



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze dne 9. srpna 2019
Č. j.: MZDR 31897/2019-3/OLZP
Sp. zn. OLZP: S14/2019



MZDRX01763AP

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 léčivé přípravky 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 Doplněk názvu | Registrační číslo | Držitel rozhodnutí o registraci |
|----------|---|-------------------|---|
| 0027286 | RILUTEK 50MG TBL FLM 56 | EU/1/96/010/001 | Sanofi Mature IP, Paříž, Francie |
| 0171674 | RILUZOL PMCS 50MG TBL FLM 56 | 06/ 152/12-C | PRO.MED.CS Praha a.s., Praha, Česká republika |

(samostatně dále jen „léčivý přípravek RILUTEK“ a „léčivý přípravek RILUZOL“ nebo společně jen „léčivé přípravky RILUTEK a RILUZOL“)

Odůvodnění:

I.

Dne 17. 7. 2019 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků s léčivou látkou *riluzol* ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení uvedl, že dne 15. 7. 2019 obdržel od zástupce držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku RILUTEK – společnosti sanofi-aventis, s.r.o., se sídlem Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6 – Vokovice, IČO: 44848200, hlášení o přerušení dodávek z výrobních důvodů s datem platnosti přerušení od 15. 7. 2019. Předpokládané obnovení dodávek léčivého přípravku RILUTEK je stanoveno na 12. 9. 2019.

Ústav dále uvedl, že v ATC skupině N07XX02 (jiná léčiva nervového systému, *riluzol*), je společně s léčivým přípravkem RILUTEK také registrovaný a obchodovaný léčivý přípravek RILUZOL. Léčivé přípravky RILUTEK a RILUZOL jsou vzájemně nahraditelné vzhledem ke svým léčebným vlastnostem. Léčivé přípravky RILUTEK a RILUZOL jsou dle platných souhrnů údajů o přípravku indikovány k prodloužení života nebo období bez nutnosti mechanické ventilace nemocných s amyotrofickou laterální sklerózou (dále také jen „ALS“).

Současně Ústav Ministerstvu předal údaje o aktuálním stavu zásob (které představují zásobu na přibližně 4,5 měsíce) a průměrných měsíčních dodávkách do lékáren a zdravotnických zařízení za posledních 12 měsíců (viz tabulka níže).

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku Doplňk názvu | Aktuální stav zásob | Průměrné dodávky do lékáren a do zdravotnických zařízení za měsíc (počty ks balení) |
|-----------------|--|----------------------------|--|
| 0027286 | RILUTEK 50MG TBL FLM 56 | 184 (k 15. 7. 2019) | 315 |
| 0171674 | RILUZOL PMCS 50MG TBL FLM 56 | 1700 (k 17. 7. 2019) | 105 |

Dle sdělení držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku RILUZOL – společnosti PRO.MED.CS Praha a.s., se sídlem Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, IČO: 00147893 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku RILUZOL“), je další výroba v současnosti plánována na listopad 2019.

Ústav zároveň prověřil, zda nedochází k distribuci do zahraničí léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL a předal Ministerstvu veškeré zjištěné údaje za období červen 2018 až květen 2019 (viz tabulka níže).

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku Doplňk názvu | Dodávky do lékáren | Dodávky zahraničním odběratelům |
|-----------------|--|---------------------------|--|
| 0027286 | RILUTEK 50MG TBL FLM 56 | 3781 | 355 (8,6 %) |
| 0171674 | RILUZOL PMCS 50MG TBL FLM 56 | 1262 | 803 (38,9 %) |

Ústav dále sdělil Ministerstvu, že dne 16. 7. 2019 obdržel od Evropské lékové agentury informaci o hrozícím výpadku dodávek léčivého přípravku RILUTEK z důvodů prověřování závad v jakosti u dvou nepropuštěných šarží a zároveň nedostatku výchozí látky (*p-trifluormethoxyanilin*) způsobenou nesouladem u výrobce Jiangsu ZW Pharmaceuticals Co Ltd (Čínská lidová republika). Předpokládané trvání výpadku dodávek léčivého přípravku RILUTEK se očekává od září či října 2019 do září 2020.

Na základě výše uvedeného Ústav vyhodnotil, že aktuální zásoba léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Nedostatek léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL by ohrozil dostupnost a účinnost léčby ALS v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb. Ústav proto podal podnět Ministerstvu k zařazení léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL na Seznam.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Léčivé přípravky RILUTEK a RILUZOL podle Souhrnů údajů o přípravku patří do farmakoterapeutické skupiny jiná léčiva nervového systému, ATC kód: N07XX02. Používají se v terapeutické indikaci prodloužení života nebo období bez nutnosti mechanické ventilace nemocných s amyotrofickou laterální sklerózou.

