

8 OBECNÁ PRÁVNÍ ÚPRAVA VÝZKUMU KMENOVÝCH BUNĚK V ČESKÉ REPUBLICE: PRÁVO MEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU

Právní úprava výzkumu kmenových buněk na zákonné a podzákoně úrovni by mohla být představena z celé řady perspektiv. Ve světle právní úpravy bychom mohli nahlížet základní výzkum vlastností kmenových buněk či jednotlivých tkání a účinky léčivých látek na ně nebo bychom se mohli podrobně zabývat právními aspekty předepisování léčivých přípravků na bázi kmenových buněk a jejich propagace. Ve vztahu k pacientovi, který stojí na konci dlouhé cesty medicínského výzkumu, je obzvláště v současné době zásadní také otázka nastavení systému zdravotního pojištění a tzv. racionalizace zdravotní péče⁶⁵⁶. Na téma relevantní regulace by tak mohly být popsány celé dlouhé knihy.

Vzhledem k tomu, že se tato publikace zabývá toliko výzkumem kmenových buněk, soustředím se na právní úpravu výzkumu terapeutického potenciálu kmenových buněk. Nejprve představuji druhy medicínského výzkumu, kterým odpovídají specifické právní úpravy, abych přípravky na bázi kmenových buněk podřadil pod odpovídající druh výzkumu a přiblížil regulaci všech jeho fází.

V oblasti farmaceutického práva má zásadní význam právo Evropské unie. K detailnějšímu studiu níže pojednávané problematiky by se čtenáři mohl hodit přehled předpisů a doporučení Evropské unie obsažený v Kompendiu evropského farmaceutického práva EudraBook, který je na internetu veřejně dostupný prostřednictvím zvláštního vyhledávače EudraLex⁶⁵⁷.

⁶⁵⁶ Racionalizace zdravotní péče coby systém distribuce vzácných statků ve zdravotnictví je výsostně aktuálním a významným tématem. Pro úvod do problematiky srov. ŠUSTEK, P., HLAVÁČEK, K., POVOLNÁ, M. Právo na zdravotní péči a jeho ekonomické limity. *Bulletin Výzkumného centra pro lidská práva*. 2015, roč. 4, č. 3–4, s. 2–7. Dále srov. ŠUSTEK, P., POVOLNÁ, M. Right to Healthcare: Sustainability of the Insurance System and the Situation in the Czech Republic. *Espaço Jurídico Journal of Law [EJLL]: Edição Especial – Graves Violações DDHH*. 2015, s. 69–82.

⁶⁵⁷ Dostupné z: <https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en>.

8.1 Druhy medicínského výzkumu

Z hlediska evropského i českého farmaceutického práva je nepochybně zásadní právní klasifikace klinického použití kmenových buněk. Pro porozumění významu této klasifikace nejprve představují možné výchozí dělení medicínského výzkumu:

- **Základní výzkum**, v jehož rámci jsou poznávány základní fyziologické, biochemické, patologické a jiné procesy související s lidským organismem, nemocemi a zdravotními stavy. Základní výzkum je prováděn laboratorně *in vitro*, či *in vivo* na zvířatech.
- **Translační výzkum**, který spočívá tradičně v převádění metod a poznatků základního výzkumu do klinického výzkumu nebo naopak ve zpětné vazbě z klinického výzkumu pro výzkum základní (T1 translační výzkum). Novějším typem translačního výzkumu (T2 translační výzkum) je výzkum aplikace výsledků klinického výzkumu do klinické praxe (např. extrapolace výsledků klinických studií na odlišné skupiny pacientů).
- **Klinický výzkum**, který zahrnuje provádění klinických studií s účastí lidských subjektů.⁶⁵⁸ Klinické studie se dělí na následující typy:
 - **Observační studie** spočívají v pasivním pozorování sledovaných parametrů a analýze jejich souvislosti s výskytem, diagnostikou, léčbou nebo prognózou určitého onemocnění. Tyto studie se dále člení do více druhů, např. podle počtu zkoumaných skupin osob na deskriptivní (jedna skupina) a porovnávací (více skupin). Společným rysem observačních studií je již zmíněná pasivita osoby, která je provádí (tzv. zkoušejícího), jež sledovaným pacientům nedává žádné nové léky ani neaplikuje jiné nové léčebné intervence.⁶⁵⁹
 - **Intervenční klinické studie**⁶⁶⁰ se provádějí za účelem ověření účinnosti a bezpečnosti nových léčebných intervencí, které jsou v jejich rámci aplikovány na dobrovolnících (ať už zdravých, nebo častěji trpících příslušnou chorobou).⁶⁶¹ Český právní řád rozlišuje v závislosti na druhu ověřované léčebné intervence tři zákonné režimy intervenčních klinických studií:
 - **klinický výzkum léčivých přípravků** je upraven v **zákoně č. 378/2007 Sb., o léčivech**;⁶⁶² humánním léčivým přípravkem se rozumí látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí, nebo kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických

⁶⁵⁸ HLAVATÝ, T. *Základy klinického výzkumu*. Bratislava, Praha: Grada Publishing, 2016, s. 57–59.

