



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ

Praha 3. února 2020
Č. j.: MZDR 307/2020-5/OLZP
Sp. zn. OLZP: S1/2020



MZDRX018X9MN

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 Doplňk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0210092	ENVARUSUS 0,75MG TBL PRO 60	EU/1/14/935/002	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Itálie
0210095	ENVARUSUS 1MG TBL PRO 60	EU/1/14/935/005	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Itálie
0210097	ENVARUSUS 4MG TBL PRO 30	EU/1/14/935/007	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Itálie

(dále jen „léčivé přípravky ENVARUSUS“),

Odůvodnění:

I.

Dne 6. 12. 2019 obdrželo Ministerstvo podání označené jako „*PODNĚT K VYDÁNÍ OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY*“ od českého zastoupení držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků ENVARUSUS – společnosti Chiesi CZ s.r.o., se sídlem Na Květnici 878/33, Nusle, 140 00 Praha 4, IČO: 61679381 (dále jen „podatel“ nebo „držitel rozhodnutí o registraci“).

Podatel ve svém podnětu poukázal na terapeutické indikace léčivých přípravků ENVARSUS. Dle aktuálně platného souhrnu údajů o přípravku jsou léčivé přípravky ENVARSUS indikovány k profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců aloštěpu ledvin nebo jater a k léčbě rejekce aloštěpu u dospělých pacientů při rezistenci na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky. Léčivá látka *takrolimus* je zařazena (spolu s *cyklosporinem*) do skupiny inhibitorů kalcineurinu. Podatel dále uvedl, že léčivé přípravky ENVARSUS jsou na trhu v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Tento typ lékové formy je vyráběn technologicky procesem označovaným jako MeltDose®, kterým lze zvýšit orální biologickou dostupnost látek ve vodě špatně rozpustných.

Podatel dále uvedl, že pro zajištění dostatečné zásoby léčiv pro potřeby českých pacientů vynakládá maximální možné úsilí. Poslední dodávka léčivých přípravků ENVARSUS v roce 2019 byla na konci října, přičemž na počátku prosince 2019 disponoval podatel zásobou léčivých přípravků ENVARSUS na zajištění poloviny průměrné měsíční spotřeby. V devíti měsících roku 2019 sice nebyla distribuována do zahraničí žádná balení léčivých přípravků ENVARSUS, ale v dubnu 2019 bylo distribuováno 100 balení léčivého přípravku ENVARSUS 1MG TBL PRO 60. Podatel se obává, že pokud by bylo opět vyvezeno obdobné množství některého z přípravků ENVARSUS jako v dubnu 2019, může být v roce 2020 ohrožena jejich dostupnost pro pacienty v České republice.

Podatel dále podotkl, že ohrožení dostupnosti léčivých přípravků ENVARSUS nesouvisí jen s případnou distribucí přípravků do zahraničí, ale rovněž s omezenými výrobními kapacitami výrobce.

Podatel proto požádal Ministerstvo o vydání opatření obecné povahy, kterým se zařadí léčivé přípravky ENVARSUS na Seznam, aby mohl být záměr distributorů vyvážen léčivé přípravky ENVARSUS mimo Českou republiku monitorován, a tím byla zajištěna dostupnost těchto léčivých přípravků pro pacienty v České republice.

Dne 9. 12. 2019 požádalo Ministerstvo Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) o předložení podkladů, kterými Ústav disponuje, včetně stanoviska Ústavu, ohledně zařazení léčivých přípravků ENVARSUS na Seznam.

Dne 3. 1. 2020 obdrželo Ministerstvo od Ústavu sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků ENVARSUS ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení ze dne 2. 1. 2020, č. j. suk1873/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 307/2020-4/OLZP, uvedl, že dle souhrnu údajů o přípravku jsou léčivé přípravky ENVARSUS používány v těchto indikacích:

- Profylaxe rejekce transplantátu u dospělých příjemců aloštěpu ledvin nebo jater.
- Léčba rejekce aloštěpu u dospělých pacientů při rezistenci na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

Ústav ve svém sdělení dále sdělil, že léčivé přípravky ENVARSUS jsou jediné v České republice registrované a obchodované přípravky v ATC skupině L04AD02 (inhibitory *kalcineurinu*; *takrolimus*), v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním v silách 0,75 mg; 1 mg a 4 mg. Ostatní registrované léčivé přípravky této ATC skupiny v lékové formě s prodlouženým uvolňováním jsou dostupné pouze v lékové formě tobolek. S ohledem na vyjádření podatele v podnětu Ministerstvu ze dne 5. 12. 2019 poskytuje léková forma

tablet s prodlouženým uvolňováním léčivých přípravků ENVARSUS vyšší biologickou dostupnost, nižší fluktuaci míry koncentrace *takrolimu* v krvi, a proto má tato léková forma unikátní postavení v klinické praxi.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivých přípravků ENVARSUS do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od listopadu 2018 do října 2019.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňěk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Distribuce do zahraničí
0210092	ENVARSUS 0,75MG TBL PRO 60	1.341	1
0210095	ENVARSUS 1MG TBL PRO 60	3.763	122
0210097	ENVARSUS 4MG TBL PRO 30	3.103	0

Ke dni podání podnětu disponoval držitel rozhodnutí o registraci skladovou zásobou léčivých přípravků ENVARSUS na zajištění poloviny průměrné měsíční spotřeby, přičemž poslední dodávka byla na konci října 2019.