Léčivá látka *riluzol* je bezothiazolový derivát, který inhibuje uvolňování *kyseliny glutamové* na presynaptických nervových zakončeních a pravděpodobně antagonizuje účinky excitačních aminokyselin na postsynaptických nervových zakončeních. Po perorálním podání se vstřebává 60 – 90 % dávky. Extenzivně se biotransformuje v játrech oxidázou CYP1A2 na neúčinné metabolity, vylučuje se prakticky úplně močí ve formě metabolitů.

Dávkování léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL je stanoveno tak, že doporučená denní dávka u dospělých nebo starších pacientů je 100 mg (50 mg každých 12 hodin).

Amyotrofická laterální skleróza je závažné neurodegenerativní onemocnění, charakterizované progresivní ztrátou mozkových a/nebo míšních motoneuronů, klinicky se projevující progredujícími čistě motorickými parézami s výskytem fascikulací. Potíže začínají často monomelicky a postupně dochází k jejich šíření na ostatní končetiny, trupové svaly i svaly bulbární. U části pacientů (cca 25 %) proces naopak primárně postihuje bulbární svalové skupiny a projevuje se iniciálně dysartrií a dysfagií, s následnou generalizací. Diagnostika onemocnění je především klinická a opírá se o tzv. revidovaná El Escorial kritéria. Terapie onemocnění je především symptomatická a vyžaduje multidisciplinární přístup. Průběh onemocnění zpomaluje podávání *riluzolu* (inhibitor glutamátu).

Amyotrofická laterální skleróza patří do širší skupiny onemocnění, označovaných jako „onemocnění motoneuronu“ (motor neuron disease, MND). Nejčastější formou onemocnění je tzv. klasická spinální ALS, postihující generalizovaně centrální i periferní motoneurony (iniciálně převážně na končetinách), která představuje cca 65 % všech ALS případů. Druhou nejčastější formou je progresivní bulbární paralýza (PBP) (téměř 25 % ALS pacientů). U této formy onemocnění dochází iniciálně k výhradnímu či dominantnímu postižení bulbárních svalů při lézi periferních motoneuronů (případně při kombinovaném centrálním

a periferním postižení v této distribuci). Variantou je paralýza pseudobulbární s izolovanou lézí centrálních motoneuronů pro bulbární oblast. Méně častými formami onemocnění je progresivní (spinální) svalová atrofie (PMA), u níž je neurodegenerativní proces zaměřen především na motoneurony periferní (8 % ALS pacientů) a primární laterální skleróza (PLS) postihující pouze motoneurony centrální (2 % ALS případů) (Ambler, 2006).

Jedná se o vzácné onemocnění: v Evropě je incidence ALS podle recentních studií přibližně 2,16/100 000 obyvatel za rok (*Logroscino et al., 2010*), prevalence 6/100 000 obyvatel. Asi 5 – 10 % případů je familiárních, zbylých 90 – 95 % představuje sporadická forma onemocnění. Postižení je častější u mužů, a to v poměru přibližně 1,2 – 1,6:1. Klinicky se onemocnění manifestuje nejčastěji v šesté a sedmé dekádě, vzácné však nejsou ani případy s manifestací daleko časnější – asi 5 % případů představují pacienti do 30 let věku (*Logroscino et al., 2010*).

Onemocnění se projevuje postupně progredující svalovou slabostí a to nejčastěji v rámci smíšené parézy (v důsledku současného postižení centrálního i periferního motoneuronu), případně parézy periferní nebo centrální. Při postižení periferního motoneuronu dochází k rozvoji svalových atrofií. Charakteristické jsou fascikulace, tedy samovolné aktivace a kontrakce jednotlivých motorických jednotek. Fascikulace jsou patrné klinicky a verifikovatelné elektrofyziologicky při elektromyografickém EMG vyšetření. V některých případech může dokonce předcházet rozvoj slabosti, a to o měsíce, vzácně i roky. Častým příznakem jsou i svalové křeče postihující končetinové svalstvo i svaly axiální. V závislosti na tom, zda dominuje postižení centrálního nebo periferního neuronu, jsou šlachookosticové reflexy a svalový tonus v postižené distribuci zvýšené či snížené. Mohou být pozitivní pyramidové iritační jevy (např. Babinského příznak). Začátek onemocnění je pozvolný, nenápadný a většinou fokální s postižením pouze určité svalové skupiny, nejčastěji na jedné horní nebo jedné dolní končetině. Méně častý je začátek bulbární s dysartrií, dysfagií a atrofií a fascikulacemi jazyka – bulbární symptomy jsou obecně častější u žen a ve starším věku (43 % pacientů ve věku nad 70 let má bulbární symptomy ve srovnání s pouze 15 % pacientů pod 30 let věku) (*Haverkamp et al., 1995*). Téměř u všech pacientů s bulbární formou onemocnění se postupně objeví sialorhea (excesivní slinění v důsledku poruchy polykání slin) a lehká centrální faciální paréza. Časté jsou i pseudobulbární symptomy, zejména emoční labilita. U většiny pacientů s bulbární formou onemocnění se do 1 – 2 let od začátku bulbárních příznaků rozvíjí i postižení končetin. Asi u 5 % pacientů s ALS je prvním příznakem respirační slabost, bez výrazné slabosti končetinové či bulbární (*de Carvalho et al., 1996*). Vedle vlastních motorických příznaků jsou u pacientů s ALS časté kognitivní abnormality, a to v rámci širokého spektra od narušení frontálních exekutivních funkcí (20 – 40 % pacientů s ALS) až po plně vyjádřenou frontotemporální demenci (přibližně 5 % případů) (*Phukan et al., 2007*). Součástí klinického obrazu je také řada komorbidit, které závažným způsobem ovlivňují kvalitu života pacientů. Jedná se zejména o depresi, úzkost, emoční labilitu, únavu a poruchy spánku, ale také zácpu či hypersalivaci a u některých pacientů také bolest (většinou nociceptivní). Průběh onemocnění je progresivní a dochází k postupné generalizaci včetně postižení respiračních svalů, klinicky se projevujícího dušností. Charakteristické je ušetření okohybných svalů a sfinkterů, stejně jako intaktní senzitivita. Rychlost progresu je variabilní a u konkrétního pacienta napovídá o jeho prognóze. Prognóza onemocnění je obecně

