracovníků ohledně postupů použití, aplikace, implantace nebo podání těchto přípravků.

5.1.3. Pokud se vzhledem k charakteru léčivých přípravků pro moderní terapii jejich výrobní proces v průběhu klinického vývoje změní, mohou být vyžádány doplňkové studie k prokázání srovnatelnosti.

5.1.4. V průběhu klinického vývoje je třeba vyhodnotit rizika vyplývající z potenciálních infekčních agens nebo použití materiálu živočišného původu a přijmout opatření ke snížení takových rizik.

5.1.5. Volba dávek a rozvrh použití jsou stanoveny na základě studií dávkování.

5.1.6. Účinnost navržených indikací je podložena příslušnými výsledky z klinických studií s využitím klinicky významných parametrů pro zamýšlené použití. V určitých klinických

podmínkách může být požadován důkaz dlouhodobé účinnosti a poskytnutí strategie hodnocení dlouhodobé účinnosti.

5.1.7. V plánu řízení rizik je uvedena strategie dlouhodobého sledování bezpečnosti a účinnosti.

5.1.8. V případě kombinovaných léčivých přípravků pro moderní terapii jsou studie bezpečnosti a účinnosti navrženy a prováděny pro kombinovaný přípravek jako celek.

5.2. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro genovou terapii

5.2.1. Farmakokinetické studie u lidí

Farmakokinetické studie u lidí zahrnují následující aspekty:

- a) studie vylučování k řešení otázky vylučování léčivých přípravků pro genovou terapii;
- b) studie biodistribuce;
- c) farmakokinetické studie léčivého přípravku a funkčních skupin odpovědných za expresi genů zejména exprimované bílkoviny nebo reprezentativní „podpisové“ genomové sekvence.

5.2.2. Farmakodynamické studie u lidí

Farmakodynamické studie u lidí se musí zabývat expresí a funkcí sekvence nukleové kyseliny po podání léčivého přípravku pro genovou terapii.

5.2.3. Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

- a) výskytem vektoru schopného replikace;
- b) výskytem nových kmenů;
- c) přeskupením stávajících genomových sekvencí;
- d) neoplastickou proliferací způsobenou inzerční mutagenicitou.

5.3. Zvláštní požadavky na léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii

5.3.1. Léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definovaných aktivních molekul.

V případě léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii, u nichž je způsob účinku založen na produkci definovaných aktivních molekul, je nutné se zabývat farmakokinetickým profilem, zejména distribucí, trváním a úrovní exprese těchto molekul, pokud je to možné.

5.3.2. Biodistribuce, persistence a dlouhodobé přihojení složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.

V průběhu klinického vývoje je nutné se zabývat biodistribucí, persistencí a dlouhodobým přihojením složek léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.

5.3.3. Studie bezpečnosti

Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty:

- a) distribucí a přihojením po podání;
- b) ektopickým přihojením;
- c) onkogenní transformací a věrností buněk či tkání k příslušné linii.

5.4. Zvláštní požadavky na přípravky tkáňového inženýrství

5.4.1. Farmakokinetické studie

Pokud pro přípravky tkáňového inženýrství nejsou relevantní konvenční farmakokinetické studie, je nutné se v průběhu klinického vývoje zabývat biodistribucí, persistencí a rozkladem složek přípravků tkáňového inženýrství.

5.4.2. Farmakodynamické studie

Farmakodynamické studie jsou navrženy a uzpůsobeny vždy s ohledem na specifické vlastnosti přípravků tkáňového inženýrství, které jsou doloženy údaji o průkazu koncepce a kinetice přípravku k dosažení zamýšlené regenerace, reparace nebo výměny. Vhodné farmakodynamické markery související se zamýšlenou funkcí a strukturou se zohlední.

5.4.3. Studie bezpečnosti

Použije se oddíl 5.3.3.“.

Čl. II

Tato vyhláška nabývá účinnosti 15. dnem ode dne jejího vyhlášení.

Ministryně zdravotnictví:

Jurásková v. r.

Ministr zemědělství:

Ing. Šebesta v. r.



