

Masarykova univerzita

Právnická fakulta

LL.M. obchodní právo



Disertační práce

**Analýza legislativy regulující
komerční využití mesenchymálních
kmenových buněk v České
republice**



2014/2015

Zbyněk Gregor

„Důvěrné“

Právnická fakulta Masarykovy univerzity

LL.M. - obchodní právo (LL.M. in Corporate Law)

Disertační práce

Analýza legislativy regulující komerční využití mesenchymálních kmenových buněk v České republice

2014/2015

Vedoucí disertační práce:

doc. JUDr. Filip Křepelka, Ph.D.



Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma Analýza legislativy regulující komerční využití mesenchymálních kmenových buněk v České republice zpracoval sám a uvedl jsem všechny použité prameny.

Obsah

Obsah	3
Slovník	5
Poděkování.....	6
1 Popis disertační práce	7
1.1 Preambule	7
1.2 Cíl disertační práce	7
1.2.1 Hypotézy k ověření.....	8
2 Klasifikace a registrace	9
2.1 Medicínská klasifikace.....	9
2.2 Právní klasifikace dle legislativy EU	11
2.2.1 Lidské tkáně a buňky	12
2.2.2 Léčivé přípravky pro moderní terapii	13
2.2.2.1 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT	13
2.2.2.2 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 o registraci přípravků.....	15
2.2.2.3 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu humánních LP	16
2.2.2.4 Směrnice Komise 2009/120/ES o změně 2001/83/ES o kodexu LPMT	17
2.3 Evropská léková agentura	18
2.3.1 Marketing Authorisation Applications	18
2.3.2 CAD procedury a doporučení	20
2.3.2.1 Reflection paper on stem cell-based medicinal products classification	21
2.3.2.2 Stanovisko EMA k využívání neregistrovaných LPMT	22
2.4 Právní klasifikace dle legislativy České republiky	23
2.4.1 Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech	23
2.4.1.1 Žádost o nemocniční výjimku pro léčivé přípravky pro moderní terapie	24
2.4.2 Zákon č. 296/2008 Sb., o tkáních a buňkách.....	26
2.4.3 Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách	27
2.4.4 Zákon č. 89/2012 Sb., občanský zákoník.....	28
3 Cena a úhrada	29
3.1 Kategorizační rozvaha	29
3.2 Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.....	31
3.2.1 Maximální cena	32
3.2.1.1 Cenový předpis FAR 1/2013 – MZ.....	33
3.2.2 Úhrada při klasifikaci – léčivý přípravek.....	33

3.2.2.1	Výjimečná úhrada.....	37
3.2.3	Úhrada při klasifikaci – léčba.....	39
4	Patentová ochrana	40
4.1	Směrnice EP a Rady 98/44/ES o právní ochraně biotechnologických vynálezů.....	40
4.1.1	Rozhodnutí o předběžné otázce Oliver Brüstle v. Greenpeace eV	41
4.2	Typy patentů mesenchymálních kmenových buněk.....	42
5	Shrnutí.....	44
	Summary	48
	Použité prameny	50
	Literatura.....	50
	Judikatura.....	50
	Evropské právní předpisy	50
	České právní předpisy	51
	Ostatní.....	52
	Příloha A - Příloha nařízení ES č. 726/2004	54
	A.1 LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PODLÉHAJÍCÍ REGISTRACI SPOLEČENSTVÍM.....	54

Seznam obrázků

Obrázek 1 -	Postup získání stromální vaskulární frakce SVF (ASCs) z lidského lipoaspirátu	10
Obrázek 2 -	Schvalovací proces LPMT	18
Obrázek 3 -	Přehled počtu "Marketing Authorisation Applications", stav k 22. 4. 2015	19

Slovník

Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) - mesenchymální kmenové stromální buňky jsou multipotentní buňky se schopností se diferencovat na široké spektrum různých buněk v lidském organismu včetně osteoblastů, chondrocytů a adipocitů.

Bone marrow-derived MSCs (BM-MSCs) - výše uvedené MSCs získané z kostní dřeně.

Adipose tissue-derived MSCs (ASCs) - výše uvedené MSCs získané z tukové tkáně.

Human embryonic stem cells (hESCs) - lidské embryonální kmenové buňky

Advanced therapy medicinal products (ATMP) – léčivé přípravky moderní terapie (**LPMT**), nový terminus technicus označující léčivé přípravky typu přípravků pro genovou terapii, přípravků pro somatobuněčnou terapii a přípravků tkáňového inženýrství.

Gene therapy medicinal product (GTMP) - léčivé přípravky pro genovou terapii, podtyp LPMT.

Somatic cell therapy medicinal product (sCTMP) - léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii podtyp LPMT.

Tissue engineered product (TEP) - přípravky tkáňového inženýrství, podtyp LPMT.

Autologní - tkáň pocházející od téhož jedince (např. kostní dřeň odebraná před léčbou a vrácená zpět stejnému jedinci po léčbě).

Allogenní - tkáň pocházející ze stejného druhu, ale jiného jedince (alogenní transplantát - přenos tkáň nebo orgánu mezi dvěma lidmi).

Poděkování

Rád bych poděkoval doc. JUDr. Filipu Křepelkovi, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování mé disertační práce.

Mé poděkování patří též všem přednášejícím pedagogům Právnické fakulty Masarykovy univerzity Brno za všechny zajímavé a velmi přínosné prezentace a diskuze napříč problematikou obchodního práva, které ucelily můj profesní náhled na Corporate Law.

Disertační práce vznikla spontánně na průsečíku nového vědního oboru medicíny 21. století a obchodního práva za účelem základní orientace jednatelů a obchodních ředitelů biotechnologických společností v problematice komerčního využití mesenchymálních kmenových buněk v České republice při uvádění léčivých přípravků pro moderní terapie na český trh za předpokladu léčby pacientů postupem „lege artis“ a získání úhrady z prostředků veřejného zdravotnictví „de iure“.

DRAFT

1 Popis disertační práce

1.1 Preambule

Využití kmenových buněk v medicíně patří mezi relativně nové oblasti, kam svoji pozornost směřuje současná věda. *Kmenové buňky jsou nediferencované živočišné buňky, které mají schopnost se dělit (proliferovat) a přeměnit se na jiný buněčný typ (diferencovat). Tato schopnost umožňuje tělu vytvořit nové buňky a opravit tak poškozené části těla, které se skládá např. z buněk, které se neumí dělit¹.* Kmenové buňky mají obrovský léčebný potenciál, jehož využití se dá v budoucnu předpokládat v léčbě mnoha onemocnění. Autologní kmenové buňky pacienta se získávají zpravidla z kostní dřeně nebo z tukové tkáně a jejich využití se nabízí zejména v plastické chirurgii, ortopedii, neurologii, léčbě autoimunitních onemocnění, transplantacích a dalších oblastech medicíny včetně léčby onkologických pacientů imunoterapií protinádorovými vakcínami a dendritickými buňkami. Vlastní výzkum v oblasti použití kmenových buněk bude výsadou dalších desetiletí, přičemž paralelně s rozvojem medicínského poznání je třeba současně řešit i otázky související s právními, společenskými a etickými aspekty použití kmenových buněk v humánní, případně i veterinární, medicíně.

1.2 Cíl disertační práce

Cílem disertační práce „Analýza legislativy regulující komerční využití mesenchymálních kmenových buněk v České republice“ je zmapovat české právní prostředí a základní legislativu, která v současnosti reguluje komerční využití kmenových buněk v praxi. Vzhledem ke komplexnosti problematiky a rozvoji v posledních 10 letech, kdy je Česká republika součástí Evropské Unie, se dá předpokládat těsná provázanost české legislativy s právem Evropské Unie.

Opomeneme-li primární oblast výzkumu a vývoje („**Research & Development**“) a oblast prodeje konečnému zákazníkovi („**Sales**“), tak tři hlavní klíčové oblasti, které autor považuje za zcela zásadní pro úspěšnou komercializaci jakéhokoliv humánního léčivého přípravku, jsou 1) registrace, 2) cena & úhrada a 3) patentová ochrana.

¹ http://cs.wikipedia.org/wiki/Kmenov%C3%A1_bu%C5%88ka

První, zásadní oblastí je klasifikace a schvalování marketingové registrace léčivých přípravků (dále jen „LP“) na bázi mesenchymálních kmenových buněk v České republice. Terminologicky se jedná o tzv. **Léčivé přípravky moderní terapie („Advanced therapy medicinal products“)**, které mohou být typu a) přípravků pro genovou terapii, b) přípravků pro somatobuněčnou terapii a c) přípravků tkáňového inženýrství. Schválení marketingové registrace (**„Marketing Authorization“**) je nezbytnou podmínkou pro poskytování léčby pacientům legálním způsobem.

Druhou, klíčovou oblastí je problematika stanovení ceny léčivého přípravku moderní terapie (dále jen „LPMT“) a získání úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (**„Price, Reimbursement, Access“**). Žádné LPMT nejsou v současné době hrazeny z prostředků veřejného zdravotnictví, nicméně v postsocialistické éře nelze očekávat, že by pacienti byly ochotni investovat do svého zdraví větší finanční částky, proto významnější komerční úspěch je vázán na případnou úhradu z prostředků veřejného zdravotnictví. Toto tvrzení nevylučuje podávání léčby samoplátcům.

Poslední, třetí oblastí je problematika zajištění **patentové ochrany** izolovaných kmenových buněk pro vědce i investory. Ochrana duševního vlastnictví a zaručení řádné patentové ochrany je klíčové pro získávání dalších investic tohoto slibného oboru terapeutické a regenerativní medicíny.

1.2.1 Hypotézy k ověření

1. Ověřit, zda a jakým způsobem klasifikovat a kategorizovat komerční přípravky získané z mesenchymálních kmenových buněk.
2. Ověřit, zda a jak je nutné přípravky založené na mesenchymálních kmenových buňkách registrovat v rámci schvalovacího procesu u Evropské lékové agentury.
3. Ověřit, zda existují legální možnosti podávání léčby založené na kmenových buňkách před oficiální registrací u Evropské lékové agentury.
4. Ověřit, zda přípravky získané z mesenchymálních kmenových buněk je možno považovat za subtype léčivého přípravku, který spadá pod jurisdikci zákona o léčivech, nebo zda podání mesenchymálních kmenových buněk je považováno za léčbu.
5. Ověřit, jakým způsobem by bylo možno přiznat úhradu z veřejného zdravotního pojištění.
6. Ověřit, jakým způsobem by se dala zajistit patentová ochrana zajišťující další rozvoj oboru a získání investic do výzkumu a vývoje.

2 Klasifikace a registrace

2.1 Medicínská klasifikace

Není účelem disertační práce komplexně zpracovat shrnutí medicínského poznání v oblasti kmenových buněk, neboť z pohledu práva nemá podstatnější dopad na rozhodování či výklad, nicméně je třeba alespoň zmínit základní dělení. Pro potřeby této práce můžeme kmenové buňky rozdělit na:

- 1) embryonální kmenové buňky („**Human embryonic stem cells - hESCs**“)
- 2) hematopoetické kmenové buňky („**Hematopoietic stem cells – HSCs**“)
- 3) mesenchymální/stromální buňky („**Mesenchymal stem/stromal cells - MSCs**“)

První dvě skupiny, tj. embryonální a hematopoetické kmenové buňky, nejsou v disertační práci dále řešeny a zájem je soustředěn výhradně na mesenchymální/stromální kmenové buňky, někdy rovněž označované somatické/adultní kmenové buňky. Zatímco získávání hESCs je podmíněno zničením raných lidských embryí, tak využívání somatických, mesenchymálních, stromálních, nebo-li adultních kmenových buněk nepřináší v zásadě žádné etické problémy a v rámci práce je analyzována pouze relevantní legislativa pro tyto typy kmenových buněk.

Mesenchymální/stromální buňky („**Mesenchymal stem/stromal cells**“), (dále jen „**MSCs**“) představují heterogenní populaci buněk s multilineárním diferenciacním potenciálem. Podle místa a způsobu izolace se dále rozlišují na „**Bone marrow-derived MSCs**“ (dále jen „**BM-MSCs**“) a „**Adipose tissue-derived MSCs**“ (dále jen „**ASCs**“). Oba typy BM-MSCs i ASCs sdílejí mnoho podobných biologických vlastností, na druhou stranu jsou mezi nimi významné rozdíly ve smyslu diferenciacního potenciálu, imunofenotypu, proteomu a imunomodulačních aktivit.² Ke dni 2. 6. 2015 bylo na ClinicalTrials.gov³ pod termínem „stem cells“ registrováno celkem 4994 studií, z toho 503 studií s mesenchymálními kmenovými buňkami, a dále specificky 31 studií s BM-MSCs a 157 studií s ASCs. Převaha studií prováděná s ASCs svědčí o tom, že díky snadnější a bezpečnější izolaci lze z tukové tkáně snadněji získat také větší množství kmenových buněk než z kostní dřeně.

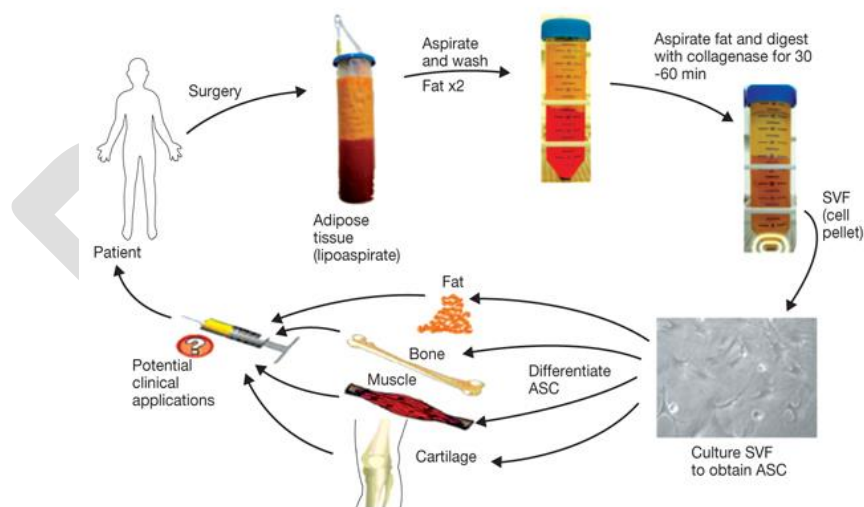
² Strioga et al; Stem Cells and Development. 2012-09-20, vol. 21, issue 14: Same or Not the Same?