⁶⁵⁹ K observačním studiím tamtéž, s. 60–64.

⁶⁶⁰ V anglickém jazyce dochází k jednoznačnému lexikálnímu rozlišení klinických studií neboli *clinical studies* jako nadřazené množiny a podmnožiny intervenčních klinických studií neboli *clinical trials*. Srov. tamtéž, s. 57 a 59.

⁶⁶¹ Srov. tamtéž, s. 64.

⁶⁶² Právě výzkum léčivých přípravků, zejména klinický, je předmětem této kapitoly. Pro stručnější přiblížení se zdůrazněním některých odlišných aspektů srov. ŠUSTEK, P. Klinický výzkum. In ŠUSTEK, P., HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016, s. 688–705.

funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy;⁶⁶³

- **klinické hodnocení** (případně **hodnocení funkční způsobilosti zdravotnických prostředků**⁶⁶⁴ je upraveno v **zákoně č. 368/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích**,⁶⁶⁵ do kategorie zdravotnických prostředků spadá nesmírně široká škála předmětů používaných při poskytování zdravotní péče počínaje obvazem a přístrojem pro magnetickou rezonanci konče, přičemž tyto prostředky nedosahují své hlavní zamýšlené funkce v lidském těle nebo na jeho povrchu farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem, ačkoliv jejich funkce může být takovými účinky podpořena;⁶⁶⁶
- **ověřování nezavedených metod**⁶⁶⁷ je upraveno v **zákoně č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách**,⁶⁶⁸ přesná a všeobecně uznávaná definice lékařské metody neexistuje, podle doktríny jí však lze obecně rozumět „jakoukoliv aktivitu zaměřenou na pacienta nebo na pacientovi vykonávanou, jejímž účelem je zlepšení zdravotního stavu, léčba nemoci či zranění nebo stanovení diagnózy“⁶⁶⁹.

8.2 Léčivé přípravky pro moderní terapii

Kmenové buňky určené k aplikaci do těla pacienta představují léčivý přípravek ve smyslu směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (dále jen „směrnice 2001/83/ES“). Článek 1 odst. 2 směrnice 2001/83/ES definuje humánní léčivý přípravek jako jakoukoliv látku nebo kombinaci látek určenou k léčení nebo předcházení nemoci u lidí nebo k podání lidem za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí u lidí. Látkou se přitom dle čl. 1 odst. 3 této směrnice rozumí jakákoliv látka bez ohledu na původ, který může být lidský (např. krev a přípravky z ní vyrobené), zvířecí, rostlinný či chemický. Jakýkoliv léčivý přípravek, který je v konečné podobě uváděn na trh

⁶⁶³ § 2 odst. 1 zák. o léčivech.

⁶⁶⁴ Srov. podkapitolu 8.13.2 Hodnocení zdravotnických prostředků.

⁶⁶⁵ Srov. KRÁL, J. a kol. *Zákon o zdravotnických prostředcích. Komentář*. Praha: Wolters Kluwer, 2017; ŠOLC, M. Hodnocení zdravotnických prostředků. In ŠUSTEK, P., HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016, s. 705–720.

⁶⁶⁶ Obecná zákonná definice zdravotnického prostředku je obsažena v § 2 odst. 1 zák. o zdravotnických prostředcích.

⁶⁶⁷ Srov. podkapitolu 8.13.1 Ověřování nezavedené metody.

⁶⁶⁸ Srov. ŠUSTEK, P. Ověřování nezavedené metody. In ŠUSTEK, P., HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016, s. 721–730.

⁶⁶⁹ LANDAU, S. I. *International Dictionary of Medicine and Biology*. New York: Wiley, 1986, s. 2297. Cit. dle ŠUSTEK, P. Ověřování nezavedené metody. In ŠUSTEK, P., HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016, s. 721.

pod zvláštním jménem a ve zvláštním obalu, je na základě čl. 1 odst. 1 směrnice 2001/83/ES považován za hromadně vyráběný léčivý přípravek.

Kmenové buňky se přitom řadí mezi tzv. léčivé přípravky pro moderní terapii, které vymezuje 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 (dále jen „nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii“). Článek 2 odst. 1 písm. a) nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii dělí léčivé přípravky pro moderní terapii do tří druhů. Pro výklad této klasifikace je významný Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie⁶⁷⁰ vydaný Evropskou lékovou agenturou (*European Medicines Agency*, dále také „EMA“) prostřednictvím jejího Výboru pro moderní terapie (*Committee for Advanced Therapies*, CAT). Diskusní dokument pochopitelně není závazný ani nevyjadřuje úmysl legislativce, má však nezanedbatelnou váhu jako vyjádření názoru EMA coby orgánu schvalujícího léčiva v Evropské unii. V následujícím textu proto vycházím ze znění relevantních právních předpisů, zejména nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii, a stanovisek EMA vyjádřených v Diskusním dokumentu.

