Nemocniční výjimka
pokyn UST-37

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Právní rámec

- Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů

- Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů

- Nařízení EU 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

- Směrnice EU parlamentu a rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků

Právní rámec

- Guideline on Human Cell-based Medicinal Products (EMEA/CHMP/410869/2006)
- Guidance on Nonclinical Safety studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (ICH M3 (R2))
- Note for guidance on the quality, preclinical and clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99)
- Směrnice 2004/23/ES o stanovení jakostních a bezpečnostních norem pro darování, odběr, vyšetřování, zpracovávání, konzervaci, skladování a distribuci lidských tkání a buněk
- Směrnice 2006/17/ES, 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

Právní rámec

- Zákon č. 296/2008 Sb., o zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka a o změně souvisejících zákonů (zákon o lidských tkáních a buňkách), ve znění pozdějších předpisů
- Vyhláška č. 422/2008 Sb., o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidských tkání a buněk určených k použití u člověka, ve znění pozdějších předpisů
- Zákon č. 123/2000 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- Nařízení vlády č. 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky, ve znění pozdějších předpisů

Právní rámec

- Směrnice Rady 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích

- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2007/47/ES, kterou se mění směrnice rady 90/385/EHS o sbližování právních předpisů členských států týkajících se aktivních implantabilních zdravotnických prostředků, směrnice Rady 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích a směrnice 98/8/ES o uvádění biocidních přípravků na trh

- Směrnice Komise 2009/120/ES, kterou se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, pokud jde o léčivé přípravky pro moderní terapii

NEMOCNIČNÍ VÝJIMKA § 49 a) a 49 b) zákona o léčivech

- Institut umožňující na území ČR *(v souladu s nařízením pro LPMT)* výrobu a použití neregistrovaného LPMT

- LPMT vyráběné nestandardně, avšak v souladu se zvláštními standardy jakosti

- LPMT musí být použity pouze ve ZZ lůžkové péče

- Institut nemocniční výjimky má zajistit možnost použití neregistrovaného LPMT s cílem umožnit ošetřujícímu lékaři dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta

Nestandardní výroba

- **Výrobní proces**, který je
  - **Nerutinní**
  - **Individuálně odlišný**
  - **Třeba přizpůsobovat možnostem vstupního materiálu**
  - **Potřebám jednotlivých pacientů**

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

- **Hodnocen i rozsah výroby**. *Výroba by neměla zahrnovat průmyslový proces*

Nestandardní výroba

- **Sledován počet vyrobených přípravků** – počet balení zpravidla v jednotkách až desítkách kusů.

- **Sledován počet léčených pacientů** vzhledem k **četnosti** daného **onemocnění**.

- **LPMT vyráběny vyráběné nestandardní výrobou** / nestandardním výrobním procesem nejsou vhodné k registraci centralizovanou procerudou (*vyjádření ITF/CAT*) s ohledem na **charakter léčivého přípravku** nebo **danou indikaci není možné získat statisticky relevantní a potřebné množství dat** (především klinických) **vyžadovaných k registraci centralizovanou procedurou.**

Žádost o nemocniční výjimku

- **Žádost na SÚKL předkládá výrobce**
- **Požadavky na dokumentaci**
  - V rozsahu daném zákonem o léčivech § 49 a)
  - Upřesněno v pokynu UST-37
- **Výrobce spolu s žádostí předkládá**
  - Vědecké zdůvodnění žádosti, vyhodnocení risk/benefit
  - Preklinická a klinická data
  - Farmaceutickou dokumentaci
  - Popis zajištění farmakovigilance
  - Popis zajištění sledovanosti
  - Návrh indikací a jejich zdůvodnění
  - Návrh souhrnné informace pro lékaře a pacienta
  - Seznam pracovišť, kde bude LPMT v NV používán
  - Vzor vnějšího a vnitřního obalu LP

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Žádost o nemocniční výjimku

- Formulář žádosti na webu SÚKL
  www.sukl.cz – ..... *(bude upřesněno)*
- Formulář žádosti se vyplňuje v českém jazyce
- Předložit doklad o uhrazení náhrady výdajů
- Preklinická data – v rozsahu IB, dle EU požadavků
- Farmaceutická dokumentace – v CTD formátu v rozsahu požadavků pro KH s daným typem přípravku
- Další relevantní dokumenty *(např. rozhodnutí o zařazení léčivého přípravku Evropskou lékovou agenturou, Scientific Advice, …)*

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Seznam požadovaných dokumentů (1)

Dokumenty	Tištěné - elektronicky
Průvodní dopis, *obsahující mimo jiné seznam předkládané dokumentace včetně verzí a data*	1x tištěný, podepsaný
Doklad o uhrazení náhrady výdajů	elektronicky
Formulář žádosti o povolení nemocniční výjimky	1 x tištěný podepsaný + elektronicky pdf formát
Vědecké zdůvodnění žádosti (včetně odůvodnění naplnění požadavku na „nestandardní výrobu“) **a zhodnocení přínosů a rizik pro pacienty.**	elektronicky
Preklinická a klinická data v rozsahu Souboru informací pro zkoušejícího (Investigator´s Brochure) - viz. KLH-9, ICH M3	1 x tištěné + elektronicky
Souhrnné zprávy z provedených klinických hodnocení, včetně souhrnu v rozsahu daném Přílohou č. 9 vyhlášky č. 226/2008 Sb.	elektronicky
Přehled všech probíhajících klinických hodnocení se stejným LP	elektronicky