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Jiným možným způsobem jejich klasifikace je dělení původu a diferenačního (vývojového) potenciálu na kmenové buňky totipotentní, pluripotentní, multipotentní, unipotentní a fetální. Po právní stránce však toto dělení není již podstatné.

Odborná literatura rovněž řeší otázky, který typ MSCs, zda BM-MSCs nebo ASCs, je vhodnější pro konkrétní specifickou léčbu. V současné době mají kmenové buňky nejslibnější využití v:

1. plastické chirurgii (autologní lipoinjekce; augmentace měkkých tkání – prsa, zadek; korekce deformit; omlazování obličeje v souvislosti s věkem)
2. ortopedii (defekty kloubních chrupavek léčené aplikací autologních chondrocytů)
3. v léčbě infarktu myokardu
4. v akutní léčbě Graft-versus-host disease
5. v léčbě autoimunitních nemocí (Crohnova nemoc; systémový lupus erythematosus; roztroušená skleróza; diabetes mellitus)
6. v léčbě poúrazových poruch centrálního nervového systému (míšň léze)



Obrázek 1 - Postup získání stromální vaskulární frakce SVF (ASCs) z lidského lipoaspirátu

2.2 Právní klasifikace dle legislativy EU

Oblast regulace a rozlišování humánních léčivých přípravků spadá sféry vlivu Evropské Unie a vstupem České republiky do Evropské unie byly transponovány mnohá nařízení a směrnice právě z oblasti regulace LP. Mezi stavební právními předpisy regulace LP patří nařízení (ES) č. 726/2004 o registraci léčivých přípravků a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii upravující původní směrnici 2001/83/ES.

S odkazem na výše uvedené, základní principy rozlišování humánních léčivých přípravků od jiných výrobků přehledně zpracoval ve své metodice Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“) v rámci aktualizace UST – 30, verze 4⁴ ze dne 1. 1. 2014.

V rámci metodiky UST – 30 jsou rozlišovány následující kategorie:

- 1) zdravotnické prostředky
- 2) doplňky stravy
- 3) potraviny pro zvláštní výživu
- 4) kosmetické přípravky
- 5) biocidní přípravky
- 6) léčivé přípravky, definované jako
 - 6a) léčivé přípravky podle prezentace
 - 6b) léčivé přípravky podle funkce.
- 7) lidské tkáně a buňky
- 8) krev a její složky
- 9) léčivé přípravky pro moderní terapii

V širším slova smyslu lze za léčivé přípravky považovat kategorie 6 a 9, přičemž za léčivé přípravky jsou považovány klasické hromadně vyráběné přípravky, „léky“. Z kategorie 6 metodiky UST – 30 cituji: „*Výrobek se nestává léčivým přípravkem právní mocí rozhodnutí Ústavu, že jde o léčivý přípravek, nýbrž již v okamžiku, kdy naplňuje znaky léčivého přípravku tvořící jeho definici. Rozhodnutí vydané Ústavem je tak rozhodnutím deklaratorním.*“⁵ Pro účely disertační práce jsou relevantní skupiny 7 a 9 metodiky UST – 30, přičemž

⁴ UST – 30, verze 4, SÚKL

⁵ idem, strana 3

skupina 7 „lidské tkáně a buňky“ je dotčena pouze okrajově z důvodu vyjasnění případným záměn a nesprávné klasifikace LPMT.

Kategorie 9 „léčivé přípravky pro moderní terapii“ jsou dále dělena do tří podskupin:

- a) přípravky pro genovou terapii
- b) přípravky pro somatobuněčnou terapii
- c) přípravky tkáňového inženýrství.

Pokud bychom chtěli somatické, mesenchymální, stromální, adultní „kmenové buňky“ zařadit do klasifikace správně-právní, tak oba typy mesenchymálních/stromálních buněk („MSCs“) typu „Bone marrow-derived MSCs“ („BM-MSCs“) a „Adipose tissue-derived MSCs“ („ASCs“) spadají „zpravidla“ do kategorie 9c) „léčivé přípravky pro moderní terapii - přípravky tkáňového inženýrství.“ Pojem kmenové buňky je záměrně uveden v uvozovkách, neboť se nejedná o výkladově správný a specifický pojem pro potřeby správně-právní klasifikace. Rovněž příslovce zpravidla v uvozovkách avizuje, že výklad a zařazení do kategorie přípravy tkáňového inženýrství není vždy jednoznačný a v některých případech dochází k překryvu s kategoriemi přípravy pro genovou terapii a přípravky pro somatobuněčnou terapii.

2.2.1 Lidské tkáně a buňky

Problematika lidských tkání a buněk ve smyslu jejich odběru, zpracování a použití je v Evropské unii legislativně regulována směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ze dne 31. března 2004 o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, odběr, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk a prováděcí směrnicí Komise 2006/17/ES ze dne 8. února 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o určité technické požadavky na darování, opatřování a vyšetřování lidských tkání a buněk.

Obě směrnice byly transponovány do České republiky a v ČR je problematika lidských tkání a buněk řešena v rámci lex specialis, zákona č. 296/2008 Sb. o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka (zákon o lidských tkáních a buňkách) ze dne 16. července 2008 a v rámci prováděcí vyhlášky č. 422/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění

jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka ze dne 28. listopadu 2008.

Dle výkladu Státní ústavu pro kontrolu léčiv *nepředstavují lidské tkáně a buňky léčivý přípravek ve smyslu § 2 odst. 1 zákona o léčivech.*⁶ Důležité je rozlišení, zda lidské tkáně jsou určeny k přímému použití u pacienta ve smyslu autologního nebo allogenní použití, nebo zda jsou určeny pro další výrobu léčivých přípravků, resp. LPMT. Jak uvedeno v metodice: *„Zákon o lidských tkáních a buňkách se totiž nevztahuje na podmínky a zajištění jakosti a bezpečnosti tkání a buněk, jejichž odběr a použití se uskuteční u téhož člověka v rámci jednoho chirurgického zákroku.“*⁷

Naopak, klíčovým parametrem právně vymezujícím zařazení autologních tkání a buněk do kategorie LPMT, je jejich další úprava a zpracování včetně důkladného odborného posouzení, zda další zpracování představuje **podstatnou manipulaci** s lidskými tkáněmi a buňkami či nikoliv. Analýza významu, rozsahu a právního výkladu tzv. „podstatné manipulace“ je dále rozpracována v bodu 2.2.2.1.

Z výše uvedeného vyplývá, že odběr a použití lidských tkání a buněk v rámci jednoho chirurgického zákroku, zpravidla se jedná **o transplantace**, není relevantní pro použití, výklad, posuzování a regulaci použití „kmenových buněk“. Zde nutno odkazovat na jiné legislativní dokumenty a problematika darování, odběru, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk není dále v rámci práce detailněji řešena.

2.2.2 Léčivé přípravky pro moderní terapii

2.2.2.1 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT

Jak uvedeno v preambuli, využití kmenových buněk v medicíně patří mezi relativně nové oblasti, kam svoji pozornost směřuje současná věda. Rovněž klasifikace jednotlivých LPMT není ještě ustálená a v současné době prochází know-how vývojem.⁸ Současná klasifikace LPMT vychází z dělení, které je zpracováno v nařízení ES a Rady ES č. 1394/2007: *„Léčivým přípravkem pro moderní terapii“ se rozumí kterýkoli z těchto humánních léčivých přípravků: - léčivý přípravek pro genovou terapii definovaný v části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES, - léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii definovaný v části IV*

⁶ UST – 30, verze 4, SÚKL, strana 3

⁷ Zákona č. 296/2008 Sb., § 1 odst. 2 písm. a)

⁸ Reflection paper on stem cell-based medicinal products EMA/CAT/571134/2009

přílohy I směrnice 2001/83/ES, - přípravek tkáňového inženýrství definovaný v písmenu b).“⁹ Zatímco první dvě skupiny, tj. LP pro genovou terapii a LP pro somatobuněčnou terapii byly již definovány v roce 2001 ve směrnici 2001/83/ES, přípravek tkáňového inženýrství je nová kategorie, která se objevuje od roku 2007 již přímo v rámci nařízení ES č. 1394/2007. V anglosaské literatuře jsou léčivé přípravky pro genovou terapii označovány jako „gene therapy medicinal product“ (dále jen „GTMP“), léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii jako „somatic cell therapy medicinal product“ (dále jen „SCTMP“) a přípravky tkáňového inženýrství jako „tissue engineered product“ (dále jen „TEP“).

„Přípravkem tkáňového inženýrství“ se rozumí přípravek, který obsahuje **upravené buňky nebo tkáně** 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.“¹⁰ Právní pojem „**upravené buňky nebo tkáně**“ je rovněž explicitně upraven v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT. Důvodem je skutečnost, že rozsah manipulace ovlivňuje, jakým způsobem bude přípravek právně klasifikován. V nařízení ES/1394/2007 v čl. 2 odst. 1 písm. c) je definováno: „Upravenými“ buňkami nebo tkáněmi se rozumí buňky nebo tkáně, které splňují alespoň jednu z těchto podmínek: - buňky nebo tkáně byly **předmětem podstatné manipulace**, v jejímž důsledku bylo dosaženo biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností podstatných pro zamýšlenou **regeneraci, opravu nebo výměnu**. Za podstatné manipulace nejsou považovány zejména manipulace uvedené v příloze I, - buňky nebo tkáně **nejsou určeny k použití ke stejné základní funkci nebo funkcím** u příjemce shodným se základní funkcí nebo funkcemi u dárce.“¹¹ Pro komplexnost je třeba dále ještě citovat přílohu číslo I, nařízení ES č. 1394/2007, která naopak stricto sensu vyjmenovává typy manipulací s buňkami a tkáněmi, které nenaplňují znaky podstatné manipulace a takto upravené buňky a tkáně nelze považovat za LPMT. Jedná se zejména o následující způsoby manipulace: „řezání, rozměňování, tvarování, odstředování, namáčení v antibiotických nebo antimikrobiálních roztocích, sterilizace, ozařování, oddělení, zahušťování nebo čištění buněk, filtrování, lyofilizace, zmrazení, kryokonzervace, vitrifikace.“¹²

Klasifikačně nařízení rovněž připouští i tzv. kombinované léčivé přípravky pro moderní terapie, přičemž tyto přípravky obsahují upravené buňky/tkáně a

⁹ Nařízení ES č. 1394/2007, článek 2, bod 1, písm. a)

¹⁰ Nařízení ES č. 1394/2007, článek 2, bod 1, písm. b)

¹¹ idem, písm. c)

¹² Nařízení ES č. 1394/2007, příloha I

nedílnou součástí přípravku je zdravotnický prostředek (zpravidla aktivní implantabilní). LPMT mohou být rovněž jak autologního, tak allogenního původu. Zařazování LPMT do jednotlivých skupin provádí Evropská léková agentura (dále jen „EMA“) a v případě pochybností, či překryvu mezi jednotlivými typy se EMA řídí následujícími pravidly:

- Jde-li o somatobuněčný LPMT a zároveň i o LPMT tkáňového inženýrství → považuje se přípravek za LPMT tkáňového inženýrství
- Jde-li o somatobuněčný LPMT nebo o LPMT tkáňového inženýrství a zároveň o LPMT pro genovou terapii → považuje se za LPMT pro genovou terapii¹³

Otázka klasifikace LPMT je dále řešena v sekci 3 věnované Evropské lékové agentuře.

2.2.2.2 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 o registraci přípravků

Druhým klíčovým legislativním dokumentem je Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky. Předmětem této úpravy je zejména registrace a farmakovigilance léčivých přípravků. Novelizované nařízení zahrnuje již také regulaci procesu registrace a farmakovigilance LPMT.

LPMT podléhají mandatorní registraci společenství v rámci centralizovaného postupu.¹⁴ Nařízení vyjmenovává, které typy léčivých přípravků jsou nařízením ES č. 726/2004 dotčeny. Příloha nařízení ES č. 726/2004 je k dispozici v appendixu této práce a LPMT jsou uvedeny v bodu 1a.

Z dalších podstatných ustanovení je třeba uvést povinnost agentury (myšleno Evropská léková agentura) zajistit vydání stanoviska k registraci přípravku do 210 dnů od podání žádosti¹⁵, platnost registrace je pět let¹⁶, expirace platnosti registrace do 3 let, pokud v této lhůtě přípravek není

¹³ Nařízení ES č. 1394/2007, č. 2, odst. 4 a 5

¹⁴ Příloha nařízení ES č. 726/2004

¹⁵ Nařízení ES č. 726/2004, čl. 6, odst. 3

¹⁶ Idem, čl. 14, odst. 1

skutečně uveden na trh¹⁷, či ustanovení o době platnosti patentové ochrany. Analogické lhůty dodržuje v ČR i SÚKL.

Obchodně důležitý odstavec zajišťující patentovou ochranu je citován v celém svém znění: „Aniž je dotčeno právo týkající se ochrany průmyslového a obchodního vlastnictví, vztahuje se na humánní léčivé přípravky zaregistrované v souladu s tímto nařízením **osmiletá doba** ochrany údajů a **desetiletá doba** ochrany uvádění na trh, přičemž doba ochrany uvádění na trh může být prodloužena nejvýše **na jedenáct let**, pokud během prvních osmi let z těchto deseti let držitel rozhodnutí o registraci získá registraci pro další jednu nebo více nových léčebných indikací, u nichž je při vědeckém hodnocení před registrací zjištěno, že přinášejí významný klinický prospěch ve srovnání se stávajícími terapiemi.“¹⁸

Nelze takto problematiku patentové ochrany LPMT zjednodušovat, nicméně ustanovení čl. 14 nařízení vytváří základ pro přidělování patentů a patentová ochrana je dále řešena v sekci 6.

2.2.2.3 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu humánních LP

Výchozím legislativním dokumentem, ze kterého vychází obě výše uvedená nařízení je směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, která reguluje problematiku klasifikace, registrace, farmakovigilance, příbalových informací, výdeje, reklamy, postregistrační studií bezpečnosti a dozoru a sankcí.