Kategorie léčivých přípravků pro moderní terapii jsou následující:

■ **Léčivý přípravek pro genovou terapii**

Léčivým přípravkem pro genovou terapii⁶⁷¹ je biologický léčivý přípravek, který:

- obsahuje účinnou látku, jež obsahuje rekombinantní (tj. uměle syntetizovanou) nukleovou kyselinu používanou u lidí nebo podávanou lidem k regulaci, reparaci, výměně, doplnění nebo odstranění genetické sekvence, nebo z takové rekombinantní nukleové kyseliny sestává, a zároveň
- jeho terapeutický, profylaktický nebo diagnostický účinek se vztahuje přímo na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou obsahuje, nebo na produkt genetické exprese této sekvence. Z kategorie léčivých přípravků pro genovou terapii jsou přitom výslovně vyloučeny vakcíny proti infekčním onemocněním.

Klinický účinek léčivého přípravku pro genovou terapii tedy musí být přímo navázán na sekvenci rekombinantní nukleové kyseliny, kterou je obvykle DNA syntetizovaná inzercí určitého genu nebo jeho části do genomu. Sekvence

⁶⁷⁰ Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie*, s. 14 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarizeni>>. Diskusní dokument je v originálním znění dostupný jako Evropská léková agentura. *Committee for Advanced Therapies. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products* [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-01-31]. Dostupné z: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf>. Státní ústav pro kontrolu léčiv se prostřednictvím svého Oddělení klinického hodnocení vyjádřil v tom smyslu, že jeho názor je v předmětné problematice shodný s názorem EMA uvedeným v Diskusním dokumentu, dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarizeni>>.

⁶⁷¹ Definice léčivého přípravku pro genovou terapii a léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii jsou obsaženy v části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES ve znění 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.

nukleové kyseliny přitom musí být v přípravku přítomna v době jeho aplikace do pacientova organismu, nestačí tedy, pokud je použita ke změně vlastností přípravku a následně je odstraněna či přirozeně vymizí např. v důsledku krátkého poločasu rozpadu⁶⁷². Toto kritérium léčivé přípravky na bázi kmenových buněk obvykle nenaplnují.

■ **Léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii**

Léčivým přípravkem pro somatobuněčnou terapii se rozumí biologický léčivý přípravek, který:

- obsahuje buňky⁶⁷³ nebo tkáň,⁶⁷⁴ jež byly předmětem zásadní manipulace, čímž došlo ke změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností relevantních pro zamýšlené klinické použití, nebo buňky nebo tkáň, jež nejsou určeny k použití pro stejnou základní funkci (stejně základní funkce) u příjemce a dárce, nebo z takových buněk nebo tkání sestává, a zároveň
- je představen s tím, že má vlastnosti pro léčbu, prevenci nebo diagnostiku v případě onemocnění na základě farmakologického, imunologického nebo metabolického působení svých buněk nebo tkání, nebo je za tímto účelem používán u lidí nebo podáván lidem. Na základě čl. 2 odst. 2 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii se u léčivého přípravku, který obsahuje životaschopné buňky nebo tkáň⁶⁷⁵, považuje farmakologický, imunologický

⁶⁷² Srov. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie*, s. 14 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarazeni>>. Tento dokument je v originálním znění dostupný jako Evropská léková agentura. Committee for Advanced Therapies. *Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products* [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-01-31]. Dostupné z: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf>.

⁶⁷³ Buňky pro účely klasifikace léčivých přípravků pro moderní terapii vymezuje Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury následovně: „Typickou buňkou je nejmenší jednotka organismu, která je přímým produktem mitózy. Buňku tvoří jádro (eukaryotické buňky) nebo nukleoidní materiál (prokaryotické buňky) a cytoplazma uzavřená v buněčné membráně. Životaschopná buňka by měla být schopna produkovat energii a syntetizovat nové molekuly ze surovin.“ Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie*, s. 6 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarazeni>>.

⁶⁷⁴ Tkáň je v evropském právu definována čl. 3 písm. b) 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 jako „všechny základní části lidského těla tvořené buňkami“.

⁶⁷⁵ Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury ve své definici buňky uvádí, že životaschopná buňka „by měla být schopna vytvářet energii a syntetizovat nové molekuly z hrubého materiálu“. Životaschopnost buňky je mj. podmíněna funkční cytoplazmatickou membránou. Určením funkčnosti cytoplazmatické membrány a životaschopnosti buňky se zabývá mj. kapitola 2.7.29 aktuálního Evropského lékopisu 9.0 (*European Pharmacopoeia 9.0*). Srov. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie*, s. 6 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarazeni>>.

nebo metabolický účinek těchto buněk nebo tkání za hlavní způsob účinku daného přípravku⁶⁷⁶.