Seznam požadovaných dokumentů (2)

Dokumenty	Tištěné - elektronicky
Návrh **Souhrnné informace pro lékaře** *v rozsahu Souhrnu údajů o přípravku*	elektronicky
Návrh **Souhrnné informace pro pacienta**	elektronicky
Popis indikací, pro něž je možné léčivý přípravek používat, včetně zdůvodnění	elektronicky
Farmaceutickou dokumentaci v CTD formátu	elektronicky (CTD formát)
Prohlášení kvalifikované osoby	elektronicky
Kopie povolení k výrobě	elektronicky
Kopie povolení pro činnost tkáňového zařízení (je-li aplikovatelné)	elektronicky
Kopie povolení pro činnost odběrového zařízení (je-li aplikovatelné)	elektronicky
Kopie povolení činnosti diagnostické laboratoře (je-li aplikovatelné)	elektronicky
Reprezentativní analytický certifikát konečného léčivého přípravku	elektronicky
Značení obalu (vzor vnějšího i vnitřního obalu)	elektronicky

Seznam požadovaných dokumentů (3)

Dokumenty	Tištěné - elektronicky
Podrobný popis způsobu zajištění farmakovigilance	elektronicky
Podrobný popis způsobu zajištění sledovatelnosti	elektronicky
Povolení Ministerstva životního prostředí podle zákona o nakládání s geneticky modifikovanými organismy (je-li vyžadováno)	elektronicky
Povolení Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (je-li vyžadováno)	elektronicky
Dokumentace ke zdravotnickému prostředku (je-li aplikovatelné)	elektronicky
Seznam pracovišť, kde bude LP v rámci nemocniční výjimky podáván (včetně adresy)	elektronicky
Ostatní relevantní dokumenty	elektronicky
Plná moc (je-li aplikovatelné)	1 x tištěná + elektronicky

Žádost o nemocniční výjimku – posouzení

- **Validace** *(posouzení formálních náležitostí)* **do 15 dnů**
  - Je-li žádost úplná – sdělení žadateli + předání k odbornému posouzení
  - Je-li žádost neúplná – výzva k doplnění dokumentace – max. do 15 dnů
    - Doplněna dostatečně – předána k odbornému posouzení
    - Doplněna nedostatečně nebo nedoplněna – zastaveno řízení (SŘ)

- **Odborné posouzení žádosti** **do 60 dnů**
  - Bez připomínek – rozhodnutí o povolení NV
  - Připomínky / důvody k zamítnutí – výzva k doplnění dokumentace (pouze 1x)
    - Doplnění dokumentace dostatečné – rozhodnutí o povolení NV
    - Doplnění dokumentace nedostatečné či dokumentace nedoplněna v termínu uvedeném ve výzvě – rozhodnutí o zamítnutí NV

Žádost o nemocniční výjimku - povolení

Rozhodnutí o povolení NV obsahuje:

- dobu, na kterou je povolení uděleno,
- indikace, pro něž je možné LPMT použít
- pracoviště, kde bude LPMT podáván a
- max. počet pacientů, kterým bude LPMT podán.

Odpovědnost za použití LPMT v NV

- **Lékař odpovídá za rozhodnutí o použití** LPMT v NV
  - Odborných znalostí
  - Zdravotního stavu pacienta – *zda vyčerpal dostupné, ověřené a schválené způsoby léčby*
  - Indikaci – *v KH již byla ověřena účinnost LPMT, prokázána bezpečnost a snášenlivost*
  - Vědeckého opodstatnění – *informace poskytnuté výrobcem, výsledky vědeckých prací, výsledky studií*

- **Výrobce odpovídá** (není odpovědnost lékaře) za
  - **Kvalitu** a **bezpečnost** LPMT
  - **Správnost poskytnutých údajů**, na jejichž základě se lékař rozhoduje.

Průběh nemocniční výjimku

- **Distribuce –** výrobce nebo povolený distributor
- Dodáván přímo do ZZ – na oddělení / kliniky
- **Zveřejňování informací** o udělených nem. výjimkách
- **Povinnosti výrobce**
  - **Zajištění značení** v souladu s požadavky legislativy
  - **Zpráva o průběhu** *(rozsah výroby, počty dodaných LPMT + uvedení pracovciště, počty pacientů, vyhodnocení účinnosti, vyhodnocení zjištěných NÚ)* – interval uveden v rozhodnutí o povolení NV
  - **Zajištění farmakovigilance**

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Průběh nemocniční výjimky - změny