Jedná se o rozsáhlý dokument, kterým byl již transponován do českého práva, nicméně je třeba uvést zásadní novelizované ustanovení týkající se uvádění LP včetně LPMT na trh: „**Žádný léčivý přípravek nesmí být uveden na trh v členském státě, aniž by příslušný orgán daného členského státu vydal v souladu s touto směrnicí rozhodnutí o registraci tohoto přípravku nebo aniž by byla udělena registrace v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004 ve spojení s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007.**“¹⁹

¹⁷ Idem, čl. 14, odst. 4

¹⁸ Idem, čl. 14, odst. 11

¹⁹ Směrnice 2001/83/ES, čl. 6, odst. 1

Shrnuto jinými slovy, na trh EU, včetně České republiky, nelze uvést LPMT typu GTMP, sCTMP a TEP, pokud nebyly schváleny centralizovaným postupem Evropskou lékovou agenturou. Nejedná-li se však o hromadně vyráběný přípravek, resp. jedná-li se o LPMT který byl vyroben nestandardně, tak je stále možné jeho použití v rámci jednoho/téhož členského státu EU, ale za podmínky výlučné odborné odpovědnosti lékaře. Novelizované ustanovení doslovně zní: „*Jakýkoli léčivý přípravek pro moderní terapii podle nařízení (ES) č. 1394/2007, který je vyroben nestandardně a v souladu se zvláštními standardy jakosti a který je používán v tomtéž členském státě v nemocnici na výlučnou odbornou odpovědnost lékaře s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta.*“²⁰

2.2.2.4 Směrnice Komise 2009/120/ES o změně 2001/83/ES o kodexu LPMT

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 byla vydána za účelem aktualizace vědeckých a technických požadavků na LPMT.

Novelizovaná směrnice stanovuje zvláštní požadavky na popis a původ výchozích materiálů, výrobní proces, proces kontroly a zejména provádění farmakokinetických a farmakodynamických studií u lidí. Na LPMT je nutno nahlížet jinak než na standardní, hromadně vyráběné přípravky a v průběhu klinického vývoje je třeba se zabývat: „...*biodistribucí, persistencí a rozkladem složek přípravků tkáňového inženýrství*“²¹ a bezpečností: „*Studie bezpečnosti se zabývají následujícími aspekty: a) distribucí a přihojením po podání; b) ektopickým přihojením; c) onkogenní transformací a věrností buněk/tkání k příslušné linii.*“²²

Oblast regulace LPMT a specificky slangově kmenových buněk je i na úrovni Společenství stále ve vývoji a dá se předpokládat, že s příchodem nových LPMT bude legislativa a judikatura obohacena o další, specifické regulace a požadavky na kontrolu kvality, účinnosti a bezpečnosti.

²⁰ Idem, čl. 3, odst. 7

²¹ Směrnice Komise 2009/120/ES, bod 5.4.1

²² Idem, bod 5.3.3.

2.3 Evropská léková agentura

2.3.1 Marketing Authorisation Applications

Jak uvedeno v důvodové zprávě 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, Evropská léková agentura zřídila Výbor pro moderní terapie, „**The Committee for Advanced Therapies**“ (**CAT EMA**). Všechny moderní biotechnologické léčivé přípravky, které jsou v současné době předmětem úpravy na úrovni Evropské Unie, podléhají centralizovanému registračnímu procesu. Tento postup by měl být povinný také pro léčivé přípravky pro moderní terapii, aby byla překonána nedostatečná odborná znalost v jednotlivých členských státech Společenství. Výbor CAT je analogií ke „**Committee for Medicinal Products for Human Use**“ (**CHMP EMA**) a jeho náplní je příprava podkladů a stanovisek týkající se účinnosti, bezpečnosti a kvality LPMT.

Proces schvalování LPMT probíhá obdobně jako u humánních léčivých přípravků a výrobce/žadatel by měl do 210 dnů od podání žádosti získat pozitivní, nebo negativní stanovisko CAT, resp. CHMP komise EMA a rozhodnutí musí být vydáno nejpozději do 280 dnů dne žádosti. Schematický popis procesu je k dispozici na níže přiloženém obrázku.



Obrázek 2 - Schvalovací proces LPMT²³

Schvalování LPMT je přísně regulováno, a přesto, že komise CAT plně funguje již několik let, tak ke dni 22. 4. 2015 běží v současné době schvalovací proces pro 4 LPMT a pouze 5 LPMT má vydané pozitivní stanovisko komise CAT EMA. Shrnutí

23

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2015/04/WC500186093.pdf

schvalovacího procesu, aktivity CAT a počty přijatých a odmítnutých terapií jsou uvedeny níže v tabulce v dubnovém reportu.

Initial Evaluation of Marketing Authorisation Applications (MAA) for ATMP								
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Submitted MAAs	3	1	2	3	2	2	0	13
Positive draft Opinion	1	0	1 ¹	1 ¹	2	1	0	6 Corresponding to 5 ATMPs
Withdrawals	1	1	0	0	2	0	0	4
Ongoing MAAs								4

¹ Same product (Glybera)

Obrázek 3 - Přehled počtu "Marketing Authorisation Applications", stav k 22. 4. 2015²⁴

Níže je uveden výběr LPMT schválených centralizovaným postupem Evropskou lékovou agenturou po doporučení Committee for Advanced Therapies k používání v Evropské unii:

1. **Glybera** 3 × 10¹² kopií genomu/ml injekční roztok – „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 potravě.“ Typ: přípravek pro genovou terapii.²⁵
2. **Provenge** infuzní disperze 50 x 10⁶ buněk CD54+ - „je indikován k léčbě asymptomatického nebo minimálně symptomatického kastročného rezistentního metastazujícího karcinomu prostaty (bez viscerálních metastáz) u dospělých mužů, u nichž zatím není klinicky indikována chemoterapie.“ Typ: přípravek pro somatobuněčnou terapii.²⁶

24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2015/05/WC500186339.pdf

²⁵ EMA, Glybera SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002145/WC500135472.pdf

²⁶ EMA, Provenge SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf

3. **ChondroCelect** 10 000 buněk/mikrolitr implantační suspenze – „*Reparace jednotlivých symptomatických lézí chrupavky femorálního kondylu kolene (stupeň III nebo IV dle ICRS)*“ Typ: přípravek tkáňového inženýrství.²⁷
4. **Holoclar** je prvním a jediným schváleným LPMT v EU obsahujícím kmenové buňky, který byl doporučen a schválen v indikaci léčby středně těžké až těžké nedostatečnosti očních limbálních kmenových buněk u dospělých. LPMT Holoclar obsahuje ex vivo expandovatné autologní lidské korneální epiteliální buňky odebrané ze zdravého místa a následně ex vivo kultivované pro opětovné použití. LPMT Holoclar byl rovněž přidělen status orphan přípravku²⁸ a jeho použití vyžaduje další sledování. *Holoclar obsahuje 300 000 až 1 200 000 životaschopných autologních buněk lidského rohovkového epitelu (79 000 - 316 000 buněk/cm²) včetně průměrně 3,5 % (0,4 až 10 %) limbálních kmenových buněk a přechodně amplifikujících a terminálně diferencovaných buněk odvozených z kmenových buněk.*²⁹ Typ: přípravek tkáňového inženýrství.

2.3.2 CAD procedury a doporučení

Hodnocení LPMT vyžaduje velmi specifické odborné znalosti, které přesahují hranice tradiční farmaceutické oblasti, a zahrnuje oblasti hraničící s jinými odvětvími, jako jsou biotechnologie, etika, právo, či hodnocení zdravotnických prostředků. Vedle hlavní činnosti, tj. doporučení schvalování, nebo zamítnutí příslušného LPMT vydává CAD metodologická doporučení, která sice nejsou legislativním dokumentem Evropské unie, nicméně mají dopad na vlastní rozhodovací činnosti a posuzování LPMT národními autoritami. Z mnohých dokumentů je nutno zmínit zejména klasifikaci LPMT a stanovisko k používání neregistrovaných LPMT.

²⁷ EMA, Chondrocelect SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000878/WC500026031.pdf

²⁸

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002239.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

²⁹ EMA, Holoclar SPC, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002450/WC500183404.pdf

2.3.2.1 Reflection paper on stem cell-based medicinal products classification

Evropská léková agentura („European Medicines Agency“ - EMA) prostřednictvím své komise pro pokročilé terapie („Committee for Advanced Therapies“ – CAD) vydala 20. června 2014 k odborné diskuzi tzv. „**Reflection paper on classification of advanced therapy medical products**“, jehož účelem je celospolečenská diskuze nad správnou klasifikační praxí jednotlivých LPMT. Výsledky odborné diskuze k datu 10. 5 2015 nejsou ještě konsolidovány a zveřejněny, ale dá se předpokládat, že výstupy nové klasifikace LPMT se stanou základem pro případnou aktualizaci nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT. Základní klasifikační rozbor LPMT je popsán výše v bodu 2.2.2.1, nicméně publikace CAD EMA „Reflection paper on classification of advanced therapy medical products“ je však považována za zásadní dokument obsahující rozhodovací stromy³⁰ a principy rozlišování mezi přípravky pro genovou terapii, somatobuněčnou terapii a přípravky tkáňového inženýrství.

Výběrem a zkráceně, jako nejpodstatnější je považováno zhodnocení, zda došlo k podstatné manipulaci s buňkami/tkáněmi ve smyslu změny biologických vlastností, fyziologických funkcí a strukturálních vlastností, a zda se jedná o prostou náhradu funkce nebo o komplexní zamýšlenou regeneraci, opravu nebo výměnu lidské tkáně. Ilustrativním příkladem somatobuněčné terapie je transplantace izolovaných beta buněk pankreatu, naopak za vzorový příklad přípravku tkáňového inženýrství je považováno použití kmenových buněk derivovaných ze svalové hmoty dospělého pacienta pro léčbu stresové močové inkontinence. Dokument rovněž řeší rozlišování mezi LPMT a transplantace a transfúze. Zatímco izolované beta buňky pankreatu lze považovat za LPMT (TEP), tak transplantace celých Langerhansových ostrůvků pankreatu spadají již pod transplantační směrnici 2004/23/EC a řídí se zcela jinými pravidly.

Jak popsáno dále, správné klasifikační zařazení „kmenových buněk“, resp. LPMT má zcela zásadní vliv národní regulaci cenotvorby a možnosti získání úhrady z prostředků veřejného zdravotnictví. Fulltext tohoto klíčového dokumentu je dohledatelný přes poskytnutý link uvedený v referencích disertační práce.

³⁰ Reflection paper on classification of advanced therapy medical products, strana 9 a 12

2.3.2.2 Stanovisko EMA k využívání neregistrovaných LPMT

S rozvojem využívání kmenových buněk k léčebným účelům se objevily i problémy s jejich neregulovaným používáním v Evropské unii a v České republice. Léčba kmenovými buňkami je nabízena pacientům pro léčbu širokého spektra vážných i život ohrožujícím nemocí. Stejně jako léčivé přípravky, tak i LPMT nesmí být uváděny na trh v členském státě EU bez udělení registrace vydané v souladu s nařízením (ES) č. 726/2004 ve spojení s nařízením (ES) č. 1394/2007.³¹

K zamezení neregistrovaného používání vydala dne 16. 4. 2010 Evropská léková agentura (EMA) veřejné prohlášení „**Concerns over unregulated medicinal products containing stem cells**“³², ve kterém stanovuje podmínky výjimečného používání neregistrovaných LPMT. I přesto, že k datu vydání prohlášení, tj. k 16. 4. 2010, nebyly centralizovanou procedurou registrovány ještě žádné LPMT, tak jejich použití bylo připuštěno v následujících případech:

1. Použití **v rámci klinických studií** schválených národními regulačními autoritami a etickými komisemi a při zvažování všech případných benefitů a rizik. Pacienti ani jejich rodiny nesmí však za zahrnutí do klinického testování platit.
2. V rámci „**compassionate-use**“ programů (použití ze soucitu), přičemž pacient musí být lékařem řádně informován, že dostává neschválený LPMT, který je stále ve vývoji.
3. Podání na základě **nemocniční výjimky individuálnímu pacientovi**. LPMT musí být připraven nerutinním způsobem, podávající lékař nese plnou odpovědnost za podání a výjimka je platná pouze na území daného členského státu, nikoliv v rámci celé EU.

Veřejné stanovisko (Public statement) je nadále platné a s výjimkou výše vyjmenovaných registrovaných LPMT, je platné i pro jakékoliv další LPMT ve vývoji a výzkumu. Separátní otázkou je, zda podání LPMT pacientovi je lege artis, či nikoliv. Výklad pojmu lege artis nelze však právně zaměňovat s termínem registrovaný/neregistrovaný. Léčba kmenovými buňkami může být považována za lege artis a zda tak je, je otázkou **medicínsky-vědeckou**, zejména jsou-li/budou-li vydána odborná mezinárodní/národní doporučení (guidelines) na

³¹ Nařízení ES č. 2001/83/ES, článek 6, odst. 1

³² EMA/763463/2009;

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/04/WC500089472.pdf

základně publikovaných randomizovaných, dvojitě-zaslepených, multicentrických a mezinárodních klinických studií. Prokázání signifikantně vyšší účinnosti LPMT při zachování bezpečnostního profilu oproti srovnávací léčebné modalitě pro léčbu specifického onemocnění přispěje k posouzení a zhodnocení přípravku. Vlastní klasifikace a zaregistrování LPMT je úkonem **právně-správním** a může následovat pouze pro prokázání uvedené účinnosti a bezpečnosti. Registrace LPMT musí proběhnout centralizovaným postupem³³ a do doby schválení lze v České republice používat LPMT pouze v rámci klinického testování, použití ze soucitu, nebo na základně nemocniční výjimky udělené individuálnímu pacientovi.

2.4 Právní klasifikace dle legislativy České republiky

Legislativní regulace LPMT v České republice je výrazně ovlivněna právem EU, zejména pak nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT a nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 o registraci přípravků v aktuálním znění, která platí ve všech členských zemích Unie. Z českých zákonů je třeba vybrat zákon o léčivech a zákon o tkáních a buňkách, kam byly transponovány výše uvedená nařízení a dále relevantní části zákona o zdravotních službách a občanský zákoník.