Zásadní manipulací může být např. genová manipulace nebo diferenciací provedená s pomocí růstových faktorů. Patří sem ale také navození buněčné proliferace během kultivace buněk, která může představovat zásadní manipulaci již samotným zvýšením počtu buněk, pokud vede k podpoře jejich požadované funkce.⁶⁷⁷ Příloha I nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii obsahuje demonstrativní výčet manipulací buňky či tkáně, které se nepovažují za zásadní manipulace: jde většinou o poměrně jednoduché fyzikální zásahy⁶⁷⁸. V jiných případech je třeba vždy s ohledem na význam konkrétního zásahu posoudit, zda se jedná o zásadní manipulaci vedoucí k takové změně biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností buňky nebo tkáně, která je dostatečně významná pro zamýšlené klinické použití.

■ **Přípravek tkáňového inženýrství**

Přípravkem tkáňového inženýrství⁶⁷⁹ se rozumí přípravek, který:

- obsahuje upravené buňky nebo tkáně nebo se z nich skládá a zároveň
- je prezentován jako přípravek, mající vlastnosti, jež slouží k obnově, opravě nebo nahrazení lidských tkání⁶⁸⁰ nebo je za tímto účelem u lidí používán nebo je jim podáván. Není přitom významné, zda je obnova, oprava či náhrada tkáně za pomoci léčivého přípravku trvalá či dočasná (např. v případě použití autologních keratinocytů pro léčbu akutních popálenin)⁶⁸¹.

Přípravek tkáňového inženýrství může obsahovat buňky nebo tkáně lidského nebo zvířecího původu nebo obojí. Mohou přitom být životaschopné nebo neživotaschopné. Klasifikaci přípravku tkáňového inženýrství nebrání obsah dalších látek, jako např. buněčných výrobků, biomolekul, biomateriálů, chemických látek,

⁶⁷⁶ Tím však není dána zásadní přednost klasifikace přípravku jako léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii. Jak přiblížím níže, čl. 2 odst. 4 a 5 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii výslovně stanoví, že v pochybnostech o zařazení léčivého přípravku má klasifikace přípravku jako léčivého přípravku pro genovou terapii přednost před klasifikací přípravku tkáňového inženýrství, která má sama přednost před zařazením mezi léčivé přípravky pro somatobuněčnou terapii.

⁶⁷⁷ Srov. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapii*, s. 9 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarizeni>>.

⁶⁷⁸ Jde o řezání, rozměňování, tvarování, odstředování, namáčení v antibiotických nebo antimikrobiálních roztocích, sterilizaci, ozařování, oddělení, zahušťování nebo čištění buněk, filtrování, lyofilizaci, zmrazení, kryokonzervaci nebo vitrifikaci.

⁶⁷⁹ Definice přípravku tkáňového inženýrství je obsažena v čl. 2 odst. 1 písm. b) nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii.

⁶⁸⁰ Je vhodné mít na paměti, že obnova, oprava a nahrazení tkáně nepředstavují vzájemně se vylučující účinky léčivého přípravku. Právě naopak, účinek léčivého přípravku často spočívá v souběžném či navazujícím působení těchto procesů (např. implantace chondrocytů za účelem nahrazení chybějící chrupavčité tkáně je následována opravou a obnovou tkáně). Srov. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapii*, s. 10 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarizeni>>.

⁶⁸¹ Tamtéž, s. 10.

nosných struktur nebo matric. V případě nosných struktur a případně jiných hmotných výrobků je ale třeba důsledně rozlišit mezi přípravkem tkáňového inženýrství a kombinovaným přípravkem tkáňového inženýrství (viz níže).

Přípravkem tkáňového inženýrství však nejsou přípravky obsahující nebo sestávající výlučně z lidských nebo zvířecích buněk nebo tkání, které nejsou životaschopné, neobsahují žádné životaschopné tkáně nebo buňky a jejich hlavním účinkem není farmakologický, imunologický nebo metabolický účinek.

