



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

Praha 4. listopadu 2019

Č. j.: MZDR 42208/2019-3/OLZP

Sp. zn. OLZP: S16/2019



MZDRX0180D55

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 Doplňek názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0026099	BONVIVA 3MG INJ SOL 1X3ML+1J	EU/1/03/265/005	Atnahs Pharma Netherlands B.V., Amsterdam, Nizozemsko
0210380	IBANDRONIC ACID ACCORD 3MG INJ SOL 1X3ML+1J	EU/1/12/798/005	Accord Healthcare S.L.U., Barcelona, Španělsko

(samostatně dále jen „léčivý přípravek BONVIVA“ a „léčivý přípravek IBANDRONIC“ nebo společně jen „léčivé přípravky BONVIVA a IBANDRONIC“)

Odůvodnění:

Dne 27. 9. 2019 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků BONVIVA a IBANDRONIC ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení uvedl, že dne 20. 9. 2019 obdržel od zástupce držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku BONVIVA – společnosti Komtur Pharmaceuticals Czech s.r.o., se sídlem Za Poříčskou bránou 365/21, 186 00 Praha 8, IČO: 24278009, hlášení o přerušení

dodávek z důvodu implementace FMD směrnice pro léčivý přípravek BONVIVA s datem platnosti přerušeno od 19. 9. 2019. Předpokládané obnovení dodávek léčivého přípravku BONVIVA je stanoveno na 7. 10. 2019.

Ústav dále uvedl, že v ATC skupině M05BA06, je společně s léčivým přípravkem BONVIVA také registrovaný a obchodovaný léčivý přípravek IBANDRONIC v lékové formě injekčního roztoku. Léčivé přípravky BONVIVA a IBANDRONIC jsou vzájemně nahraditelné vzhledem ke svým léčebným vlastnostem a jsou dle platných souhrnů údajů o přípravku indikovány k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin.

Současně Ústav předal Ministerstvu údaje o průměrných měsíčních dodávkách do lékáren a zdravotnických zařízení za období srpen 2018 až červenec 2019 (viz tabulka níže).

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Průměrné dodávky do lékáren a do zdravotnických zařízení za měsíc (počty ks balení)
0026099	BONVIVA 3MG INJ SOL 1X3ML+1J	290
0210380	IBANDRONIC ACID ACCORD 3MG INJ SOL 1X3ML+1J	99

Ústav zároveň prověřil, zda léčivé přípravky BONVIVA a IBANDRONIC nejsou předmětem distribuce do zahraničí a předal Ministerstvu veškeré zjištěné údaje za období září 2018 až srpen 2019 (viz tabulka níže).

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Dodávky zahraničním odběratelům (vývoz do zahraničí)
0026099	BONVIVA 3MG INJ SOL 1X3ML+1J	2080 (39,5 %)
0210380	IBANDRONIC ACID ACCORD 3MG INJ SOL 1X3ML+1J	1083 (42,5 %)

Na základě výše uvedeného Ústav vyhodnotil, že aktuální zásoba léčivých přípravků BONVIVA a IBANDRONIC již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky BONVIVA a IBANDRONIC jsou nenahraditelné pro poskytování zdravotních služeb a nedostatečným pokrytím potřeb pacientů bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb. Ústav proto podal Ministerstvu podnět k zařazení léčivých přípravků BONVIVA a IBANDRONIC na Seznam.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Léčivé přípravky BONVIVA a IBANDRONIC podle Souhrnů údajů o přípravku patří do farmakoterapeutické skupiny – léčivé přípravky ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, ATC kód: M05BA06. Tyto léčivé přípravky jsou indikovány k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem zlomenin.

Dle souhrn údajů o přípravku léčivých přípravků BONVIVA a IBANDRONIC je doporučená dávka *kyseliny ibandronové* 3 mg (aplikace formou intravenózní injekce během 15 – 30 vteřin, jedenkrát za tři měsíce).

Osteoporóza je nejčastější metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením mechanické odolnosti kosti s predispozicí jedince ke zvýšenému riziku zlomenin. Postihuje 7 – 8 % obyvatel, osteoporotická zlomenina hrozí každé 3. ženě a každému 6. muži ve věku

nad 50 let, až 20 % pacientů na následky osteoporotických zlomenin umírá a 30 % se stává nesoběstačnými. Nejčastějšími místy osteoporotických zlomenin jsou obratlová těla, kyčel, distální předloktí a proximální část humeru. Cílem léčby osteoporózy je restituce prořídle kostní tkáně. Konečným a hlavním cílem je prevence zlomenin. Základem prevence i léčby osteoporózy je dostatečná suplementace kalcium a vitamínem D. Léčbou první volby v současné době jsou bisfosfonáty. Lékem druhé volby pro závažnější případy při selhání antiresorpční terapie bisfosfonáty je denosumab. Pro pacienty v nejvyšším riziku fraktur je velkou nadějí léčba deriváty parathormonu.