2.4.1 Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech

Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech je klíčovým, českým, legislativním dokumentem pro LPMT s dopady na oblast registrace, oblasti užívání, ale i s dopadem na případnou úhradu z prostředků veřejného zdravotnictví. Analogicky jako v nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT, tak klasifikačně dle českého zákona o léčivech se léčivým přípravkem rovněž rozumí léčivé přípravky pro genovou terapii³⁴ a léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii³⁵. Zákon o léčivech však již nezmiňuje LPMT, přípravky tkáňového inženýrství. Pravděpodobným důvodem je časový překryv vydání poslední novelizace zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT. Oba legislativní dokumenty byly vydány ve

³³ nařízení ES č. 726/2004

³⁴ Zákon č. 378/2007 Sb., § 2, odst. 2), písm. p

³⁵ Idem, písm. q

stejném roce, nicméně česká legislativa doposud nezohlednila vědecký vývoj v této oblasti a přípravky tkáňového inženýrství doposud do zákona o léčivech nezařadila. Dá se dovodit, že pokud léčivé přípravky pro genovou terapii a léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii spadají do kategorie LPMT podle nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT, kam rovněž spadají léčivé přípravky tkáňového inženýrství, tak v rámci další novelizace zákona o léčivech, de lege ferenda, by pod novým bodem r) měly být explicitně uvedeny také léčivé přípravky tkáňového inženýrství. Očekávaná klasifikace „kmenových buněk“ jako LPMT tkáňového inženýrství má signifikantní dopad na další výklad zákona o léčivech i zákona o veřejném zdravotním pojištění např. ve smyslu vyžadované farmakovigilance, regulace maximální cenou přípravku a pravidel pro přidělování úhrady.

Zákon o léčivech rovněž řeší problematiku použití neschváleného, neregistrovaného léčivého přípravku. *„Ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.“³⁶ Toto podání je možné za předpokladu, že lékař přebírá právní odpovědnost za podání. „Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným v odstavci 4. Hodlá-li ošetřující lékař předepsat nebo použít neregistrovaný léčivý přípravek nebo použít registrovaný léčivý přípravek způsobem uvedeným v odstavci 4, seznámí s touto skutečností a důsledky léčby pacienta, popřípadě jeho zákonného zástupce.“³⁷*

Naopak, obdobně jako pro humánní léčivé přípravky, standardní postup registrace LPMT je popsán v prováděcí vyhlášce č. 228/2008 Sb. ze dne 23. června 2008, o registraci léčivých přípravků včetně LPMT, a kterým je věnována část IV v příloze 1.

[2.4.1.1 Žádost o nemocniční výjimku pro léčivé přípravky pro moderní terapie](#)

Z přehledu uvedeného výše v bodu 2.3.1 vyplývá, že ke dni 22. 4. 2015 byly v Evropské Unii prozatím registrovány pouze přípravky klasifikované jako LPMT

³⁶ Zákon č. 378/2007 Sb., § 8, odst. 4

³⁷ Idem § 8, odst. 5

typu tkáňového inženýrství (jmenovitě ChondroCelect a Holoclar). Přičemž přípravek ChondroCelect je registrován jako LPMT typu přípravek tkáňového inženýrství, nicméně léčba symptomatických lézí chrupavky femorálního kondylu kolene stupně III nebo IV není založena na bázi „kmenových buněk“, které byly předmětem podstatné manipulace, v jejímž důsledku bylo dosaženo biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností podstatných pro zamýšlenou regeneraci, opravu nebo výměnu. Jediným, doposud registrovaným LPMT na bázi „kmenových buněk“ je prozatím LPMT Holoclar schválený v indikaci léčby středně těžké až těžké nedostatečnosti očních limbálních kmenových buněk u dospělých.

Možností, jak legálním způsobem používat v České republice centralizovaným postupem neregistrované LPMT, je udělení nemocniční výjimky prostřednictvím tzv. „**Žádosti o nemocniční výjimku pro léčivé přípravky pro moderní terapie**“ dle § 49a zákona o léčivech. „*Nemocniční výjimkou se umožňuje na území České republiky v souladu s předpisy Evropské unie použití neregistrovaného léčivého přípravku pro moderní terapii, který je z hlediska obecných požadavků na výrobu vyráběn nestandardně, avšak v souladu se zvláštními standardy jakosti, a má být použit ve zdravotnickém zařízení lůžkové péče s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta.*“³⁸

V návaznosti na ustanovení zákona o léčivech a v reakci na public statement „Concerns over unregulated medicinal products containing stem cells“ publikované na stránkách Evropské lékové agentury v sekci Komise pro pokročilé terapie (EMA CAT), vydal rovněž Státní ústav pro kontrolu léčiv s platností od 1. 9. 2013 metodický pokyn „UST - 37 Žádost o nemocniční výjimku pro léčivé přípravky pro moderní terapie“ upravující používání LPMT v rámci nemocniční výjimky v České republice.

Obecné principy neregistrovaného používání LPMT zůstávají v platnosti i pro Českou republiku a lze je pacientům podat pouze v rámci klinického testování, použití ze soucitu, nebo na základně nemocniční výjimky. Mimo vlastních požadavků na obsah žádosti o povolení podání neregistrovaného LPMT z metodiky rovněž vyplývá následující zjištění týkající se způsoby výroby a odpovědnosti lékaře: „*Jako nestandardní výrobní proces je chápán **proces nerutinní (tzn. nestandardní, individuálně odlišný)***“³⁹, a dále „*...lékař odpovídá za vhodnost použití LPMT s ohledem na indikaci a stav pacienta a soubor informací, které k přípravku výrobce poskytl, případně na základě výsledků vědeckých prací s daným přípravkem. Lékař nezodpovídá za kvalitu a bezpečnost LPMT a správnost údajů poskytnutých výrobcem, na jejichž základě se lékař*

³⁸ Idem, § 49a, odst. 1

³⁹ UST-37, bod 1, <http://www.sukl.cz/sukl/ust-37?highlightWords=UST-37>

*rozhoduje. Za kvalitu a bezpečnost LPMT a správnost poskytnutých údajů zodpovídá jeho výrobce.*⁴⁰ Výroba LPMT by neměla zahrnovat průmyslový proces, ale pouze individuální podání příslušnému pacientovi. **Množství je chápáno obvykle/zpravidla v jednotkách až desítkách kusů.**

Jinými slovy, LPMT typu tkáňového inženýrství, v našem případě „kmenové buňky“, lze na území České republiky pacientům podat v souladu se zákonem v rámci klinického testování či použití ze soucitu, a dále je-li udělena nemocniční výjimka schválená Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Počet podání by měl být řádově v jednotkách a desítkách pacientů, vyrobený LPMT nesmí překročit hranice našeho státu, lékař odpovídá za vhodnost použití LPMT s ohledem na indikaci a stav pacienta a výrobce odpovídá za kvalitu a bezpečnost LPMT a správnost poskytnutých údajů.

2.4.2 Zákon č. 296/2008 Sb., o tkáních a buňkách

Zákon č. 296/2008 Sb. ze dne 16. července 2008, o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka (zákon o lidských tkáních a buňkách) a vyhláška o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka č. 422/2008 jsou další ze zákonů, které je nutno uvést v rámci výčtu relevantní legislativy vztahující se ke komerčnímu využití kmenových buněk.

Byť se ve smyslu klasifikace a registrace „kmenových buněk“, resp. LPMT typu tkáňového inženýrství, se primárně tímto zákonem neřídí, neboť není splněn základní požadavek podstatné manipulace kmenových buněk, v jehož důsledku je dosaženo takových biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností, které vedou k zamýšlené regeneraci, opravě nebo výměně, ale zákon o lidských tkáních a buňkách se uplatní pro jiné související činnosti spojené s využitím kmenovým buněk. Jedná se zejména o kontrolu jakosti, opatrování lidských tkání a buněk, posouzení zdravotní způsobilosti dárce v případně zamýšleného allogenního použití, dále pak i zpracování, skladování a distribuci tkání a buněk a další činnosti až po povolení činnosti tkáňového zařízení. Celkový přehled držitelů povolení činnosti v oblasti lidských tkání a buněk⁴¹ ke dni 9. 1. 2015 je k dispozici na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

⁴⁰ Idem, bod 2

⁴¹ <http://www.sukl.cz/prehled-drzitelu-povoleni-cinnosti-v-oblasti-lidskych-tkani>

Pro komplexnost a mimo případ podstatné manipulace s kmenovými buňkami se tento zákon rovněž nevztahuje na použití „*tkání a buněk, jejichž odběr a použití se uskuteční u téhož člověka v rámci jednoho chirurgického zákroku...*“⁴²

Pojem kmenových buněk se objevuje rovněž v zákonu č. 227/2006 Sb. ze dne 26. dubna 2006, o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách, ale tento zákon není pro potřeby komerčního využití mesenchymálních kmenových buněk relevantní, neboť práce pojednává o kmenových buňkách získaných z mesenchymální/stromální buňky izolovaných z kostní nebo tukové tkáně (BM-MSCs nebo ASCs) dospělých pacientů, nikoliv „kmenových buněk“ získaných z embryonálních kmenových buněk.

2.4.3 Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách

Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách) je společně s občanským zákoníkem (viz 2.4.4) uveden z důvodu vymezení odpovědnosti poskytovatele zdravotních služeb a lékařského personálu za indikaci LPMT včetně „kmenových buněk“. Zákon nemá přímý vztah ke klasifikaci a registraci LPMT, nicméně upravuje i) pravidla & podmínky poskytování zdravotní péče a ii) práva & povinnosti pacientů, poskytovatelů zdravotních služeb a zdravotnických pracovníků.

Jedním ze základních ustanovení je povinnost poskytovat péči lege artis, přičemž je kladem důraz zejména na odbornou úroveň, informování pacienta o možnostech a rizicích léčby: „*Náležitou odbornou úrovní se rozumí poskytování zdravotních služeb podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti.*“⁴³ Co je a co není lege artis náleží posuzovat odborným lékařským společenstvem a pro futuro se dá očekávat, že i léčba „kmenovými buňkami“ bude považována za léčebnou metodu lege artis. Zároveň je třeba zdůraznit, že poskytování léčby lege artis nelze zaměňovat se správně-právní terminologií registrovaný/neregistrovaný. Je-li přípravek klasifikován jako humánní léčivých přípravek nebo jako LPMT, pak o statusu registrován/neregistrován rozhodují výhradně evropské a národní registrační autority (EMA/SÚKL), nikoliv odborné lékařské společnosti.

Léčba „kmenovými buňkami je bezesporu nová, revoluční, hraniční oblast medicíny a bylo-li by podávání „kmenových buněk“ vnímáno jako léčba, tak o

⁴² Zákon č. 296/2008 Sb., § 1, odst. 2, písm. a

⁴³ Zákon č. 372/2011 Sb., § 4, odst. 5)

přidělení „statusu“ léčby lege artis **neformálně** rozhoduje odborná medicínská společnost⁴⁴ nejlépe na základně výsledků z mezinárodních, multicentrických, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, randomizovaných klinických studií fáze III. Naopak dle názoru autora, léčba „kmenovými buňkami“ by měla být klasifikována jako podávání tzv. LPMT typu tkáňového inženýrství (tj. podávání léčivého přípravku, nikoliv poskytování léčby) a každý LPMT by měl projít **formálním** schvalovacím procesem u Evropské lékové agentury. Vlastní posouzení statusu podání léčby založené na kmenových buňkách ve smyslu léčba versus přípravek zakládá signifikantní a klíčové důsledky jak ve smyslu odpovědnosti jednotlivých poskytovatelů zdravotní péče, tak ve smyslu možností přidělené případné úhrady z veřejného zdravotního pojištění.

2.4.4 Zákon č. 89/2012 Sb., občanský zákoník

Zákon č. 89/2012 Sb., občanský zákoník je uveden jako lex generalis regulující obecně odpovědnost lékaře při poskytování lékařské péče. V případě podání neregistrovaných léčivých přípravků a LPMT pacientům je třeba se ve všech výjimečných případech, tj. podání v rámci klinického testování, použití ze soucitu, nebo na základně nemocniční výjimky, primárně řídit také obecnými pravidly občanského zákoníku.⁴⁵ Každý pacient by měl být řádně poučen,⁴⁶ vyjádřit svůj souhlas⁴⁷ a lékař by měl postupovat s péčí řádného odborníka. Citace z NOZ jsou následující: „*Poskytovatel postupuje podle smlouvy s péčí řádného odborníka, a to i v souladu s pravidly svého oboru. Ošetřovaný sdělí poskytovateli podle svého nejlepšího vědomí potřebné údaje a poskytne mu součinnost nutnou podle rozumného očekávání k tomu, aby mohl splnit povinnosti podle smlouvy.*“⁴⁸

Z uvedené vyplývá, že pacient, kterému je poskytována léčba LPMT by měl být plně poučen o léčbě i o všech právně a medicínsky přípustných alternativách. Za významný lze považovat i kogentní ustanovení § 2645: „*Poskytovatel odpovídá za to, že splní své povinnosti s péčí řádného odborníka; k ujednáním, která to vylučují nebo omezují, se nepřihlíží.*“⁴⁹ Shrnuto, podání neregistrovaných LPMT je plně v odpovědnosti podávající lékaře a nelze přenášet odpovědnost na pacienta, či si ujednávat vylučující a omezující pravidla.

⁴⁴ <http://www.tribune.cz/clanek/35694-cls-jep-lecba-kmenovymi-bunkami-neni-metodou-lege-artis>

⁴⁵ Zákon č. 89/2012 S., § 2636 a násl.

⁴⁶ Zákon č. 89/2012 Sb., § 2638

⁴⁷ Idem, § 2642

⁴⁸ Idem, § 2643

⁴⁹ Idem, § 2645

3 Cena a úhrada

3.1 Kategorizační rozvaha

Úspěšnost komercializace léčivých přípravků je v České republice silně navázána na výši a podmínky úhrady ze zdravotního pojištění. Zatímco ve většině zemí světa, Spojených státech amerických, zemích západních Evropy a překvapivě i třeba v Polsku a Rusku jsou pacienti zvyklí na vlastní léčbu dopláčet relativně vysoké finanční částky, tak čeští pacienti považují plnou, případně téměř plnou úhradu léčivých přípravků za samozřejmost a komerční úspěch nehrazených preparátů je významně limitován. Analýze možností získání úhrady pro léčbu kmenovými buňkami, resp. získání úhrady pro LPMT tkáňového inženýrství musí předcházet rozvaha správné klasifikace a typu použití „kmenových buněk“.