Podmínka úpravy buněk nebo tkáně odlišuje přípravek tkáňového inženýrství od transplantátu či transfúze, na které se pochopitelně nevztahuje zvláštní právní úprava nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii. Článek 2 odst. 1 písm. c) tohoto nařízení vymezuje pojem upravené buňky nebo tkáně dvěma alternativními kritérii:

- Zaprvé se za přípravek tkáňového inženýrství považují buňky nebo tkáně, které byly předmětem podstatné manipulace, v jejímž důsledku bylo dosaženo biologických vlastností, fyziologických funkcí nebo strukturálních vlastností podstatných pro zamýšlenou regeneraci, opravu nebo výměnu. Pojem podstatné manipulace je synonymní s pojmem zásadní manipulace používaným v kontextu léčivých přípravků pro somatobuněčnou terapii. Analogicky se za podstatné manipulace nepovažují zejména manipulace uvedené v příloze I nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii, tedy stejné zásahy, které se nepovažují za zásadní manipulace pro účely definice léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii.
- Zadruhé jsou přípravkem tkáňového inženýrství buňky nebo tkáně, které nejsou určeny k použití k základní funkci nebo funkcím u příjemce, jež by se shodovaly s jejich základní funkcí nebo funkcemi u dárce. Stejná základní funkce buněčné populace je vymezena tak, že se buňky po jejich vyjmutí z přirozeného prostředí v lidském organismu použijí pro zachování původní funkce či funkcí ve stejném anatomickém nebo histologickém prostředí. Pouhé přemístění tkáně do jiného místa na lidském těle, např. transplantace kůže z jedné části povrchu těla do části jiné, nezakládá automaticky změnu anatomického a histologického prostředí.⁶⁸² Za přípravek tkáňového inženýrství rovněž nelze považovat podstatně nemanipulované buňky nebo tkáně přemísťované za účelem zachování stejné základní funkce mezi dvěma osobami (tedy transplantát či transfúzi), jestliže anatomické a histologické prostředí místa, kam jsou buňky nebo tkáně aplikovány, odpovídá prostředí, ze kterého byly odebrány⁶⁸³. *A contrario*, pokud jsou buňky po svém vynětí z organismu použity pro zachování jiné tělesné funkce, než které původně sloužily, nebo pokud jsou použity v jiném anatomickém či histologickém prostředí, jde o přípravek tkáňového inženýrství.

⁶⁸² Srov. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapii*, s. 10 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarazeni>>.

⁶⁸³ Srov. tamtéž, s. 13.

Nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii vymezuje také kategorii **kombinovaných** léčivých přípravků **pro moderní terapii**. Pod režim léčivých přípravků jsou tímto způsobem zahrnuty přípravky kombinované se zdravotnickými prostředky. Nejde tedy o zcela samostatnou kategorii léčivých přípravků, ale vždy o kombinaci zdravotnického prostředku a jednoho z druhů léčivých přípravků pro moderní terapii. Hovořím-li o zdravotnických prostředcích, mám na mysli velmi rozmanitou a obtížně definovatelnou kategorii věcí, které spojuje povaha výrobku určeného k použití u člověka za jistým zdravotním účelem⁶⁸⁴.

Kombinované léčivé přípravky jsou v čl. 2 odst. 1 písm. d) nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii vymezeny složenou definicí. Předně musejí obsahovat jako svou nedílnou součást jeden nebo více zdravotnických prostředků ve smyslu čl. 1 odst. 2 písm. a) směrnice 93/42/EHS ze dne 14. června 1993 o zdravotnických prostředcích (dále jen „směrnice o zdravotnických prostředcích“),⁶⁸⁵ nebo jeden nebo více aktivních implantabilních zdravotnických prostředků ve smyslu čl. 1 odst. 2 písm. c) směrnice 90/385/EHS ze dne 20. června 1990 o sblížování právních předpisů členských států týkajících se aktivních implantabilních zdravotnických prostředků (dále je „směrnice o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích“)⁶⁸⁶. Současně musí buněčná a tkáňová část přípravku buď obsahovat životaschopné buňky či tkáň, nebo alternativně musí být jeho buněčná či tkáňová část obsahující neživotaschopné buňky nebo tkáň schopna působit na lidské tělo takovým účinkem, který lze vzhledem k účinku uvedených zdravotnických prostředků považovat za hlavní.

⁶⁸⁴ V českém právním řádu jsou zdravotnické prostředky upraveny v zákoně č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích a o změně zákona č. 634/2004 Sb., o správních poplatcích. Problematikou zdravotnických prostředků se zde blíže nezabývám, pro zájmece odkazuji na její přehled v KRÁL, J. Právo zdravotnických prostředků. In ŠUSTEK, P., HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016, s. 668–683. K hodnocení zdravotnických prostředků srov. KRÁL, J. a kol. *Zákon o zdravotnických prostředcích. Komentář*. Praha: Wolters Kluwer, 2017; ŠOLC, M. Hodnocení zdravotnických prostředků. In ŠUSTEK, P., HOLČAPEK, T. a kol. *Zdravotnické právo*. Praha: Wolters Kluwer, 2016, s. 705–720.