Ústav dne 18. 12. 2019 požádal držitele rozhodnutí o registraci o informace ohledně aktuální skladové zásoby a naplánovaných dodávkách léčivých přípravků ENVARSUS.

Dne 2. 1. 2020 obdržel Ústav vyjádření držitele rozhodnutí o registraci, který Ústavu poskytl následující údaje o aktuálních skladových zásobách a plánování na rok 2020:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňěk názvu	Aktuální skladová zásoba (počet balení)	Plánované měsíční dodávky (počet balení)
0210092	ENVARSUS 0,75MG TBL PRO 60	208	150
0210095	ENVARSUS 1MG TBL PRO 60	170	400
0210097	ENVARSUS 4MG TBL PRO 30	134	450

Ústav tak na základě jemu dostupných skutečností dospěl k závěru, že aktuální zásoba vzájemně nahraditelných léčivých přípravků ENVARSUS již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky ENVARSUS jsou s ohledem ke svým léčebným vlastnostem nenahraditelné pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny podmínky jejich zařazení na Seznam. Nedostatečným pokrytím potřeb pacientů bude dle Ústavu ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

II.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a držitelem rozhodnutí o registraci a uvádí následující:

Podle aktuálně platného souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky ENVARSUS do farmakoterapeutické skupiny, imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD02.

Léčivé přípravky ENVARSUS obsahují léčivou látku *takrolimus* (*tacrolimus*), což je makrolidové antibiotikum s imunosupresivním účinkem produkované *Streptomyces tsukubaensis*. Po vazbě na protein FKBP-12 (enzym ze skupiny rotamáz) působí jako inhibitor *kalcineurinu* (kalcium/kalmodulin-dependentní fosfatáza), což vede k zabránění tvorby cytokinů (především IL-2, TNF α a interferonu γ) nezbytných pro aktivaci lymfocytů T, a tím k potlačení imunitní odpovědi závislé na lymfocytech T. Má velmi vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny a erytrocyty (více než 99 %). Biotransformuje se v játrech oxidázou CYP3A4 na neúčinné metabolity. Vylučuje se ve formě metabolitů prakticky úplně žlučí. Je substrátem a současně silným inhibitorem transportního systému P-gp.

Léčivé přípravky ENVARSUS indikovány k profylaxi rejekce transplantátu u dospělých příjemců aloštěpu ledvin nebo jater a k léčbě rejekce aloštěpu u dospělých pacientů při rezistenci na léčbu jinými imunosupresivními léčivými přípravky.

Úspěšná transplantace závisí především na dvou faktorech – na chirurgickém zákroku a na potlačení rejekce štěpu imunosupresivní léčbou. Jako indukční imunosuprese je označována velmi intenzivní imunosupresivní léčba v časném období po transplantaci. Jejím cílem je zabránit rejekci štěpu v období, kdy je imunitní odpověď na aloantigen nejintenzivnější. Všem pacientům je dnes doporučeno podávat indukční imunosupresi s monoklonálními protilátkami proti receptoru pro interleukin 2 nebo s polyklonálními králičími antithymocytárními globuliny.

Jako udržovací imunosuprese je označována profylaktická léčba akutní rejekce. Jednotlivá imunosupresiva se kombinují, nejčastěji v trojkombinaci. Vždy jsou alespoň zpočátku přítomny inhibitory kalcineurinu (recentně výhradně *takrolimus*, v minulosti *cyklosporin A*), které jsou oprávněně považovány za základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích. Tato léčiva se většinou kombinují s přídatným imunosupresivem (nejčastěji *mykofenolát mofetil* nebo entericky potažený *mykofenolát sodný*) a s kortikosteroidy. Imunosupresiva se kombinují proto, aby byly zasaženy různé úrovně imunitní odpovědi a aby se jednotlivé léčivé přípravky mohly podávat v tak nízkých dávkách, které nezpůsobí nežádoucí účinky. Dávky imunosupresiv se postupně snižují a v případě nežádoucích účinků (nejčastěji při myelotoxicitě nebo opakovaných infekcích) se trojkombinace mění na dvojkombinaci, nebo dokonce na monoterapii. Přídatná imunosupresiva je možno měnit podle výskytu nežádoucích účinků, stejně tak lze podle nežádoucích účinků zaměnit jeden kalcineurinový inhibitor za druhý.

Léčivé přípravky ENVARSUS jsou uváděny na trh v lékové formě tablet s prodlouženým uvolňováním a jsou určeny k podávání jednou denně.

V České republice jsou registrovány obchodovány i další léčivé přípravky obsahující léčivou látku *takrolimus*, ale v jiných lékových formách (viz tabulka níže) s čímž souvisí i rozdíly v dávkování a v biologické dostupnosti.