Do úvahy ovlivňující případnou možnost úhrady léčby „kmenovými buňkami“ z prostředků veřejného zdravotního pojištění patří zejména:

- Status léčba vs. status léčivý přípravek moderní terapie (LPMT)
- Registrovaný vs. neregistrovaný LPMT
- Autologní vs. allogenní použití
- Individuálně připravený vs. hromadně vyráběný LPMT
- Evropské vs. národní podání
- Použití při ambulantní vs. lůžkové péči
- Podání v rámci klinického testování vs. podání ze soucitu vs. podání na základně nemocniční výjimky

Na ilustrativním příkladu kritické ischemie dolní končetiny u pacientů s diabetes mellitus je vyložena podstata a důležitost správné klasifikace. Ministerstvo zdravotnictví v prosinci 2014 velmi intenzivně včetně mediální komunikace diskutovalo možnosti léčby kritické ischemie dolní končetiny u pacientů s diabetes mellitus, tzv. diabetické nohy. Jak vyplývá ze závěrů tiskové konference MZ ČR, tak transplantace kmenových buněk kostní dřeně při kritické ischemii dolní končetiny s využitím autologní kostní dřeně je považována **za léčbu** povolenou, legální a účinnou a diabetici ohrožení amputací nohy by se, podle

závěrů odborníků, mohli v ČR léčit za pomoci kmenových buněk, a to z prostředků veřejného zdravotního pojištění, už v průběhu roku 2015.⁵⁰

Shrneme-li výstupy MZ ČR v kontextu výše platné evropské terminologie, tak můžeme konstatovat, že MZ ČR považuje léčbu „kmenovými buňkami“ za léčbu, nikoliv za léčivý přípravek moderní terapie. Dále pak kmenové buňky by měly být získány z autologních BM-MSCs, vlastní podstatná manipulace by byla provedena na národní bázi z autologních buněk individuálního pacienta a podání by bylo schváleno na základě nemocniční výjimky. V textu tiskového prohlášení není zmíněno, nicméně naopak víme, že LPMT podléhají centralizované registraci společenství a do konce roku 2014 nebyl schválen žádný přípravek moderní terapie tkáňového inženýrství.

Domnívám se, že závěr o léčbě kritické ischemie dolní končetiny u pacientů s cukrovkou publikovaný na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví není zcela v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT. Z medicínského pohledu je zamýšleno použít autologní kmenové buňky kostní dřeni (BM-MSCs) a po podstatné manipulaci⁵¹ podpořit angiogenezi v periferních cévních systému pacienta s diabetes mellitus. Již uvedeno výše v bodu 2.4.3., daný postup by neměl být považován za léčbu jako celek, ale podání „kmenových buněk“ za léčivý přípravek moderní terapie poskytnutý pacientovi během léčby kritické ischemie dolní končetiny. Je zajímavé sledovat rozdílná mediální stanoviska Ministerstva zdravotnictví a České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Zatímco Ministerstvo zdravotnictví považuje léčbu kritické ischemie dolní končetiny „kmenovými buňkami“ za povolenou, legální a účinnou,⁵² tak podle České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně se jedná o postup non lege artis: „*Pro nedostatečný definitivní průkaz pozitivního účinku se neobjevila metoda aplikace kmenových buněk do svalů ohrožených končetin dosud v žádných mezinárodních, oficiálně doporučených postupech pro léčbu kritické končetinové ischemie a diabetické nohy. Proto se domníváme, že jde stále ještě o metodu experimentální, se slibnými výsledky – která by měla být podporována v rámci grantů a výzkumných projektů, ale nelze ji prohlásit v tuto chvíli za metodu „lege artis“*“⁵³ uvádí ve svém prohlášení předsednictvo ČLS JEP...

⁵⁰ http://www.mzcr.cz/dokumenty/tiskovy-briefing-po-seminari-metoda-transplantace-autolognich-kmenovych-bunek-k_9841_3030_1.html

⁵¹ Terminus technicus – odkaz na Nařízení ES č. 1394/2007, článek 2, bod 1, písm. c)

⁵² Závěr tiskové konference MZ ČR z 16. 12. 2014

⁵³ <http://www.tribune.cz/clanek/35694-cls-jep-lecba-kmenovymi-bunkami-neni-metodou-lege-artis>

Předpokládám, že nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 o LPMT je jako lex superior nadřazeno národní legislativě a na léčbu kmenovými buňkami je nutno nahlížet optikou evropského práva. Každá indikace léčby „kmenovými buňkami“, v současné době neregistrované léčby, je plně v odpovědnosti podávajícího lékaře se všemi odpovědnostními důsledky a řídí se relevantními a platnými ustanoveními občanského zákoníku, zákona o zdravotních službách a zákona o léčivech, jak uvedeno v sekci 2.4.3 a 2.4.4 Lze připustit individuální podání na základně nemocniční výjimky. Počet takových výkonů by měl být řádově pouze v jednotkách až desítkách.⁵⁴

Sekundárně, správná klasifikační praxe má zásadní dopad na způsob, jakým způsobem budou „kmenové buňky“ hrazeny z prostředků veřejného zdravotnictví. Jedná-li se terminologicky o léčbu, v úvahu připadá zařazení do seznamu hrazených výkonů nebo úhradu v rámci nemocničního DRG systému. V případě klasifikace jako léčivý přípravek, resp. LPMT by byla relevantní úhradu v režimu ambulantní péče, úhrada při poskytování lůžkové péče, alternativně úhrada tzv. „centrových“ léků.

3.2 Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění

Přijmeme-li paradigma, že pod regulaci cen a úhrad léčivých přípravků podle části šesté zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění spadají všechny léčivé přípravky definované dle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, tak předmětem regulace cen a úhrad dle zákona č. 48/1997 Sb., by měly být nejenom humánní léčivé přípravky, ale také LPMT. Hypotéza vychází z výkladu definice léčivého přípravku dle českého zákona o léčivech, kdy se léčivým přípravkem mj. rozumí také léčivé přípravky pro genovou terapii a léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii. Byť zákon o léčivech z roku 2007 ještě explicitně nezmiňuje LPMT tkáňového inženýrství, tak je jejich zařazení do pod definici léčivého přípravku dovozeno (argumentum per analogiam).

Akceptací tohoto závěru připouštíme významnou komerční limitaci pro budoucí držitele rozhodnutí o registraci LPMT tkáňového inženýrství, neboť i LPMT tkáňového inženýrství budou regulovány maximální cenou původce⁵⁵. Zjevně se jedná o legislativní okno, které by de lege referenda mělo být před

⁵⁴ UST-37, <http://www.sukl.cz/sukl/ust-37?highlightWords=UST-37>

⁵⁵ **Původce** – u hromadně vyráběných léčivých přípravků a **léčivých přípravků pro moderní terapii** držitel rozhodnutí o registraci, je-li léčivý přípravek registrován, nebo dovozce nebo tuzemský výrobce, je-li používán v rámci specifického léčebného programu.

příchodem allogenních, hromadně vyráběných LPMT tkáňového inženýrství na trh České republiky novelizováno. Výkladový nesouhlas je zvýrazněn i v případě srovnání regulace stanovení cen a stanovení výše úhrad. Zákon o veřejném zdravotním pojištění regulaci cen LPMT v žádném z ustanovení o stanovení ceny⁵⁶ nezmiňuje, nicméně LPMT jsou vyjmenovány ve výčtu položek hrazených při ambulantní a lůžkové péči a řešeny opatřením obecné povahy⁵⁷

Zcela jiné principy stanovení ceny a úhrady při léčbě „kmenovými buňkami“ by byly uplatněny, pokud by se jednalo o léčbu, a nikoliv o léčivý přípravek (LPMT). Možné varianty jsou detaily rozpracovány v bodech 3.2.1 – 3.2.3.

3.2.1 Maximální cena

Ceny léčivých přípravků jsou v České republice regulovány maximální cenou, kterou stanovuje Státní ústav pro kontrolu léčiv podle zákonného zmocnění § 15, odst. 9, zákona č. 48/1997 Sb. Maximální cena léčivého přípravku je stanovena ve výši: „a) průměru cen výrobce posuzovaného léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely ze 3 členských států Evropské unie, s výjimkou Bulharska, České republiky, Estonska, Lucemburska, Německa, Rakouska, Rumunska, Kypru a Malty (dále jen „země referenčního koše“), které mají nejnižší cenu posuzovaného léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely, je-li posuzovaný léčivý přípravek nebo potravina pro zvláštní lékařské účely na trhu nejméně ve 3 zemích referenčního koše.“⁵⁸ Alternativně, nelze-li postupovat podle bodu, tak na základě písemného ujednání uzavřeného ve veřejném zájmu podle § 17 odst. 2 zdravotní pojišťovnou s držitelem rozhodnutí o registraci léčivého přípravku, nebo podle ceny výrobce nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku.

Tento systém byl zaveden v ČR od roku 2008 na základně implementace směrnice Rady 89/105/EHS o průhlednosti opatření upravujících tvorbu cen u humánních léčivých přípravků a jejich začlenění do oblasti působnosti vnitrostátních systémů zdravotního pojištění (transparenční směrnice), přičemž je zajištěno, že rozhodnutí o rozhodnutí o stanovení, případně i zvýšení ceny léčivého přípravku, bude přijato a sděleno žadateli do 90 dnů od obdržení žádosti.

⁵⁶ Zákon č. 48/1997 Sb., § 39a

⁵⁷ Idem, § 15, odst. 5

⁵⁸ Zákon č. 48/1997Sb., § 39a, odst. 2

Jsou-li LPMT dle zákona o léčivech klasifikovány jako léčivé přípravky, tak by měly být rovněž předmětem regulace maximální cenou dle zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ke dni 17. 5. 2015 však tato situace ještě nenastala a bude velmi zajímavé sledovat, jakým způsobem přistoupí Státní ústav pro kontrolu léčiv k případné první žádosti LPMT na bázi kmenových buněk, bude-li zažádáno o stanovení ceny a úhrady. Jak první přípravek svého druhu se nabízí LPMT Holoclar.⁵⁹

3.2.1.1 Cenový předpis FAR 1/2013 – MZ

Ve věci regulaci cen nelze opomenout Cenový předpis 1/2013/FAR o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely vydaný Ministerstvem zdravotnictví dne 7. prosince 2012, který upřesňuje pravidla regulace cen původce včetně LPMT. V rámci cenového předpisu je regulována obchodní přírážka stanovením maximální obchodní přírážky. Pro LPMT je relevantní ustanovení odst. 6, článku II: *„Regulaci ceny původce a obchodní přírážky podléhají léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, které lze používat pouze při ústavní péči a které jsou v rámci této péče hrazeny.“*⁶⁰

Budou-li LPMT tkáňového inženýrství podávány za ústavní, lůžkové péče, tak cenový předpis MZ LPMT již zahrnuje do cenové regulace ceny původce a obchodní přírážky. Skutečnost lze považovat za potvrzení dovozeného předpokladu, že i LPMT jsou/budou předmětem regulace maximální ceny stanovené podle pravidel § 39a, zákona č. 48/1997 Sb.

3.2.2 Úhrada při klasifikaci – léčivý přípravek

Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění dále definuje rozsah hrazených služeb ze zdravotního pojištění. Zdravotní péče hrazená ze zdravotního pojištění je hrazena v následujícím rozsahu: *„Ze zdravotního pojištění se hradí zdravotní služby poskytnuté pojištěnci s cílem zlepšit nebo zachovat jeho zdravotní stav nebo zmírnit jeho utrpení, pokud: a) odpovídají zdravotnímu stavu pojištěnce a účelu, jehož má být jejich poskytnutím dosaženo, a jsou pro pojištěnce přiměřeně bezpečné, b) jsou v souladu se současnými dostupnými*

⁵⁹ <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210331&tab=prices>

⁶⁰ Cenový předpis 1/2013/FAR, čl. II, odst. 6

poznatky lékařské vědy, c) existují důkazy o jejich účinnosti vzhledem k účelu jejich poskytování.“⁶¹

Jak vyplývá z ustanovení § 15, odst. 5, zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, úhrada LPMT by mohla být přípustná **v režimu ambulantní i lůžkové péče**: „Ze zdravotního pojištění se hradí při poskytování ambulantní zdravotní péče léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, pokud pro ně Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen "Ústav") rozhodl o výši úhrady (§ 39h). V každé skupině léčivých látek uvedených v příloze č. 2 se ze zdravotního pojištění vždy plně hradí nejméně jeden léčivý přípravek nebo potravina pro zvláštní lékařské účely. Dále se ze zdravotního pojištění hradí individuálně připravované léčivé přípravky, radiofarmaka, transfúzní přípravky, **léčivé přípravky pro moderní terapie** a tkáně a buňky ve výši stanovené Ústavem opatřením obecné povahy. Ze zdravotního pojištění se při poskytování lůžkové péče plně hradí léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, individuálně připravované léčivé přípravky, radiofarmaka, transfúzní přípravky, zdravotnické prostředky, **léčivé přípravky pro moderní terapie** a tkáně a buňky, v provedení nejméně ekonomicky náročném, v závislosti na míře a závažnosti onemocnění, a pojištěnec se na jejich úhradě nepodílí.“⁶²

Zde opět lze usuzovat na určitou terminologickou a výkladovou nekonzistentnost, kdy zákon o léčivech obecně podřazuje LPMT pod léčivé přípravky, o jejich ceně a úhradě (myšleno o úhradě léčivých přípravků) rozhoduje Státní ústav pro kontrolu léčiv v rámci správního řízení dle zákona č. 500/2004 Sb., správní řád versus zákon o veřejném zdravotním pojištění, který LPMT klasifikuje individuálně a o výši úhrady má být rozhodnuto opatřením obecné povahy.