⁶⁸⁵ Článek 1 odst. 2 písm. a) směrnice o zdravotnických prostředcích:
„Zdravotnickým prostředkem“ se rozumí nástroj, přístroj, zařízení, materiál nebo jiný předmět, použitý samostatně nebo v kombinaci, včetně programového vybavení nezbytného k jeho správnému použití, určený výrobcem pro použití u člověka za účelem
– stanovení diagnózy, prevence, monitorování, léčby nebo mírnění choroby,
– stanovení diagnózy, monitorování, léčby, mírnění nebo kompenzace poranění nebo zdravotního postižení,
– vyšetřování, náhrady nebo modifikace anatomické struktury nebo fyziologického procesu,
– kontroly početí,
a který nedosahuje své hlavní zamýšlené funkce v lidském organismu nebo na jeho povrchu farmakologickým, imunologickým nebo metabolickým účinkem, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena.

⁶⁸⁶ Článek 1 odst. 2 písm. c) směrnice o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích:
„Aktivním implantabilním zdravotnickým prostředkem“ se rozumí každý aktivní zdravotnický prostředek, který je určen k úplnému nebo částečnému zavedení do lidského těla buď chirurgicky nebo medikamentózně, nebo zdravotnickým zákrokem do přirozeného otvoru a který má po zákroku zůstat na místě.

Zdravotnický prostředek nebo aktivní implantabilní zdravotnický prostředek tvořící součást kombinovaného léčivého přípravku pro moderní terapii musí splňovat základní požadavky stanovené v příloze příslušné směrnice⁶⁸⁷. Ačkoliv tento požadavek lze snadno dovodit ze samotné povahy zdravotnického, resp. aktivního implantabilního zdravotnického prostředku, je výslovně zakotven v čl. 6 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii. Článek 7 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii dále stanoví, že žádosti o registraci léčivých přípravků pro moderní terapii, obsahujících zdravotnické prostředky, biomateriály, nosné struktury nebo matrice, musejí splňovat nejen požadavky kladené na každou žádost o registraci humánního léčivého přípravku podle čl. 6 odst. 1 nařízení o registraci ze dne 31. března 2004, ale navíc musejí obsahovat i popis fyzikálních vlastností a účinku přípravku a popis způsobu konstrukce přípravku podle přílohy I směrnice 2001/83/ES.

Buněčná a tkáňová část kombinovaného přípravku tvoří jeho aktivní složku. Zdravotnický prostředek pak typicky poskytuje této aktivní složce fyzickou oporu. Podle povahy aktivní složky jde o kombinovaný léčivý přípravek pro genovou terapii, kombinovaný léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii nebo kombinovaný přípravek tkáňového inženýrství. Příkladem kombinovaného přípravku tkáňového inženýrství mohou být chondrocyty aplikované na zvláštní membráně do poškozené chrupavky nebo, podobně, osteoprogenitorové buňky kultivované a aplikované na biologicky rozložitelné mřížce. Pro klasifikaci přitom není významné, zda zdravotnický prostředek v těle příjemce přetrvá, nebo bude vsřebán okolní tkání. Rozhodující je, že zdravotnický prostředek plní zamýšlený účel v době implantace do pacientova organismu.⁶⁸⁸

Pro označení přípravku za kombinovaný léčivý přípravek je přitom významné, aby v době aplikace přípravku pacientovi kombinovaná komponenta působila jako zdravotnický prostředek, respektive zachovala si svou původně zamýšlenou strukturu. Jestliže se přípravek např. skládá z populace buněk kultivovaných a aplikovaných na biologicky rozložitelné kolagenové matrici, slouží tato matrice jako nedílná součást přípravku plnící funkci zdravotnického prostředku nesoucího označení CE⁶⁸⁹, a tedy půjde o kombinovaný léčivý přípravek (pravděpodobně kombinovaný přípravek tkáňového inženýrství). Pokud se však kombinovaná komponenta již nepoužívá jako zdravotnický prostředek (byť nese označení CE), ale jako pomocná látka v konečném složení přípravku, je třeba přípravek považovat za nekombinovaný. Např. jestliže je matrice v průběhu kultivace buněk či po aplikaci přípravku

⁶⁸⁷ Konkrétně v příloze I směrnice o zdravotnických prostředcích v případě zdravotnického prostředku nebo v příloze I směrnice o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích v případě aktivního implantabilního zdravotnického prostředku.

⁶⁸⁸ Srov. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie*, s. 13 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarizeni>>.

⁶⁸⁹ Výrobek, který nese označení CE, byl před uvedením na trh Evropského hospodářského prostoru (bez ohledu na zemi původu) posouzen a splňuje všechny příslušné (např. bezpečnostní, zdravotní či environmentální) požadavky unijních předpisů.

přepřacována buňkami tak, že její funkce v přípravku již neodpovídá její původní funkci zdravotnického prostředku a nesouvisí s jejími strukturálními vlastnostmi, půjde o nekombinovaný léčivý přípravek.⁶⁹⁰

Vhodnost zařazení přípravku jako léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii nebo přípravku tkáňového inženýrství může být v některých případech nejednoznačná. EMA o klasifikaci rozhoduje na základě způsobu účinku přípravku a jeho zamýšlené funkce podle tvrzení žadatele o udělení registrace daného přípravku. Jestliže je tedy primární účinek léčivého přípravku založen na jeho farmakologickém, imunologickém nebo metabolickém působení, jde o léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii. Pokud primární účinek přípravku spočívá v obnově, opravě nebo nahrazení lidské tkáně, jde o přípravek tkáňového inženýrství.