V současné době se uplatňují níže uvedené možnosti léčby osteoporózy:

- Substituční léčba (suplementace vápníku a vitamín D)
- Léčba „odstraňující“ příčinu:
 - Hormonální léčba (estrogeny samostatně nebo v kombinaci s gestageny; tibolon),
 - Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) – *raloxifen*, *bazedoxifen*, *ospemifen*,
- Antiresorpční (antiremodelační) léčba
 - bisfosfonáty (*alendronát*, *risedronát*, *ibandronát*, *zolendronát*),
- osteoanabolická léčba
 - parathormon a jeho fragmenty (*teriparatid*),
- léčba zasahující do mezibuněčných regulací:
 - *denosumab*.

Antiresorpční (antiremodelační) léčivé přípravky tlumí primárně osteoklastickou kostní resopci a sekundárně i osteoblastickou kostní novotvorbu. Z dlouhodobé perspektivy vedou k efektu katabolickému, tj. k zástavě úbytku kostní hmoty, která je doprovázená vzestupem mineralizace kosti. Výsledným efektem je zvýšení mechanické odolnosti kosti a snížení pravděpodobnosti zlomeniny. Zpomalením osteoresorpce dojde k omezení vlivu kosti na hladiny vápníku v plazmě. Je tedy nutná exogenní suplementace vápníku. Mezi antiresorpční léčivé přípravky patří bifosfonáty. Bifosfonáty jsou syntetické látky strukturálně podobné pyrofosfátům. Jejich společným znakem je nízká biologická dostupnost (1 – 5%), rychlý vstup do kosti a dlouhý biologický poločas. Bifosfonáty obsahující aminoskupinu (*alendronát*, *pamidronát*, *ibandronát*, *risedronát* a *zolendronát*) působí skrze inhibici biosyntézy farnesyl difosfátu, inhibicí enzymu farnesyl difosfát syntázy. Inhibice této metabolické cesty vede k depleci cholesterolu v osteoklastech, čímž naruší regulační dráhy v buňce. Důsledkem je poté apoptóza osteoklastu. Fosfonáty bez aminoskupiny (*etidronát*, *klodronát*) po vstupu do osteoklastu jsou inkorporovány do analogů ATP, čímž se analoga stanou neúčinná. Dojde tak k vyčerpání intracelulárních zásob energie a k apoptóze. Léčba bifosfonáty je spojena s 40 – 70% redukcí výskytu obratlových fraktur a 40 - 50% redukcí výskytů fraktur femuru. Pro účinnost léčby bifosfonáty je důležitým faktorem adherence pacienta. Ta bývá nejnižší u léčivých přípravků vyžadujících denní podávání, které jsou také spojené s nejvyšším výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků. Compliance se výrazně zvyšuje při týdenním podávání, přičemž nejvyšší je při měsíčním intervalu užívání/aplikaci.

Kyselina ibandronová (ibandronát) je vysoce účinný bisfosfonát, který patří do skupiny aminobifosfonátů. Působí selektivně na kostní tkáň a specificky inhibuje aktivitu osteoklastů bez přímého ovlivnění kostní novotvorby. Neinterferuje s aktivací osteoklastů. Podávání

kyseliny ibandronové u žen po menopauze vede k postupnému přibývání kostní hmoty a snížení výskytu zlomenin v důsledku potlačení zvýšeného kostního obratu až na premenopauzální úroveň. U postmenopauzálních žen dochází při každodenním i při intermitentním podávání (s intervalem bez podávání dávky trvajícím 9 – 10 týdnů ve čtvrtletí) *kyseliny ibandronové* perorálně i intravenózně k biochemickým změnám značícím inhibici kostní resorpce v závislosti na dávce přípravku. Po intravenózní aplikaci dochází k poklesu hladiny alfa řetězce C-telopeptidu kolagenu typu I v séru (CTX) během 3 – 7 dnů od zahájení léčby a ke snížení hladin osteokalcinu během 3 měsíců.

Po zastavení léčby dochází k opětovnému obnovení patologických hodnot zvýšené kostní přeměny, které se vyskytovaly před léčbou v souvislosti s postmenopauzální osteoporózou.

S ohledem na výše uvedené jsou léčivé přípravky BONVIVA a IBANDRONIC z hlediska použití v terapeutické praxi významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivé přípravky nenahraditelné zejména u rozlěčených pacientů a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů v České republice.

Ministerstvo dospělo ke shodnému názoru jako Ústav, že aktuální zásoba léčivých přípravků BONVIVA a IBANDRONIC již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice.

Léčivé přípravky BONVIVA a IBANDRONIC jsou z hlediska použití v terapeutické praxi **významné** pro poskytování zdravotních služeb v České republice, jedná se 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 oblastech 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 BONVIVA a IBANDRONIC 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 BONVIVA a IBANDRONIC 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 hrozcí nedostatečnou zásobou léčivých přípravků BONVIVA a IBANDRONIC, 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
podepsáno elektronicky

Vyvěšeno dne: 4. listopadu 2019