V prvním případě může SÚKL podmínit rovněž používání LPMT pouze na specializovaném pracovišti: „Léčivý přípravek, jehož úhrada ze zdravotního pojištění je rozhodnutím Ústavu podmíněna používáním na specializovaném pracovišti, **zdravotní pojišťovna hradí pouze poskytovateli, se kterým za účelem hospodárného užití takových léčivých přípravků uzavřela zvláštní smlouvu**. Součástí takové smlouvy musí být uvedení léčivého přípravku a pracoviště zdravotnického zařízení poskytovatele.“⁶³

⁶¹ Zákon č. 48/1997Sb., §13, odst. 1

⁶² Zákon č. 48/1997 Sb., § 15, odst. 5

⁶³ Idem, § 15, odst. 10

Z rozkladu ustanovení pátého odstavce § 15, zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění vyplývají tyto skutečnosti:

1. LPMT lze hradit při ambulantní péči, pokud SÚKL (v zákoně citováno jako „Ústav“) rozhodl o výši úhrady opatřením obecné povahy.
2. LPMT lze hradit při lůžkové péči v provedení nejméně ekonomicky náročném a pacient na léčbu nedoplácí.
3. LPMT lze hradit na specializovaných pracovištích, pokud tento způsob rozhodl Ústav a pojišťovny s těmito pracovišti uzavřely zvláštní smlouvu.

Komentář k uvedeným možnostem získání úhrady:

- **Ad 1)** Velmi významný nejednotný prvek spatřuji v legislativní úpravě mezi stanovováním úhrady léčivým přípravkům a LPMT. Zatímco úhrada léčivým přípravkům je stanovena v rámci regulérního a transparentního správního řízení v souladu s transparentní směrnicí Rady 89/105/EHS o průhlednosti opatření cen LP, tak LPMT by úhrada dle ustanovení § 15, odst. 15, zákona č. 48/1997 Sb. měla být stanovena „pouze“ opatřením obecné povahy. Z definice opatření obecné povahy vyplývá, že jde o správní akt s konkrétně vymezeným předmětem a s obecně určenými adresáty. Generalizovat pravidla pro tak unikátní a specifický proces jako je stanovení úhrady pro LPMT nepovažuji za systémově šťastné řešení. Výkladový nesoulad podřazení LPMT pod definici léčivých přípravků byl již uveden.
- **Ad 2)** Úhrada LPMT v provedení nejméně ekonomicky náročném v rámci lůžkové péče se naopak jeví jako relativně bezkonfliktní řešení. Nelze očekávat, že by existovala substituce podobným LPMT a cenové referencování nejméně ekonomického provedení bude jen sám sobě. V případě možnosti podání pouze za ústavní péče vstupuje přípravek do úhradové regulace, resp. regulace maximální cenou dle pravidel cenového předpisu MZ 1/2013/FAR.
- **Ad 3)** Úhrada LPMT pouze ve specializovaných centrech/pracovištích je podskupinou bodu 1, přičemž komplexnost spočívá ve dvojstupňovém prahu úhrady. Primárně rozhoduje SÚKL ve věci výše a podmínek úhrady (preskripčních a indikačních omezení) a sekundárně zdravotní pojišťovny rozhodují, zda podepíší s pracovištěm zvláštní smlouvu o úhradě dle § 15, odst. 10, zákona č. 48/1997 Sb. Nevyváženost procesu spočívá v nerovnosti práv účastníků řízení. V prvním stupni by SÚKL jako nezávislý

arbiter rozhodoval o žádosti o stanovení výše a podmínek úhrady LPMT podaného držitelem registračního rozhodnutí a zdravotní pojišťovny jako protistrany připomínkovaly v rámci správního řízení finální rozhodnutí vydané SÚKL. Ve druhém stupni procesu by zdravotní pojišťovna jako protistrana držitele registračního rozhodnutí o tom, zda pro daný LPMT uzavře se specializovaným pracovištěm zvláštní smlouvu o úhradě.

Speciálním případem je situace, pokud by LPMT byl posuzován jako vysoce inovativní přípravek podle pravidel a ustanovení § 39d zákona č. 48/1997 Sb. a prováděcí vyhlášky č. 376/2011 Sb., části páté, § 40 - § 44 a byla by mu stanovena pouze dočasná 3 letá úhrada (2 rok + 1 rok)⁶⁴. Jedná se logisticky o relativně složitý proces vyžadující součinnost všech stran. Je nutné odborné zhodnocení, zda jsou splněna kritéria přiznání statusu vysoce inovativního přípravku, založení klinického registru a postregistrační sledování účinnosti a bezpečnosti léčby v reálné klinické praxi, či podepsání závazku na doléčení pacientů na vlastní náklady držitele registračního rozhodnutí v případě, že nebude po 3 letech prodloužena dočasná úhrada a stanovena úhrada trvalá.

Je zjevné, že držitelé rozhodnutí o registraci LPMT mají stejná práva jako držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků. Ze směrnice Rady 89/105/EHS o průhlednosti opatření upravujících tvorbu cen u humánních léčivých přípravků a jejich začlenění do oblasti působnosti vnitrostátních systémů zdravotního pojištění vyplývá, že by měla existovat transparentní možnost přezkumu rozhodnutí regulačních orgánů. I když transparenční směrnice reguluje problematiku tvorby cen a opatření obecné povahy je vztaženo ke stanovování úhrady LPMT, tak princip by měl být analogicky zachován. Ze správního řádu vyplývá: *„Proti opatření obecné povahy nelze podat opravný prostředek.“*⁶⁵ Stanovení úhrady LPMT pro ambulantní péči postupem opatření obecné povahy je tak v rozporu s transparenční směrnicí i možností držitelů registračních rozhodnutí hájit svoje hmotněprávní práva.

V této souvislosti je nutno uvést rozhodnutí rozšířeného senátu Nejvyšší správního soudu⁶⁶ (dále jen „NSS“) ze dne 8. ledna 2015, který rozhodl v právních věcech žalobkyň Les Laboratoires Servier a Abbott proti žalovanému Ministerstvu zdravotnictví o kasačních stížnostech žalobkyň proti rozsudku Městského soudu v Praze. Uvedené rozsudky NSS byly vydány na základě usnesení rozšířeného senátu NSS sp. zn.: 4 Ads 35/2013 – 63 ze dne 9. 12. 2014, které má z pohledu

⁶⁴ Zákon č. 48/1997 Sb., § 39d, odst. 2

⁶⁵ Zákon č. 500/2004 Sb., § 173, odst. 2

⁶⁶ 4 Ads 35/2013 – 63

dřívějšího rozhodnutí třetí senátu Nejvyššího správního soudu z roku 2011 (4 Ads 48/2010-237 ze dne 28. 04. 2011) zcela zásadní význam a týká se stanovování cen a úhrad léčivých přípravků a především aktivní legitimace držitele rozhodnutí o registraci k podání žádostí o soudní přezkum. V prosincovém usnesení totiž dospěl NSS k závěru, že držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků jako žadatelé o stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků ze zdravotního pojištění podle § 39f odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, jsou v rámci soudního přezkumu rozsudku v tomto řízení vydaného aktivně procesně legitimováni podle § 65 odst. 1 s. ř. s. NSS mj. deklaroval, že osobami, které jsou přímo dotčeny na svých veřejných subjektivních právech rozhodnutím o výši úhrad léčivých přípravků ze zdravotního pojištění, jsou proto též účastníci řízení podle § 39f odst. 2 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, tj. také držitelé rozhodnutí o registraci. Principem je posílit transparentnost rozhodovacích procesů, zabránit negativním dopadům netransparentních, svévolných nebo diskriminačních rozhodnutí na společný evropský trh s léčivými přípravky. A dále rozhodování správního orgánu musí být založeno na objektivních a ověřitelných kritériích, aby bylo soudně přezkoumatelné, a vydané bez zbytečných průtahů. Shrnuto, v rámci žalob mohou držitelé rozhodnutí o registraci uplatňovat nejen porušení procesních práv, ale též práv hmotněprávních včetně způsobu stanovení maximálních cen a úhrad z veřejného zdravotního pojištění.

Stanovovat tak úhradu LPMT prostřednictvím opatření obecné povahy je nejenom nevhodné, ale i v rozporu s evropskou transparentní směrnicí či rozhodnutím NSS a přiznáním hmotněprávních práv držitelům rozhodnutí o registraci.

3.2.2.1 Výjimečná úhrada

Alternativním „by-passem“, jak stanovit úhradu registrovaného LPMT je využití zákonného mechanismu dle § 16, zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, které stanoví, že: „(1) Příslušná zdravotní pojišťovna hradí ve výjimečných případech zdravotní služby jinak zdravotní pojišťovnou nehrazené, je-li poskytnutí takových zdravotních služeb jedinou možností z hlediska zdravotního stavu pojištěnce. (2) S výjimkou případů, kdy hrozí nebezpečí z prodlení, je

poskytnutí zdravotních služeb podle předchozího odstavce vázáno na předchozí souhlas revizního lékaře.“⁶⁷

Výjimečná úhrada není však systémovým řešením, jedná se o úhradu, která bývá přiznána v jednotkách, max. desítkách případů, a zejména hrazená předmětná léčba nemá dostupnou registrovanou alternativu. V praktické rovině je třeba ještě citovat ustanovení § 16 a vše posuzovat také v kontextu § 8, zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů („zákon o léčivech“): „Ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.“⁶⁸ a dále „Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným v odstavci 4. ... Předepsání nebo použití neregistrovaného léčivého přípravku ošetřující lékař neprodleně oznámí Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.“⁶⁹

Z regulace neregistrovaných přípravků (dále jen „off-label“ preskripce) vyplývá, že vstoupí-li na trh registrovaná alternativa (dále jen „on-label“), byť nákladná a nehrazená, tak z formálních důvodů § 8, odst. 4, zákona o léčivech nadále "zablokuje" používání starších off-label alternativ, bez ohledu na to, že jde o alternativy dostatečně odůvodněné vědeckým poznáním. Podmínka "vědeckého poznání" musí být u off-label přípravků splněna současně s druhou podmínkou, kterou je "jedinečnosti", tj. na trhu není registrovaná jiná alternativa. Pokud jde o úhradu nového registrovaného (on-label) léčivého přípravku, je možno použít § 16 o výjimečné úhradě, neboť se tento léčivý přípravek stává z právních důvodů jedinou možností léčby a neregistrované (off-label) přípravky (byť vědecky akceptovatelné), nelze dále používat kvůli ustanovení § 8, odstavce 4, zákona o léčivech. Podání léčivého přípravku, přípravně LPMT v režimu výjimečné úhrady přináší relativně velkou administrativní zátěž pro ošetřujícího lékaře, nicméně do doby získání úhrady LPMT z prostředků veřejného zdravotnictví, by mohlo být dočasným řešením. K vlastnímu procesu a komunikaci se zdravotními pojišťovnami lze využít předtištěnou žádanku o schválení, tzv. „formulář 21“.⁷⁰

⁶⁷ Zákon č. 48/1997, § 16, odst. 1 a 2

⁶⁸ Zákon č. 378/2007 Sb., § 8, odst. 4

⁶⁹ Idem, odst. 5

⁷⁰ Např.: <http://www.vzp.cz/uploads/document/vzp-21-zadanka-o-schvaleni-povoleni.pdf>

3.2.3 Úhrada při klasifikaci – léčba

Úhrada LPMT při klasifikaci „léčba“ je uvedena pouze z důvodu komplexnosti. Nedomnívám se, že LPTM by měly být považovány za léčbu ve smyslu zdravotní služby, ale s odkazem na způsob komunikace Ministerstva zdravotnictví⁷¹ o léčbě „kmenovými buňkami“ je třeba i tento způsob taxativně uvést.

Při klasifikaci LPMT jako „léčba“, resp. léčebný výkon, by bylo třeba zařadit výkon, léčbu „kmenovými buňkami“, na návrh odborné společnosti do vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 134/1998 Sb., ze dne 2. června 1998, kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami ve znění pozdějších předpisů a společně s vyhláškou č. 428/2013 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2014 ze dne 13. prosince 2013 vypočítat příslušnou výši úhrady. Analogickým způsobem, úhrada při lůžkové péči by byla stanovena na základě klasifikačního systému DRG (Diagnosis Related Group).

⁷¹ <http://www.mzcr.cz/dokumenty/tiskovy-briefing-po-seminari-metoda-transplantace-autolognich-kmenovych-bunek-k-9841-3030-1.html>

4 Patentová ochrana

Patentová ochrana kmenových buněk je třetí, klíčovou a nezbytnou oblastí, která musí být řádně vyřešena, aby byly vytvořeny předpoklady pro komerční využití kmenových buněk v terapeutické a regenerativní medicíně. Celá disertační práce se věnuje zejména využitelnosti dospělých mesenchymálních kmenových buněk získaných z kostní dřeně („BM-MSCs“) nebo tukové tkáně („ASCs“), ale v souvislosti s analýzou možností získání patentové ochrany je třeba objasnit i vztah a možnosti udělení patentové ochrany embryonálním kmenovým buňkám získaných z lidských embryí.