Uvedené je možné shrnout rovněž tak, že o léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii jde, pokud je primárním účelem přípravku náhrada funkce, zatímco o přípravek tkáňového inženýrství se jedná, je-li primárním účelem přípravku náhrada samotné tkáně.⁶⁹¹

V praxi se nezdá stávat, že léčivý přípravek naplní definice obou kategorií a není přitom možné zcela jasně vymezit jeho primární účinek. Upravené buňky mohou být např. použity pro obnovu, opravu či nahrazení tkáně a zároveň sekreci určité látky (např. parakrinních hormonů ovlivňujících bezprostřední okolí tkáně), čímž se součástí jejich účinku stává metabolické nebo imunologické působení. V takovém případě se uplatní pravidlo obsažené v čl. 2 odst. 4 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii, podle něhož se léčivý přípravek, který může spadat pod definici přípravku tkáňového inženýrství i pod definici léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii, považuje za přípravek tkáňového inženýrství.

Léčivý přípravek může také současně naplňovat definici jednoho z uvedených typů přípravku pro moderní terapii a léčivého přípravku pro genovou terapii. Zde se uplatní pravidlo podle čl. 2 odst. 5 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii, které stanoví, že přípravek, který může spadat pod definici léčivého přípravku pro somatobuněčnou terapii nebo přípravku tkáňového inženýrství a současně léčivého přípravku pro genovou terapii, se považuje za léčivý přípravek pro genovou terapii.

Klasifikace v konkrétním případě může být na první pohled poněkud složitá. Příkladem lze uvést výsledek postupu, kdy je určitý gen pomocí vektoru vpraven do lidských buněk, které jsou následně *in vitro* kultivovány a aplikovány na nosné struktury s pruhy tvořenými polyetylentereftalátovými vlákny, která podporuje jejich růst, a to v kapsli z polopropustné membrány, jež je nezbytná pro uvolňování molekul s terapeutickým účinkem. Tento účinek je navázán na sekvenci pozměněné DNA buněk, které ale zároveň svým růstem obnovují či nahrazují původní tkáň.

⁶⁹⁰ Srov. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury. *Diskusní dokument o klasifikaci léčivých přípravků pro moderní terapie*, s. 14–15 [online]. 21. května 2015 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz/zdravotnicka-zarizeni/zverejneni-dokumentu-evropske-lekove-agentury-k-zarizeni>>.

⁶⁹¹ Srov. tamtéž, s. 10.

Máme zde tedy dva zdravotnické prostředky (nosná struktura a kapsle z polopropustné membrány) a aktivní složku, jejíž účinek odpovídá léčivému přípravku pro genovou terapii i přípravku tkáňového inženýrství. Na základě výše uvedených pravidel půjde o kombinovaný léčivý přípravek pro genovou terapii.⁶⁹²

Zbývá doplnit, že podle čl. 2 odst. 3 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii se přípravky obsahující autologní (pocházející od samotného pacienta) i allogenní (pocházející od jiné lidské bytosti) buňky nebo tkáň považují za přípravky určené k allogennímu použití.

V této souvislosti uvádím krátký přehled klasifikační praxe. Na základě čl. 17 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii má každý žadatel o registraci právo požádat Evropskou lékovou agenturu o vědecké doporučení s cílem určit, zda uvedený přípravek spadá z vědeckého hlediska pod definici léčivého přípravku pro moderní terapii. Součástí doporučení je zařazení přípravku do konkrétní kategorie léčivého přípravku pro moderní terapii⁶⁹³. Výbor pro moderní terapie Evropské lékové agentury vydá toto doporučení po konzultaci s Komisí do 60 dnů od obdržení žádosti. Souhrny všech doporučení jsou následně, samozřejmě po odstranění informací spadajících pod obchodní tajemství, zveřejněny⁶⁹⁴.