- **Změny schválených podmínek – ovlivňující jakost LP nebo mající dopad na bezpečnost pacientů podléhají povolení SÚKL**
  - Změny ve výrobním procesu
  - Změny jakosti vstupního materiálu
  - Změny složení LPMT
  - Změny místa výroby
  - Změny pracovišť, kde smí být LPMT používán
  - Změny indikace
- **Výrobce žádá o povolení změny před jejím zavedením do praxe**
- **Změny, které neovlivňují jakost LP – výrobce oznámí SÚKL před jejich zavedením do praxe**

© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Ukončení nemocniční výjimku

- **Uplynynutím doby, na níž byla povolena**
- **Předčasné ukončení SÚKLem**
  - Zjištění porušení povinností výrobcem
  - Na základě vyhodnocení předkládaných zpráv o účinnosti
  - Změny nestandardní výroby zavedením rutinního výrobního postupu
  - Změny rozsahu výroby
  - Změny vyhodnocení poměru risk/benefit pro pacienty

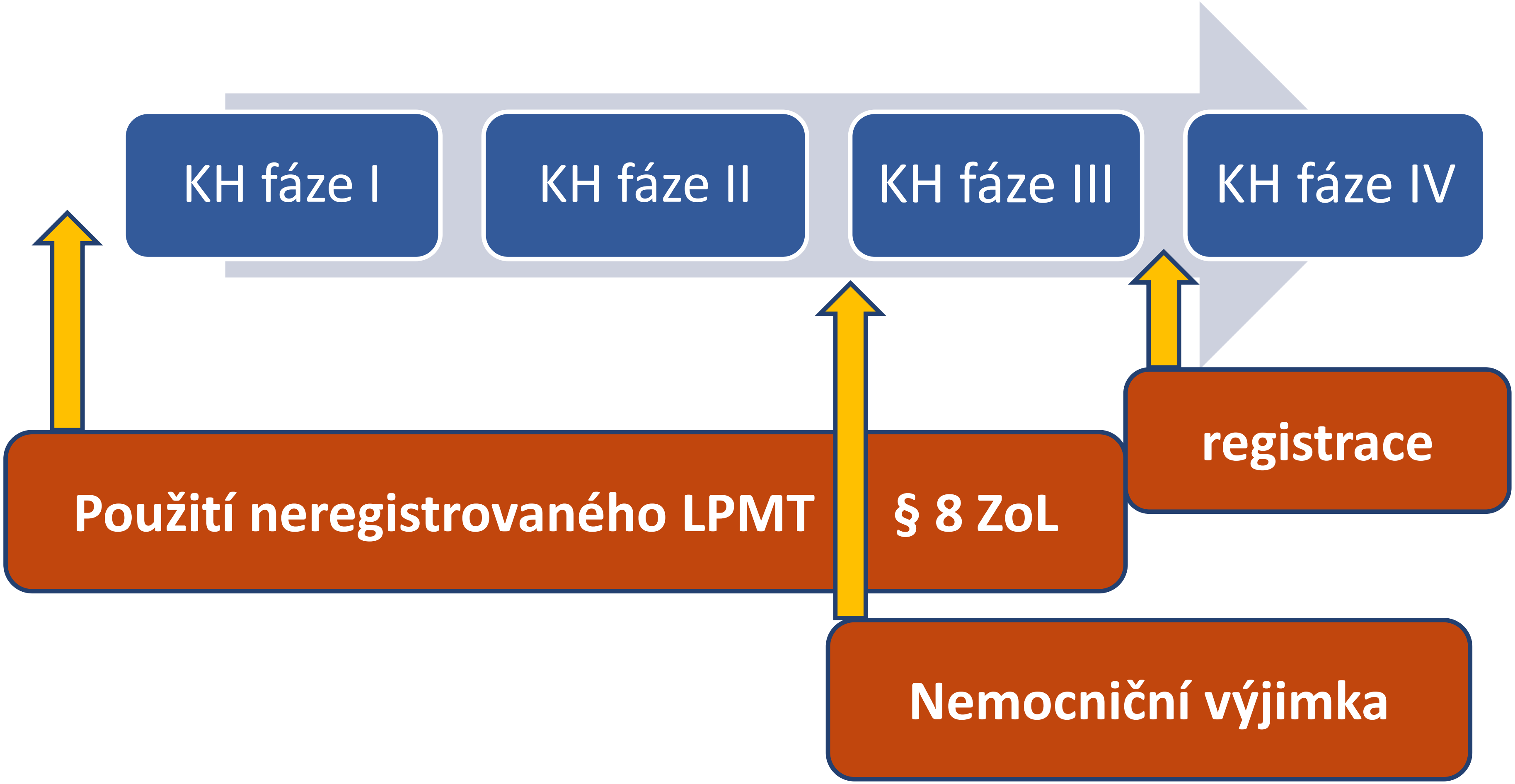
Shrnutí

- Umožnění použití LPMT, které nejsou vhodné k registraci centralizovanou procedurou

- LPMT, u nichž byla prokázána bezpečnost a snášenlivost a ověřena účinnost

- Možnost, jak zajistit takový LPMT pro pacienty, tzn. již mimo KH.

Vývoj LPMT



© 2012 STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV