



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze dne 25. července 2019
Č. j.: MZDR 29159/2019-3/OLZP
Sp. zn. OLZP: S12/2019



MZDRX01702W0

OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (dále jen „Ministerstvo“) jako příslušný správní orgán podle ustanovení § 11 písm. q) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), a v souladu s ustanoveními § 171 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)

zařazuje podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivý přípravek na seznam léčivých přípravků, jejichž distribuci do zahraničí mají distributoři povinnost hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. q) zákona o léčivech (dále jen „Seznam“):

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0057345	LITALIR 500MG CPS DUR 100	44/ 652/93-C	Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Praha, Česká republika

(dále jen „léčivý přípravek LITALIR“),

Odůvodnění:

Dne 14. 6. 2019 obdržel Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) od držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku LITALIR – společnosti Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., se sídlem Budějovická 778/3, Michle, 140 00 Praha 4, IČO: 43004351, hlášení o přerušení dodávek léčivého přípravku LITALIR, a to z výrobních důvodů, přičemž obnovení dodávek přípravku je předpokládáno k 19. 8. 2019.

Dne 1. 7. 2019 zaslal Ústav Ministerstvu „*Sdělení k ohrožení dostupnosti léčivého přípravku LITALIR ve smyslu § 77c zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech o změnách některých*

souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů“, jehož přílohou byla data o dodávkách do lékáren a zdravotnických zařízeních a vývozu či distribuci léčivého přípravku LITALIR do zahraničí.

Ústav ve svém sdělení uvedl, že léčivý přípravek LITALIR je jediný léčivý přípravek registrovaný v České republice, který obsahuje léčivou látku *hydroxykarbamidum*, a proto je **nenahraditelný**. Dle platného Souhrnu údajů o přípravku (SPC) je léčivý přípravek LITALIR indikován k léčbě rezistentní chronické myeloidní leukémie a také souběžně s radiační terapií k léčbě karcinomu děložního hrdla.

Ústav dále uvedl, že průměrné dodávky léčivého přípravku LITALIR do lékáren a zdravotnických zařízení ve sledovaném období červen 2018 až květen 2019 činily 1 973 balení měsíčně. Dle sdělení držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku LITALIR ze dne 1. 7. 2019 činil stav zásob v jeho skladu přibližně 800 balení přípravku.

Ústav dále prověřil, zda nedochází k distribuci do zahraničí léčivého přípravku LITALIR. Z jemu dostupných dat vyplývá, že do lékáren v České republice bylo v období od června 2018 do května 2019 dodáno celkem 23 674 balení a zahraničním odběratelům bylo dodáno 12 191 balení. Vývoz do zahraničí tak v tomto období činil téměř 34 % z celkových dodávek léčivého přípravku LITALIR do České republiky. V období od prosince 2018 do května 2019 pak vývoz do zahraničí činil již téměř 40 % z celkových dodávek.

Ústav tak na základě jemu dostupných dat dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku LITALIR již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice a shledal, že jsou naplněny podmínky dle ustanovení § 77c odst. 1 zákona o léčivech a Ministerstvo by mělo zařadit léčivý přípravek LITALIR na Seznam.

Ministerstvo posoudilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Léčivý přípravek LITALIR patří do farmakoterapeutické skupiny – jiná cytostatika, ATC kód: L01XX05. Dle Souhrnu údajů o přípravku je léčivý přípravek LITALIR indikován k léčbě rezistentní chronické myeloidní leukemie a souběžně s radiační terapií k léčbě karcinomu děložního hrdla. Léčivý přípravek LITALIR obsahuje léčivou látku *hydroxycarbamidum* (*hydroxykarbamid*, *hydroxyurea*). Jde o nealkylační cytostatikum, inhibitor ribonukleotidreduktázy. Přesný mechanismus jeho účinku není znám. Je známo, že *hydroxykarbamid* interferuje se syntézou DNA, neovlivňuje RNA ani proteosyntézu. *Hydroxykarbamid* patří mezi tzv. fázově specifická cytostatika (působí v S-fázi buněčného cyklu a je cytotoxický především pro rychle proliferující buňky).