4.1 Směrnice EP a Rady 98/44/ES o právní ochraně biotechnologických vynálezů

Směrnice EP a Rady 98/44/ES ze dne 6. července 1998 o právní ochraně biotechnologických vynálezů je základním legislativním dokumentem EU regulujícím patentovou ochranu biotechnologických vynálezů včetně kmenových buněk. Směrnice vznikla v roce 1998, kdy úroveň vědeckého poznání z oblasti kmenových buněk byla na zcela jiné úrovni, než je tomu dnes, proto je ve Směrnice odkazováno zejména na genovou terapii a embryonální kmenové buňky. Směrnice ze široka pokrývá vše, co se týká biologických materiálů či mikrobiologických postupů a problematice kmenových buněk je věnována pouze okrajová pozornost v článku 5 a 6, které jsou pro komplexnost citovány v celém znění: „1. Lidské tělo, v různých stádiích vzniku či vývoje a pouhé objevení některého z jeho prvků včetně sekvence nebo dílčí sekvence genu, nemohou být patentovatelnými vynálezy. 2. Prvek izolovaný z lidského těla nebo jinak vyrobený technickým způsobem včetně sekvence nebo dílčí sekvence genu může být patentovatelným vynálezem, i když struktura tohoto prvku je totožná se strukturou přírodního prvku. 3. Průmyslová využitelnost sekvence nebo dílčí sekvence genu musí být v patentové přihlášce objasněna.“⁷² Dedukcí z bodu 2 vyplývá, že izolované kmenové buňky mohou být patentovatelným vynálezem. Způsoby a typy patentů, které mohou být přiděleny vynálezci a investorům na izolované kmenové buňky jsou rozpracovány níže. Směrnice 98/44/ES však rovněž explicitně vymezuje, co je z přidělení patentů vyloučeno: „1. Vynálezy se

⁷² Směrnice EP a Rady 98/44/ES, článek 5

považují za nepatentovatelné, pokud by jejich obchodní využití bylo v rozporu s veřejným pořádkem nebo morálkou; využití se však za takové nepovažuje jen proto, že je zakázáno právním nebo správním předpisem. 2. Podle odstavce 1 se za nepatentovatelné považují zejména: a) postupy pro klonování lidských bytostí; b) způsoby modifikace zárodečné linie genetické identity lidských bytostí; c) použití lidských embryí pro průmyslové nebo obchodní účely;...⁷³

Směrnice EP a Rady 98/44/ES o právní ochraně biotechnologických vynálezů byla do národní legislativy transponována prostřednictvím zákona č. 206/2000 Sb., o ochraně biotechnologických vynálezů a o změně zákona č. 132/1989 Sb., o ochraně práv k novým odrůdám rostlin a plemenům zvířat, ve znění zákona č. 93/1996 Sb. Výluky z patentovatelnosti uvedené v § 3 zákona č. 206/2000 Sb. jsou v principu identická s ustanoveními Směrnice EP a Rady 98/44/ES. Lze shrnout, že v EU lze patentovat mesenchymální kmenové buňky získané od dospělých dárců z kostní dřeně nebo tukové tkáně, ale udělit patent pro izolované kmenové buňky získané z embryonálních lidských buněk je v Evropské Unii vyloučeno z patentovatelnosti.

4.1.1 Rozhodnutí o předběžné otázce Oliver Brüstle v. Greenpeace eV

Problematikou patentovatelnosti embryonálních kmenových buněk, získáváním progenitorových buněk z kmenových buněk lidských embryí a jejich použitím pro průmyslové nebo obchodní účely se zabýval i Velký senát Soudního dvora Evropské Unie v případě Oliver Brüstle v. Greenpeace eV. Jak uvedeno ve výroku rozsudku, je použití lidských embryí, tj. lidských embryonálních buněk pro průmyslové nebo obchodní účely v rozporu s článkem 6 odst. 2 písm. c) směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/44/ES ze dne 6. července 1998 o právní ochraně biotechnologických vynálezů a vylučuje patentovat embryonální kmenové buňky.⁷⁴

Paradoxně, ve stejném případě patentové úřady ve Spojených státech amerických a v Kanadě přiznaly Oliveru Brüstlemu patentovou ochranu progenitorových neurálních embryonálních kmenových buněk a udělily patentovou ochranu metodě produkce a následného využití v léčbě neurálních

⁷³ Idem, článek 6,

⁷⁴ Rozsudek SDEU, věc C-34/10

<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jsessionid=9ea7d2dc30dd6b7fb6c9b9d041089ab393f5e2a656df.e34KaxiLc3qMb40Rch0SaxuPbXr0?text=&docid=115334&pageIndex=0&doclang=CS&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=878397>

defektů. „Neural precursor cells, method for the production and use thereof in neural defect therapy“ je patentováno v USA jako US patent No 7,968,337⁷⁵ a v Kanadě jako kanadský patent No 2,315,538⁷⁶.

4.2 Typy patentů mesenchymálních kmenových buněk

Problematika patentability mesenchymálních kmenových buněk je velmi komplexní otázka a první úvahy mohou mylně směřovat k přirovnání k patentům udělovaných léčivým přípravkům. Léčivé přípravky mají zpravidla jasně definovanou chemickou strukturu a základní patent léčivých přípravků bývá vydáván na příslušnou molekulu. Tento postup však nelze použít u kmenových buněk, neboť současné medicínské poznání prozatím nedokáže jasně definovat přesné molekulární a chemické složení kmenových buněk. Částečnou analogii lze nalézt s patentem udělovaným léčivým přípravkům na biologické bázi, tj. s chimérickými, nebo plně humánní monoklonální protilátkami, u kterých bývá patentován způsob výroby. Podobně, způsob izolace kmenové buňky, resp. způsob produkce kmenové buňky může být předmětem patentové ochrany za základního předpokladu, že předmětný způsob izolace kmenové buňky je dostatečně inovativní a nebyl prozatím popsán.

Druhou možností patentové ochrany kmenové buňky vychází přímo Směrnice EP a Rady 98/44/ES o právní ochraně biotechnologických vynálezů a jedná se o patent typu „per se“. *„Prvek izolovaný z lidského těla nebo jinak vyrobený technickým způsobem včetně sekvence nebo dílčí sekvence genu může být patentovatelným vynálezem, i když struktura tohoto prvku je totožná se strukturou přírodního prvku.“*⁷⁷ Zde lze dedukovat, že pojem prvek izolovaný z lidského těla může být rovněž i buňka, resp. kmenová buňka, která může být rovněž předmětem patentové ochrany. Opět platí pravidlo skutečné inovace a absence dřívějšího popsání.

Průmyslová využitelnost kmenových buněk musí být v patentové vyhlášce řádně a detailně popsána, čímž se otevírá velmi důležitá otázka každého

⁷⁵ US patent No 7,968,337 <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&u=%2Fnetacgi/nph-adv.htm&r=2&f=G&l=50&d=PTXT&p=1&S1=7968337&OS=7968337&RS=7968337>

⁷⁶ Kanadský patent No 2,315,538 http://brevets-patents.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/eng/patent/2315538/summary.html?type=number_search#View_Abstract

⁷⁷ Směrnice EP a Rady 98/44/ES, článek 5, bod 2

vynálezce, či investora, zda patentovým úřadům poskytnout detailní evidenci o způsobu izolace kmenových buněk, zajistit si oficiální patentovou ochranu a zároveň nastítnit možnosti případným konkurentům, jak patentovaný způsob produkce obejít, nebo zda zvolit cestu obchodního tajemství a kmenové buňky izolovat a produkovat čistě na bázi utajení výrobního procesu. Způsob obejití patentované izolace kmenových buněk není zmíněn pouze ve vztahu k prostému kopírování a porušování patentové ochrany, ale samotný proces získávání kmenových buněk z kostní dřene a tukové tkáně bývá sám o sobě velmi variabilní proces z důvodu různé exprese biologických markerů, rozdílných buněčných linií, variabilnímu projevu imunofenotypu a mnoha dalším faktorům. Každý přístup má své pro a proti, ale vzhledem k tomu, že kmenové buňky pro použití v terapeutické a regenerativní medicíně je nutno registrovat u Evropské lékové agentury, tak cesta obchodního tajemství se nejví jako vhodná.

5 Shrnutí

V rámci disertační práce „Analýza legislativy regulující komerční využití mesenchymálních kmenových buněk v České republice“ jsou zmapovány tři klíčové oblasti důležité pro základní orientaci jednatelů a ředitelů obchodních společností v problematice možné komercionalizace budoucí léčivých přípravků moderní terapie typu přípravků tkáňového inženýrství na bázi „kmenových buněk“.

Mesenchymální/stromální buňky („MSCs“) představují heterogenní populaci buněk s multilineárním diferenciačním potenciálem a podle místa a způsobu izolace je můžeme rozlišit na Bone marrow-derived MSCs („BM-MSCs“) a Adipose tissue-derived MSCs („ASCs“). Terminologicky je důležité rovněž rozlišovat autologní (tkáň pocházející od téhož jedince) a allogenní (tkáň pocházející ze stejného druhu, ale jiného jedince) původ „kmenových buněk“. Ke dni 27. 5. 2015 je v Evropské Unii prozatím podmíněně registrován pouze jeden léčivý přípravek moderní terapie na bázi „kmenových buněk“. Jedná se LPMT Holoclar, který je prvním a jediným schváleným LPMT v EU obsahujícím autologní kmenové buňky, a který byl doporučen a schválen v indikaci léčby středně těžké až těžké nedostatečnosti očních limbálních kmenových buněk u dospělých. V České republice není prozatím dostupný a bude velmi zajímavé a důležité sledovat, jakým způsobem k regulaci tohoto LPMT přistoupí české regulační orgány (Státní ústav pro kontrolu léčiv).

Legislativa „kmenových buněk“ je regulována primárně na úrovni Evropské Unie a ze základních legislativních dokumentů je třeba vybrat 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, kde jsou „kmenové buňky“ klasifikovány jako léčivé přípravky moderní terapie, typu přípravky tkáňového inženýrství, v anglosaské literatuře jako „tissue engineered product“ („TEP“), přičemž zásadní podmínkou je přípravkem tkáňového inženýrství 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. Z nařízení rovněž vyplývá, že upravené buňky nebo tkáň byly předmětem podstatné manipulace, v jejímž důsledku bylo dosaženo biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností podstatných pro zamýšlenou regeneraci, opravu nebo výměnu. Předmětné buňky nebo tkáň rovněž nejsou určeny k použití ke stejné základní funkci nebo funkcím u příjemce shodným se základní funkcí nebo funkcemi u dárce. Termín „podstatná manipulace“ a dosažení takových biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo

strukturálních vlastností podstatných pro zamýšlenou regeneraci, opravu nebo výměnu odlišuje „kmenové buňky“ od lidských tkání a buněk, které jsou předmětem prosté transplantace v rámci jednoho chirurgického zákroku. Z dalších registračních legislativních dokumentů je třeba uvést Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 o registraci přípravků, které stanoví, že veškeré léčivé přípravky pro moderní terapii definované v článku 2 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii podléhají centralizované registraci společenstvím. Nařízení a směrnice Evropské Unie byly v principu transponovány do české legislativy, zejména do zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, zákon č. 296/2008 Sb., o tkáních a buňkách.

V souladu s v důvodovou zprávou Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007, Evropská léková agentura zřídila Výbor pro moderní terapie („The Committee for Advanced Therapies“), který je v principu analogií ke „Committee for Medicinal Products for Human Use“, a který vydává stanoviska týkající se účinnosti, bezpečnosti a kvality LPMT. Platí, že dle Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu humánních léčivých přípravků nesmí být uveden na trh v členském státě EU žádný léčivý přípravek, aniž by příslušný orgán daného členského státu vydal v souladu s touto směrnicí rozhodnutí o registraci tohoto přípravku nebo aniž by byla udělena registrace. Z důvodu probíhajícího vývoje a prozatím velmi limitovaného počtu LPMT lze s odkazem na stanovisko Evropské lékové agentury k využívání neregistrovaných LPMT použít přípravky na bázi kmenových buněk pouze v rámci klinických studií schválených národními regulačními autoritami a etickými komisemi a při zvážení všech případných benefitů a rizik, přičemž pacienti ani jejich rodiny nesmí však za zahrnutí do klinického testování platit. Dále v rámci „compassionate-use“ programů (použití ze soucitu), kdy pacient musí být lékařem řádně informován, že dostává neschválený LPMT, který je stále ve vývoji. A na základě tzv. nemocniční výjimky individuálnímu pacientovi. LPMT musím být připraven nerutinním způsobem, podávající lékař nese plnou odpovědnost za podání a výjimka je platná pouze na území daného členského státu, nikoliv v rámci celé EU. Pro veškeré ostatní případy použití je třeba, aby LPMT byl schválený centralizovaným postupem. Uvedený výčet použití je důležitý také pohledu právní odpovědnosti lékaře a poskytovatele. Platí, že lékař odpovídá za vhodnost použití LPMT s ohledem na indikaci a stav pacienta a soubor informací, které k přípravku výrobce poskytl, případně na základě výsledků 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.

Stanovení ceny a úhrady z prostředků veřejného zdravotnictví je naprosto klíčové pro komerční úspěšnost přípravku v České republice. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění vymezuje pravidla pro přidělení úhrady, nicméně v kontextu platné evropské legislativy, jakož i zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech je pro přidělení úhrady naprosto rozhodující, zda použití „kmenových buněk“ bude klasifikováno jako podání léčivého přípravku moderní terapie, nebo považováno za léčbu. Přijmeme-li paradigma, že pod regulaci cen a úhrad léčivých přípravků podle části šesté zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění spadají všechny léčivé přípravky definované dle zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, tak předmětem regulace cen a úhrad dle zákona č. 48/1997 Sb., by měly být nejenom humánní léčivé přípravky, ale také LPMT. Hypotéza vychází z výkladu definice léčivého přípravku dle českého zákona o léčivech, kdy se léčivým přípravkem mj. rozumí také léčivé přípravky pro genovou terapii a léčivé přípravky pro somato-buněčnou terapii. Argumentum per analogiam, zařazení LPMT tkáňového inženýrství pod definici zákon o léčivech je tak dovozeno. De lege ferenda, další novelizací zákona o léčivech by pod novým bodem r) měly být explicitně uvedeny také léčivé přípravky tkáňového inženýrství. Výkladová nekonzistentnost je rovněž akcentována v zákoně č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, kdy zákon o léčivech obecně podřazuje LPMT pod léčivé přípravky, o jejíž ceně a úhradě (myšleno o úhradě léčivých přípravků) rozhoduje Státní ústav pro kontrolu léčiv v rámci správního řízení dle pravidel zákona č. 500/2004 Sb., správní řád naopak zákon o veřejném zdravotním pojištění klasifikuje LPMT individuálně a o výši úhrady má být rozhodnuto opatřením obecné povahy.

Poslední klíčovým předpokladem úspěšné komercializace „kmenových buněk“ v terapeutické a regenerativní medicíně je otázka práva duševního vlastnictví. Směrnice EP a Rady 98/44/ES ze dne 6. července 1998 o právní ochraně biotechnologických vynálezů je základním legislativním dokumentem EU regulujícím patentovou ochranu biotechnologických vynálezů včetně kmenových buněk. Pro udělení patentové ochrany LPMT na bázi „kmenových buněk“ na území Evropské Unie je zásadní, jakým způsobem byly „kmenové buňky“ izolovány. Zatímco embryonální kmenové buňky, resp. lidské tělo, v různých stádiích vzniku či vývoje a pouhé objevení některého z jeho prvků včetně sekvence nebo dílčí sekvence genu, nemůže být patentovatelnými vynálezy, tak naopak izolované kmenové mesenchymální buňky mohou být patentovatelným vynálezem. Nejčastějším předmětem patentové ochrany bývá způsob produkce/výroby kmenové buňky, patent typu „per se“, nebo průmyslová využitelnost. Různé exprese biologických markerů, rozdílné buněčné linie kmenových buněk, variabilní projev imunofenotypu a další nabízí mnoho způsobů, jakým by se dala obejít patentová ochrana „kmenových buněk“

inklinuje k zajištění know-how cestou prostého obchodního tajemství, ale v zájmu zajištění budoucích investic do tohoto oboru, bude dostatečná patentová ochrana naprosto zásadní.