nepříznivá, průměrné trvání je mezi 2 a 4,3 lety. Deset let přežívá asi 4 % pacientů (*Testa et al., 2004*). Nejčastější příčinou smrti je respirační selhání a další ventilační komplikace, zejména pneumonie.

Management péče o pacienty s ALS je v současnosti založen na multidisciplinárním přístupu s významným zapojením paliativní medicíny. Přestože jde o onemocnění nevléčitelné, mnoho klinických symptomů lze úspěšně terapeuticky ovlivnit a komplexní péče o pacienty je směřována k zachování co nejlepší kvality života a schopnosti sebeobsluhy. Jediným dosud schváleným lékem s prokazatelným efektem na zpomalení progresu onemocnění je antagonist glutamátu *riluzol*, jehož efekt je však poměrně omezený a podle metaanalýzy kontrolovaných studií prodlužuje život pacientů v průměru o 2 – 3 měsíce (*Miller et al., 2007*). Významným faktorem zpomalení progresu onemocnění je dostatečná výživa, zejména přívod proteinů, který lze řešit doplňkově tekutou výživou (tzv. sipping). Poruchy polykání, které jsou častým klinickým projevem onemocnění, je v rámci prevence malnutrice nutno řešit dostatečně včas a to nejlépe perkutánní endoskopickou gastrostomií (PEG), případně gastrostomií chirurgickou. V průběhu progresu onemocnění má velký význam symptomatická terapie, zaměřená na podávání mukolytik ke zlepšení odkašlávání a ventilačních parametrů, léčbu zácpy, ovlivnění fascikulací (antiepileptiky) a svalových křečí (myorelaxancii), případně bolesti (vzhledem k spíše nociceptivnímu charakteru bolesti pomocí běžných analgetik či nesteroidních antirevmatik, případně opioidů). Klíčovou součástí terapeutického procesu je také psychologická podpora pacientů a příbuzných, která je na místě již od časných fází průběhu onemocnění. Významná je i péče sociální vzhledem k rychle progredující ztrátě soběstačnosti pacienta. Dechovou nedostatečnost lze řešit neinvazivní ventilační podporou, případně tracheostomií a řízenou ventilací, jedná se však o komplexní a složitou otázku především z etického hlediska a při jejím řešení je nutno vždy zohlednit přání pacienta. Významnou roli v péči o pacienty s ALS hrají neuromuskulární centra, která zajistí expertní diagnostiku onemocnění a mohou pomoci se zajištěním neinvazivní ventilační podpory či výživy pacienta (zavedení gastrostomie), eventuálně psychologickou péčí. Péče o pacienty v terminálních stádiích onemocnění zahrnuje především tlumení úzkosti, stresu a dušnosti. Optimálním řešením je zajištění terminální péče cestou hospicových zařízení.

Ministerstvo při vydávání tohoto opatření obecné povahy přihlédlo jednak ke skutečnosti, že jediné léčivé přípravky obsahující léčivou látku *riluzol* mají v současné době prokazatelné účinky k oddálení progresu ALS a dále k informacím od Ústavu, držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku RILUZOL a Evropské lékové agentury a dospělo ke shodnému názoru jako Ústav, že aktuální zásoba léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice.

Léčivé přípravky RILUTEK a RILUZOL jsou z hlediska použití v terapeutické praxi **významné** pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivé přípravky **s prokazatelným účinkem na zpomalení progresu onemocnění ALS** a současně se jedná o léčivé přípravky **nenahraditelné**, a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků 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 léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jejich významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL 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 léčivých přípravků RILUTEK a RILUZOL, 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: 9. srpna 2019