Některé klinické studie poukazují na jeho leukemogenicitu významně narůstající po 10 letech léčby. Ačkoli doklady o leukemogenicitě *hydroxykarbamidu* sice nejsou z hlediska tzv. „medicíny založené na důkazech“ stále podle řady autorů dostatečné, studie, které na leukomogenicitu *hydroxykarbamidu* poukazovaly, byly dostatečným důvodem pro doporučení spolku CZEMP (Česká skupina pro Ph- myeloproliferativní onemocnění) nepodávat *hydroxykarbamid* dlouhodobě k léčbě pacientů mladších 65 let.

V současné době se *hydroxykarbamid* využívá k cytoredukční léčbě pacientů s Ph-negativním myeloproliferativním onemocněním. Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění jsou charakterizována zvýšeným rizikem trombotických komplikací, které zásadním způsobem

ovlivňují morbiditu a mortalitu nemocných. Cytoredukce je indikována u pacientů s vysokým rizikem definovaným věkem a předchozí trombózou. Špatná tolerance nebo vysoká frekvence venepunkcí, symptomatická nebo progresivní splenomegalie, těžší celkové příznaky, počet trombocytů nad $1500 \times 10^9/l$ nebo progresivní leukocytóza jsou dalšími indikacemi k cytoredukční léčbě. *Hydroxykarbamid* je v rámci cytoredukční terapie látka dobře tolerována (vedlejší účinky jsou výjimečné, např. nauzea), odpověď na léčbu je předvídatelná, není potřeba zdlouhavá titrace dávek pro dosažení žádaného terapeutického efektu (může být někdy problém při léčbě *anagrelidem* i *interferonem alfa*). Z výše uvedených důvodů je léčivá látka *hydroxykarbamid* velmi vhodná v situacích, kdy je potřeba dosáhnout velmi rychlé tromboredukce.

Hydroxykarbamid lze kombinovat s *anagrelidem* a *interferonem alfa*, což je mimořádně přínosné u pacientů, kteří mají špatně kontrolovatelnou trombocytémii, anebo vedlejší účinky při léčbě *anagrelidem* a *interferonem alfa* (kombinace umožní podávat nižší dávky všech uvedených látek).

Další uplatnění má *hydroxykarbamid* v případě řešení nežádoucích účinků v průběhu léčby akutní promyelocytární leukémie. Akutní promyelocytární leukémie byla až do 80. let minulého století neléčitelným onemocněním, které vedlo k úmrtí v řádu týdnů. Objev vlivu retinoidů na akutní promyelocytární leukémii představoval průlom v léčbě tohoto onemocnění (bylo možné vyléčit až 70 – 80 % nemocných). Další významné zlepšení léčby přineslo zavedení *oxidu arsenitého* do schématu léčby. V České republice je registrován a obchodován léčivý přípravek TRISENOX 1MG/ML INF CNC SOL 10X10ML, kód SÚKL: 0027800, reg. č.: EU/1/02/204/001, držitel rozhodnutí o registraci: Teva B.V., Haarlem, Nizozemsko (dále jen „léčivý přípravek TRISENOX“) obsahující léčivou látku *arseni trioxidum* (*oxid arsenitý*). V indukční terapii akutní promyelocytární leukémie lze využít i chemoterapeutika (*idarubicin*, *cytosin arabinosid*, *gentuzumab ozogamicin*, *mitoxantron*, *6-merkaptopurin*, *decitabin* aj.) společně s *kyselinou all-trans retinovou*.

Léčba *oxidem arsenitým* u některých pacientů s relabující/refrakterní akutní promyelocytární leukémií bývá příčinou rozvoje hyperleukocytózy ($\geq 10 \times 10^3/\mu l$). Proto na základě doporučení uvedeném v Souhrnu údajů o přípravku léčivého přípravku TRISENOX je potřeba u pacientů s nově diagnostikovanou relabující/refrakterní akutní promyelocytární leukémií, u kterých se po zahájení léčby vyvine chronická leukocytóza, podávat *hydroxykarbamid*. S podáváním *hydroxykarbamidu* v příslušné dávce je třeba pokračovat, aby byl zachován počet leukocytů $\leq 10 \times 10^3/\mu l$, a poté je nutné dávku postupně snižovat.

Tabulka: Doporučení pro zahájení léčby *hydroxykarbamidem*

Počet leukocytů	<i>hydroxykarbamid</i>
$10-50 \times 10^3/\mu l$	500 mg 4x denně
$> 50 \times 10^3/\mu l$	1000 mg 4x denně

Pozn. zdroj Souhrn údajů o přípravku TRISENOX.