Od června 2011, kdy začaly být souhrny doporučení zveřejňovány, bylo ke konci května 2018 vydáno 74 doporučení týkajících se přípravků obsahujících kmenové buňky. Z nich byl přípravek ve 46 případech klasifikován jako přípravek tkáňového inženýrství, ve 4 případech jako kombinovaný přípravek tkáňového inženýrství, ve 20 případech jako léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii a ve 4 případech jako léčivý přípravek pro genovou terapii⁶⁹⁵. Zřetelně se tedy projevuje převaha klasifikace kmenových buněk jako přípravku tkáňového inženýrství, což je vzhledem k jejich obvyklé terapeutické funkci zcela logické. Jako přípravek tkáňového inženýrství tak byly zařazeny např. *ex-vivo* kultivované progenitorové buňky pupečnickové krve určené pacientům podstupujícím transplantaci krvetvorných kmenových buněk (ve starší terminologii a v obecném jazyce označovanou jako transplantace kostní dřeně). Jinými příklady přípravku tkáňového inženýrství mohou být upravené autologní nehematopoetické kmenové buňky z kostní dřeně určené pro pacienty s roztroušenou sklerózou nebo po infarktu myokardu. Stejný druh kmenových buněk určený k léčbě diabetu druhého typu byl naproti tomu označen jako léčivý přípravek pro somatobuněčnou terapii.

⁶⁹² Srov. tamtéž, s. 13.

⁶⁹³ Výjimkou jsou případy, kdy žadatel o registraci nedodá dostatečně vědecky podložené tvrzení o mechanismu účinku přípravku. Výbor pro moderní terapie pak pouze určí, zda jde o léčivý přípravek pro moderní terapii, bez bližšího zařazení do konkrétní kategorie. Tamtéž, s. 7.

⁶⁹⁴ Seznam souhrnů doporučení je dostupný na Evropská léková agentura [online]. *Summaries of scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products* [cit. 2018-05-21]. Dostupné z: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000301.jsp>.

⁶⁹⁵ Ve dvou z těchto případů klasifikace léčivého přípravku pro genovou terapii byl základem terapie vektor nesoucí určitý gen.

Oblast úpravy nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii samozřejmě podstatně přesahuje samotnou definici těchto přípravků. V čl. 1 vymezuje dané nařízení svůj předmět jako stanovení specifických pravidel pro registraci léčivých přípravků pro moderní terapii, dohled nad nimi a jejich farmakovigilanci. V následujících podkapitolách tuto úpravu přiblížím z hlediska jednotlivých institutů.

8.2.1 Registrační požadavky

Kapitola druhá nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii upravuje registrační požadavky kladené na tyto přípravky. Registraci léčivých přípravků obecně se blíže zabývám ve zvláštní podkapitole⁶⁹⁶. Nyní shrnuji pouze některé základní specifické podmínky registrace léčivých přípravků pro moderní terapii.

Článek 4 odst. 2 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii ukládá Komisi povinnost stanovit po konzultaci s EMA zvláštní podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se léčivých přípravků pro moderní terapii. Tyto pokyny byly vydány v roce 2009⁶⁹⁷. Jejich účelem přitom není komplexní úprava správné klinické praxe, nýbrž doplnění směrnice Komise 2005/28/ES ze dne 8. dubna 2005, kterou se stanoví zásady a podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se hodnocených humánních léčivých přípravků a také požadavky na povolení výroby či dovozu takových přípravků (dále jen „směrnice o zásadách a pokynech pro správnou klinickou praxi“).

Na základě čl. 5 nařízení o léčivých přípravcích pro moderní terapii stanoví Komise po konzultaci s EMA v souladu se zásadami správné výrobní praxe zvláštní pokyny týkající se léčivých přípravků pro moderní terapii. Teprve v polovině roku 2015 byly zúčastněné strany přizvány ke konzultaci prvního konzultačního materiálu. Výzva zúčastněným stranám se obracela na velmi široký neurčitý okruh adresátů definovaných jako všechny právnické i fyzické osoby podílející se na vývoji, výrobě a/nebo obchodu s léčivými přípravky pro moderní terapii. V polovině roku 2016 pak byly zúčastněné strany vyzvány ke konzultaci rozšířeného návrhu Pokynů pro správnou výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapii.⁶⁹⁸ Na konci roku 2016 bylo zveřejněno shrnutí příspěvků zúčastněných stran. Pokyny ke správné výrobní praxi léčivých přípravků pro moderní terapii byly vydány v listopadu 2017 s tím, že výrobci předmětných léčivých přípravků

⁶⁹⁶ Srov. podkapitolu 8.7 Registrace léčivého přípravku.

⁶⁹⁷ Zvláštní podrobné pokyny pro správnou klinickou praxi týkající se léčivých přípravků pro moderní terapii jsou v anglickém jazyce dostupné z: <http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf>.

⁶⁹⁸ Relevantní dokumenty a chronologický přehled kroků směřujících k vytvoření pokynů pro správnou výrobní praxi pro léčivé přípravky pro moderní terapii, stejně jako stručná historie evropské regulace léčivých přípravků pro moderní terapii, jsou k dispozici na internetové stránce Evropská komise [online]. *Advanced Therapies – Developments* [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/developments_en>.