Léčivé přípravky	Lékové formy
ADVAGRAF 3MG CPS PRO 30 ADVAGRAF 0,5MG CPS PRO 30 ADVAGRAF 1MG CPS PRO 60 ADVAGRAF 5MG CPS PRO 30	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním
GECROL 1MG CPS DUR 60	Tvrdá tobolka
MODIGRAF 0,2MG POR GRA SUS 50 MODIGRAF 1MG POR GRA SUS 50	Granule pro perorální suspenzi
PROGRAF 1MG CPS DUR 60 PROGRAF 5MG CPS DUR 30 PROGRAF 0,5MG CPS DUR 30 PROGRAF 5MG/ML INF CNC SOL 10X1ML	Tvrdá tobolka Koncentrát pro infuzní roztok
TACFORIUS 5MG CPS PRO 30X1 TACFORIUS 0,5MG CPS PRO 30X1 TACFORIUS 1MG CPS PRO 60X1	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním

Léčba *takrolimem* vyžaduje pečlivé sledování personálem, který je přiměřeně kvalifikován a vybaven. Předepisovat tento léčivý přípravek a provádět změny imunosupresivní léčby může pouze lékař, který má zkušenosti s imunosupresivní léčbou a ošetřováním pacientů po transplantaci. Náhodná, nezamýšlená nebo nekontrolovaná záměna různých lékových forem *takrolimu*, a to jak s okamžitým, tak s prodlouženým uvolňováním, je nebezpečná. Může vést k rejekci štěpu nebo zvýšenému výskytu nežádoucích účinků včetně nedostatečné nebo nadměrné imunosuprese v důsledku klinicky významných rozdílů v systémové expozici *takrolimu*. Pacienti mají být léčeni vždy jednou formou *takrolimu* s odpovídajícím denním režimem dávkování. Změny formy nebo dávkování lze provádět pouze pod přímým dohledem odborníka v transplantologii. Po konverzi na jakoukoli jinou formu je nutno monitorovat terapeutické hladiny a provést úpravu dávky tak, aby se systémová expozice *takrolimu* udržovala na stále stejné úrovni.

V počátečním pooperačním období se *takrolimus* běžně podává v kombinaci s jinými imunosupresivy. Dávky se mohou lišit v závislosti na zvoleném imunosupresivním režimu. Dávkování léčivých přípravků ENVARSUS musí být založeno primárně na individuálním klinickém zhodnocení rejekce a tolerability každého pacienta doplněném o sledování krevních hodnot. Jestliže jsou zřejmé klinické známky rejekce, je třeba uvážit změnu imunosupresivního režimu. Protože clearance *takrolimu* je nízká, může po úpravě dávkovacího režimu trvat několik dní, než bude dosaženo ustáleného stavu.

Aby se zabránilo odloučení transplantovaného štěpu, musí být imunosupresivní léčba dlouhodobá a nelze tedy stanovit maximální délku perorálního podávání. V období po transplantaci se dávky léčivých přípravků ENVARSUS obvykle snižují. Změny ve stavu pacienta po transplantaci mohou změnit farmakokinetiku *takrolimu* a vyžádat si další úpravy dávkování.

V případě profylaxe rejekce transplantátu ledviny se začíná dávkou 0,17 mg *takrolimu*/kg/den, podanou v jedné dávce ráno, přičemž léčbu je třeba zahájit do 24 hodin po ukončení operace. V případě profylaxe rejekce transplantátu jater se začíná dávkou 0,11 – 0,13 mg *takrolimu*/kg/den, podanou v jedné dávce ráno. Opět je třeba léčbu zahájit do 24 hodin po ukončení operace. Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba vynechanou dávku užít co nejdříve týž den. Následující den se dávka nezdvójnasobuje.

Léčivý přípravek ENVARSUS nelze vzájemně zaměňovat se stejnými dávkami jiného existujícího léčivého přípravku obsahujícího *takrolimus* (ať již s okamžitým nebo s prodlouženým uvolňováním).

Ministerstvo s ohledem na výše uvedené má za to, že léčivé přípravky ENVARSUS mají významné a nezastupitelné místo při poskytování zdravotních služeb v České republice. Léčivé přípravky ENVARSUS je třeba posuzovat z hlediska jedinečnosti specifické lékové formy přípravků na trhu, omezených výrobních kapacit výrobce a nepředvídatelnosti případné distribuce přípravků do zahraničí, která by mohla být v konečném důsledku příčinou jejich nedostupnosti pro pacienty v České republice.

Léčivé přípravky ENVARSUS jsou z hlediska použití v terapeutické praxi významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivé přípravky obtížně nahraditelné a případný vývoz či distribuce do zahraničí tak mohou 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 léčivých přípravků ENVARSUS 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 ENVARSUS 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 ENVARSUS, 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

v z. Mgr. Miroslava Linhartová
příkazem pověřena k zastupování
vedoucí oddělení léčiv
a zdravotnických prostředků
podepsáno elektronicky

Mgr. Daniela Rrahmaniová
vedoucí oddělení léčiv
a zdravotnických prostředků

Vyvěšeno dne: 3. února 2020