Závěrem je nutné konstatovat, že současná věda pracuje zejména s LPMT na bázi autologních „kmenových buněk“, tj. tkáních pocházející od téhož jedince, kdy pacient je sám sobě dárce vlastních kmenových buněk, které jsou po podstatné manipulaci určeny k dosažení biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností podstatných pro zamýšlenou regeneraci, opravu nebo výměnu jiné tkáně téhož jedince. Možnost komercializace je tak omezena pouze na několik vybraných pacientů, kteří postupují léčbu na principu sám sobě. Bezsporně bude zajímavé, jaké možnosti nabídne v blízké budoucnosti medicína a obchodování k LPMT na bázi allogenní „kmenových buněk“, tj. tkáních pocházející ze stejného druhu (*homo sapiens sapiens*), ale jiného jedince, kdy dárce bude zdravá osoba a příjemcem nemocný pacient.

“Everything that can be invented has been invented.”

Charles Holland Duell,

Commissioner of the US Patent and Trademark Office

in 1898 to 1901⁷⁸

⁷⁸ http://en.wikipedia.org/wiki/Charles_Holland_Duell

Summary

The goal the dissertation named "**Analysis of the legislation regulating the commercial use of mesenchymal stem cells in the Czech Republic**" is to identify and analyse three key areas that are the most critical for the basic orientation of executive officers and managing directors in the issue of possible future commercialization of mesenchymal stem cell. Mesenchymal/stromal cells (hereinafter referred to as "**MSCs**") are a heterogeneous cell population with differentiation potential. Based on the place and method of isolation, we can classify them as Bone marrow-derived MSCs ("**BM-MSCs**") and Adipose tissue-derived MSCs ("**ASCs**").

The "stem cell" legislation is primarily regulated at the level of the European Union and it's necessary to emphasize the basic legislative documents, especially Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, where "stem cells" are classified as Advanced therapy medicinal products ("**ATMP**") subtype Tissue engineered products ("**TEP**"). The essential condition of being classified as Tissue engineered product is containing modified cells or tissues, which have been made, or have been presented as having properties, which are used for regenerating, repairing or replacing some human tissues. The regulation also states that engineered cells or tissues should be a subject of the "substantial manipulation", which leads to biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement. Secondary, subject cells or tissues are also not intended for the usage for the same basic function in the recipient as they had such essential function in the donor. The term "**substantial manipulation**" and achieving such biological characteristics, physiological functions or structural properties relevant for the intended regeneration, repair or replacement distinguishes "stem cells" from human tissues and cells, which are subject of "simple, ordinary" transplantation within the same surgical procedure. Further legislative documents, which worth mentioning is Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. The Regulation claims, that medical product listed in the second article of Regulation (EC) No 1394/2007 on medicinal products for advanced therapy are subject of the mandatory centralized Community authorization by European Medicine Agency. European Union regulations were in principle fully transposed in the Czech legislation, namely into Act No 378/2007 Coll., on pharmaceuticals and Act No 296/2008 Coll., on tissues and cells.

In accordance with Regulation (EC) No 1394/2007, the European Medicines Agency ("**EMA**") set up the Committee for Advanced Therapies ("**CAT**"), which is in principle analogy to the Committee for Medicinal Products for Human Use ("**CMPH**"), and which issues opinions regarding the efficacy, safety and quality of ATMP. Per Directive of the European Parliament and Council Directive 2001/83/EC on the human medicinal products, no medical product may be marketed in the EU member states without having granted the marketing

authorization approval by EMA. Due to the ongoing research and so far very limited number of registered ATMP, the European Medicines Agency set rules for using of unregistered ATMP products based on "stem cells". There are only three options, which allow usage of stem cells based ATMP in the European Union. The usage is allowed only within **clinical trial** testing and patients may not pay for the treatment. The second alternative is allowed in the context of "**compassionate-use**" program and the third one, only at a national level upon so-called **hospital exception**. The hospital exception is valid only on the territory of a member state, number of patients is limited to tens, physician has a legal liability of ATMP indication and a manufacturer is fully liable for product efficacy and safety.

Achieving price and reimbursement from the public health insurance is crucial for the commercial success of stem cells based products in the Czech Republic. Basically, the Act No 48/1997 Coll., on public health insurance defines the rules for the setting price and reimbursement. The Act on public health insurance should be interpreted together with the Act No 378/2007 Coll., on pharmaceuticals and right classification of "stem cell" therapies is critical for a potential granting of reimbursement. In the case of treating ATMP as "**medical product**", provision of part six of Act No 48/1997 Coll. is relevant. Completely different perspective provides an interpretation, if stem cells based ATMP would be classified as a "**treatment**". Per analogy interpretation, stem cells based tissue engineered ATMP products should be placed among medicinal products such are gene therapy and somatic cell therapy products now. De lege ferenda and within the next amendment of the Czech Act on pharmaceuticals, the new point r) is proposed to be added in § 2 of the Act and dedicate it for stem cells based tissue engineered ATMP products as a subgroup of medical products.

The last important business concerns are around the patentability of stem cells. Primary, it's again critical to classify correctly medically types of stems cells, which may be acquired either from i) human embryos as embryonic stem cells or from ii) bone marrow and/or adipose tissues as adult mesenchymal stem/stromal cells. The essential European legislative patent document for stem cells is the Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions. The right medical classification has consequences on the patentability of stem cells. While embryonic stem cells are patentable in the US and Canada, the European legislation excludes embryonic stems cells from patentability subject matters. On other hand, adult mesenchymal stem cells are patentable in all civilized world (Europe, US and Canada) through i) **method of production**, ii) **cells per se** and iii) **industrial usage patents**. The existence of an option to ask for stem cells patents is a key driver for future stem cells investments, however inventors are still facing multiple patentability issues related to variations in stem cells population such as different cell lineages, variable expression patterns of biological markers, immunophenotype, differentiation potential, transcriptome, proteome, immunomodulatory activity, genetically different tissue, etc.

Finally, it should be noted that the current level of science operates mainly with ATMP based on **autologous** "stem cells". Autologous stem cells products are derived from the same individual, actually the patient is donor of own stem cells. The future will bring another medical and business challenges of **allogeneic** stem cells based treatment options.

Použité prameny

Literatura

1. TÝČ, Vladimír. Základy práva Evropské unie pro ekonomy. 6. přeprac. a aktualiz. vyd. Praha: Leges, 2010, 301 s. Student (Leges). ISBN 978-808-7212-608.

Judikatura

2. Usnesení Nejvyššího správního soudu. In: 4 Ads 35/2013 – 63. 8. 1. 2015. Dostupné z: <http://www.nssoud.cz/main0Col.aspx?cls=JudikaturaSimpleSearch&pageSource=0>
3. Rozsudek Soudního dvora (velkého senátu) ze dne 18. října 2011 (žádost o rozhodnutí o předběžné otázce Bundesgerichtshof - Německo) - Oliver Brüstle v. Greenpeace eV. In: Úř. věst. C 100. 17. 4. 2010, Věc C-34/10. Dostupné z: <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jsessionid=9ea7d2dc30dd6b7fb6c9b9d041089ab393f5e2a656df.e34KaxiLc3qMb40Rch0SaxuPbxr0?text=&docid=115334&pageIndex=0&doclang=CS&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=878397>

Evropské právní předpisy

4. 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. In: Úř. věst. L 324, 10. 12. 2007, p. 121. 2007. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:02007R1394-20120702&rid=1>
5. SMĚRNICE EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY 2001/83/ES: o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. In: Úř. věst. L 311, 28. 11. 2001, p. 67. 2001. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&rid=1>
6. NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 726/2004: postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky. In: Úř. věst. L 136, 30. 4. 2004, p. 1. 2004. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/HTML/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&rid=1>
7. 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. In:

Úřední věstník Evropské unie. 2009, L 242/3. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1421502318257&uri=CELEX:32009L0120>

8. Směrnice Komise 2006/17/ES ze dne 8. února 2006, kterou se provádí směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES, pokud jde o určité technické požadavky na darování, opatrování a vyšetřování lidských tkání a buněk (Text s významem pro EHP). In: Úřední věstník Evropské unie. 2006, L 38/40. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1420982227695&uri=CELEX:32006L0017>
9. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/23/ES ze dne 31. března 2004 o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, odběr, vyšetřování, zpracování, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk. In: Úřední věstník Evropské unie. 2004, č. 291, L 102/48. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1420981373220&uri=CELEX:32004L0023>
10. Směrnice Rady o průhlednosti opatření upravujících tvorbu cen u humánních léčivých přípravků a jejich začlenění do oblasti působnosti vnitrostátních systémů zdravotního pojištění. In: Úřední věstník Evropské unie 89/105/EHS. 1988, L 40
11. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 98/44/ES ze dne 6. července 1998 o právní ochraně biotechnologických vynálezů. In: Úřední věstník L 213, 30/07/1998 S. 0013 - 0021. 1998, 31998L0044. Dostupné z: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?qid=1428329579075&uri=CELEX:31998L0044>

České právní předpisy

12. Zákon 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) č. 296/2008 Sb. In: Sbírka zákonů České republiky. 2008, 97.
13. Vyhláška č. 422/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka. In: Sbírka zákonů České republiky. 2008, 138.
14. Zákon č. 89/2012 Sb., občanský zákoník. In: Sbírka zákonů Česká republika. 2012, 33.
15. Vyhláška č. 422/2008 Sb. o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka. In: Sbírka zákonů České republiky. 2008, 138.

16. Zákon 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) č. 296/2008 Sb. In: Sbírka zákonů České republiky. 2008, 97.
17. CENOVÝ PŘEDPIS 1/2013/FAR MZ o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely. In: Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR. 2012, 10.
18. Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2014 č. 428/2013 Sb. In: Sbírka zákonů Česká republika. 2013, 167.
19. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů. In: Sbírka zákonů České republiky. 1997, 16.

Ostatní

20. STRIOGA, Marius, Sowmya VISWANATHAN, Adas DARINSKAS, Ondrej SLABY a Jaroslav MICHALEK. Same or Not the Same? Comparison of Adipose Tissue-Derived Versus Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem and Stromal Cells. Stem Cells and Development. 2012-09-20, vol. 21, issue 14, s. 2724-2752. DOI: 10.1089/scd.2011.0722. Dostupné z: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/scd.2011.0722>
21. UST - 30, verze 4, SÚKL. Základní principy rozlišování humánních léčivých přípravků od jiných výrobků. Praha: SÚKL, 1. 1. 2014. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/ust-30-verze-4?highlightWords=ust>
22. THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Concerns over unregulated medicinal products containing stem cells: Public statement, EMA/763463/2009. 16 April 2010. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/04/WC500089472.pdf
23. Žádost o nemocniční výjimku pro léčivé přípravky pro moderní terapie: UST-37. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. Www.sukl.cz [online]. 1. 9. 2013 [cit. 2014-09-07]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/ust-37?highlightWords=UST-37>
24. Vyjádření SÚKL k produktům s obsahem autologních kmenových buněk k aplikaci do kloubů při léčbě onemocnění kloubů. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. 2014 [cit. 2014-09-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/vyjadreni-sukl-k-produktum-s-obsahem-autolognich-kmenovych>
25. Vyhláška č. 376 / 2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění. In: Sbírka zákonů. 2011, 132. Dostupné z: <http://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-376#cast1>

26. Léčba kmenovými buňkami pro diabetiky je na dobré cestě. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. 16. 12. 2014 [cit. 2015-01-24]. Dostupné z:
http://www.mzcr.cz/dokumenty/tiskovy-briefing-po-seminari-metoda-transplantace-autolognich-kmenovych-bunek-k_9841_3030_1.html
27. EVROPSKÁ LÉKOVÁ AGENTURA (EMA), Committee for Advanced Therapies (CAT). Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010 Rev.1. 20. 6. 2014. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169466.pdf
28. First stem-cell therapy recommended for approval in EU. European Medicines Agency [online]. 19. 12. 2014 [cit. 2015-01-18]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002239.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

DRAFT

Příloha A - Příloha nařízení ES č. 726/2004

A.1 LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY PODLÉHAJÍCÍ REGISTRACI SPOLEČENSTVÍM⁷⁹

„1. Léčivé přípravky vyvinuté jedním z těchto biotechnologických procesů:

- rekombinantní DNA technologií,
- kontrolovanou expresí genů kódujících biologicky aktivní proteiny u prokaryont a eukaryont, včetně transformovaných savčích buněk,
- metodami hybridomu a monoklonálních protilátek.

1a. Léčivé přípravky pro moderní terapii definované v článku 2 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 ze dne 13. listopadu 2007 o léčivých přípravcích pro moderní terapii.

2. Veterinární léčivé přípravky určené v první řadě k použití jako stimulatory užitečnosti k podpoře růstu ošetřených zvířat nebo ke zvýšení produkce ošetřených zvířat.

3. Humánní léčivé přípravky obsahující novou účinnou látku, která ke dni vstupu tohoto nařízení v platnost nebyla ve Společenství registrována a jejíž léčebnou indikací je léčba některého z těchto onemocnění:

- syndrom získané imunodeficiency,
- nádorové onemocnění,
- neurodegenerativní onemocnění,
- diabetes.
- autoimunitní onemocnění a další poruchy imunity,
- virová onemocnění.

4. Léčivé přípravky, které jsou určeny jako léčivé přípravky pro vzácná onemocnění na základě nařízení (ES) č. 141/2000.⁸⁰

⁷⁹ Pozn. autora: myšleno centralizovaným postupem Evropské lékové agentury

⁸⁰ Příloha nařízení ES č. 726/2004