Dne 1. 7. 2019 nahlásil držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku LITALIR – společnost Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., se sídlem Budějovická 778/3, Michle, 140 00 Praha 4, IČO: 43004351, přerušení dodávek přípravku na trh v České republice. Původně se

předpokládalo obnovení dodávek léčivého přípravku LITALIR do České republiky ode dne 1. 9. 2019, ale dle vyjádření držitele rozhodnutí o registraci by k obnovení dodávek mohlo dojít v dřívějším termínu, tj. ke dni 19. 8. 2019. V rámci zajištění dostupnosti léčivého přípravku LITALIR pro pacienty v České republice prověřoval Ústav i možnost dovozu cizojazyčných balení přípravku. Dle vyjádření držitele rozhodnutí o registraci ale dovoz cizojazyčných balení přípravku není možný, a to jednak proto, že ve většině evropských zemí je léčivý přípravek s léčivou látkou *hydroxykarbamid* uváděn na trh pod jiným komerčním názvem a současně relativní nedostatek léčivého přípravku s léčivou látkou *hydroxykarbamid* postihl i ostatní státy Evropské unie.

Z údajů, které Ústav Ministerstvu poskytl, je zřejmé, že léčivý přípravek LITALIR byl v období prosinec 2018 až květen 2019 předmětem značného vývozu do zahraničí – 8399 balení přípravku.

S ohledem na výše uvedené je léčivý přípravek LITALIR z hlediska použití v terapeutické praxi **významný** pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivý přípravek **nenahraditelný** a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost tohoto léčivého přípravku pro léčbu pacientů v České republice.

Dle ustanovení § 11 písm. q) zákona o léčivech platí, že *„Ministerstvo zdravotnictví v oblasti humánních léčiv vydává opatření obecné povahy podle § 77c, kterým se **stanoví léčivý přípravek, při jehož nedostatku bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a s významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb, a vede seznam takových léčivých přípravků.**“*

Dle ustanovení § 77c odst. 1 věty třetí zákona o léčivech platí, že *„Pokud Ústav na základě vyhodnocení uvedených skutečností dojde k závěru, že **aktuální zásoba předmětného léčivého přípravku nebo léčivých přípravků již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice a nedostatkem tohoto léčivého přípravku nebo léčivých přípravků, kterým se rozumí nedostatečné pokrytí aktuálních potřeb pacientů v České republice daným léčivým přípravkem nebo léčivými přípravky, bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb, sdělí Ministerstvu zdravotnictví tuto informaci, a to včetně podkladů a informací, na jejichž základě Ústav k tomuto závěru došel.**“*

Ministerstvo v souladu s ustanovením § 77c odst. 2 zákona o léčivech vyhodnotilo informace předané Ústavem a rozhodlo podle ustanovení § 11 písm. q) zákona o léčivech tak, že při nedostatku léčivého přípravku LITALIR by mohla být ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jeho významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivého přípravku LITALIR na Seznam podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech. S ohledem na skutečnost, že opatření obecné povahy je vydáváno za účelem ochrany veřejného zdraví, které je ohroženo hrozící nedostatečnou zásobou léčivého přípravku LITALIR, což vyplývá z výše uvedeného, byla v souladu

s ustanovením § 173 odst. 1 věty čtvrté před středníkem správního řádu stanovena účinnost opatření obecné povahy na den následující po vyvěšení tohoto opatření.

Na základě výše uvedeného rozhodlo Ministerstvo o zařazení uvedených léčivých přípravků na Seznam podle ustanovení § 11 písm. q) a ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech.

Poučení:

Proti opatření obecné povahy nelze v souladu s ustanovením § 173 odst. 2 správního řádu podat opravný prostředek. Opatření obecné povahy nabývá účinnosti dnem následujícím po dni jeho vyvěšení. Do opatření obecné povahy a jeho odůvodnění může podle ustanovení § 173 odst. 1 in fine správního řádu nahlédnout každý u správního orgánu, který opatření vydal.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. Daniela Rrahmaniová
vedoucí oddělení léčiv
a zdravotnických prostředků

Vyvěšeno dne: 25. července 2019