Vydává a tiskne: Tiskárna Ministerstva vnitra, p. o., Bartůňkova 4, pošt. schr. 10, 149 01 Praha 415, telefon: 272 927 011, fax: 974 887 395 – **Redakce:** Ministerstvo vnitra, nám. Hrdinů 1634/3, pošt. schr. 155/SB, 140 21 Praha 4, telefon: 974 817 287, fax: 974 816 871 – **Administrace:** písemné objednávky předplatného, změny adres a počtu odebíraných výtisků – MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, fax: 519 321 417, e-mail: sbirky@moraviapress.cz. Objednávky ve Slovenské republice přijímá a titul distribuuje Magnet-Press Slovakia, s. r. o., Teslova 12, 821 02 Bratislava, tel.: 00421 2 44 45 46 28, fax: 00421 2 44 45 46 27. **Roční předplatné** se stanovuje za dodávku kompletního ročníku včetně rejstříku z předcházejícího roku a je od předplatitelů vybíráno formou záloh ve výši oznámené ve Sbírce zákonů. Závěrečné vyúčtování se provádí po dodání kompletního ročníku na základě počtu skutečně vydaných částek (první záloha na rok 2010 činí 6 000,- Kč) – Vychází podle potřeby – **Distribuce:** MORAVIAPRESS, a. s., U Póny 3061, 690 02 Břeclav, celoroční předplatné – 516 205 176, 516 205 175, objednávky jednotlivých částek (dobírky) – 516 205 175, objednávky-knihkupci – 516 205 175, faxové objednávky – 519 321 417, e-mail – sbirky@moraviapress.cz, zelená linka – 800 100 314. **Internetová prodejna:** www.sbirkyzakonu.cz – **Drobný prodej** – **Benešov:** Oldřich HAAGER, Masarykovo nám. 231; **Brno:** Ing. Jiří Hrazdil, Vranovská 16, SEVT, a. s., Česká 14; **České Budějovice:** SEVT, a. s., Česká 3, tel.: 387 319 045; **Cheb:** EFREX, s. r. o., Karlova 31; **Chomutov:** DDD Knihkupectví – Antikvariát, Ruská 85; **Kadaň:** Knihařství – Příbíkova, J. Švermy 14; **Kladno:** eL VaN, Ke Stadionu 1953, tel.: 312 248 323; **Klatovy:** Krameriovo knihkupectví, nám. Míru 169; **Liberec:** Podještědské knihkupectví, Moskevská 28; **Litoměřice:** Jaroslav Tvrdík, Štursova 10, tel.: 416 732 135, fax: 416 734 875; **Most:** Knihkupectví „U Knihomila“, Ing. Romana Kopková, Moskevská 1999; **Olomouc:** ANAG, spol. s r. o., Denisova č. 2, Zdeněk Chumchal – Knihkupectví Tycho, Ostružnická 3; **Ostrava:** LIBREX, Nádražní 14, Profesio, Hollarova 14, SEVT, a. s., Denisova 1; **Otrokovice:** Ing. Kučeřík, Jungmannova 1165; **Pardubice:** LEJHANEK, s. r. o., třída Míru 65; **Plzeň:** Typos, tiskařské závody s. r. o., Úslavská 2, EDICUM, Bačická 15, Technické normy, Na Roudné 5, Vydavatelství a naklad. Aleš Čeněk, nám. Českých bratří 8; **Praha 1:** NEOLUXOR, Na Poříčí 25, LINDE Praha, a. s., Opletalova 35, NEOLUXOR s. r. o., Václavské nám. 41; **Praha 4:** SEVT, a. s., Jihlavská 405; **Praha 6:** PPP – Staňková Isabela, Puškinovo nám. 17, PERIODIKA, Komornická 6; **Praha 8:** Specializovaná prodejna Sbírky zákonů, Sokolovská 35, tel.: 224 813 548; **Praha 9:** Abonentní tiskový servis-Ing. Urban, Jablonecká 362, po-pá 7-12 hod., tel.: 286 888 382, e-mail: tiskovy.servis@abonent.cz, DOVOZ TISKU SUWECO CZ, Klečákova 347; **Praha 10:** BMSS START, s. r. o., Vinohradská 190, MONITOR CZ, s. r. o., Třebostická 5, tel.: 283 872 605; **Přerov:** Odborné knihkupectví, Bartošova 9, Jana Honková-YAHO-i-centrum, Komenského 38; **Sokolov:** KAMA, Kalousek Milan, K. H. Borovského 22, tel./fax: 352 605 959; **Tábor:** Milada Simonová – EMU, Zavadilská 786; **Teplice:** Knihkupectví L & N, Kapelní 4; **Ústí nad Labem:** PNS Grosso s. r. o., Havířská 327, tel.: 475 259 032, fax: 475 259 029, Kartoon, s. r. o., Solvayova 1597/3, Vazba a doplňování Sbírek zákonů včetně dopravy zdarma, tel.+fax: 475 501 773, www.kartoon.cz, e-mail: kartoon@kartoon.cz; **Zábřeh:** Mgr. Ivana Patková, Žižkova 45; **Žatec:** Simona Novotná, Brázda-prodejna u pivovaru, Žižkovo nám. 76, Jindřich Procházka, Bezděkov 89 – Vazby Sbírek, tel.: 415 712 904. **Distribuční podmínky předplatného:** jednotlivé částky jsou expedovány neprodleně po dodání z tiskárny. Objednávky nového předplatného jsou vyřizovány do 15 dnů a pravidelné dodávky jsou zahajovány od nejbližší částky po ověření úhrady předplatného nebo jeho zálohy. Částky vyšlé v době od zaevidování předplatného do jeho úhrady jsou doposílány jednorázově. Změny adres a počtu odebíraných výtisků jsou prováděny do 15 dnů. **Reklamacce:** informace na tel. čísle 516 205 175. V písemném styku vždy uvádějte IČO (právnícká osoba), rodné číslo (fyzická osoba). **Podávání novinových zásilek** povoleno Českou poštou, s. p., Odštěpný závod Jižní Morava Ředitelství v Brně č. j. P/2-4463/95 ze dne 8. 11. 1995.