



Praha 9. července 2020  
Č. j.: MZDR 24690/2020-3/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S18/2020



MZDRX01AXRLC

## 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, jehož 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
0168326	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 20	EU/1/11/691/002	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin, Irsko
0168328	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 60X1	EU/1/11/691/004	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin, Irsko

(dále jen „léčivé přípravky ELIQUIS 2,5MG“)

a dále

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0193745	ELIQUIS 5MG TBL FLM 60	EU/1/11/691/009	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin, Irsko
0193747	ELIQUIS 5MG TBL FLM 168	EU/1/11/691/011	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin, Irsko
0210108	ELIQUIS	EU/1/11/691/014	Bristol-Myers

	5MG TBL FLM 28		Squibb/Pfizer EEIG, Dublin, Irsko
--	----------------	--	--------------------------------------

(dále jen „léčivé přípravky ELIQUIS 5MG“)

(společně dále jen „léčivé přípravky ELIQUIS“).

### Odůvodnění:

#### I.

Dne 4. 6. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků ELIQUIS ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení ze dne 4. 6. 2020, č. j. suk140690/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 24690/2020-1/OLZP, uvedl, že reaguje na žádost Ministerstva ze dne 2. 6. 2020 o posouzení podnětu společnosti Pfizer, spol. s r.o., se sídlem Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, IČO: 49244809 (dále jen „společnost Pfizer“) týkajícího se léčivých přípravků ELIQUIS ve smyslu ustanovení § 77c odst. 1 zákona o léčivech.

Ústav uvedl, že kromě léčivých přípravků ELIQUIS je v ATC skupině B01AF02 (přímé inhibitory faktoru Xa; *apixaban*) registrovaný a na trhu dostupný léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0193741	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168	EU/1/11/691/013	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Dublin, Irsko

Tento léčivý přípravek však již byl dne 11. 5. 2019 zařazen na Seznam opatření obecné povahy, č. j. MZDR 13731/2019-5/OLZP.

Léčivé přípravky ELIQUIS 2,5MG jsou dle platných souhrnů údajů o přípravku indikovány v těchto terapeutických indikacích:

Prevence žilních tromboembolických příhod (venous thromboembolic events – VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu. Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých.

Léčivé přípravky ELIQUIS 5MG jsou dle platných souhrnů údajů o přípravku indikovány v těchto terapeutických indikacích:

Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; hypertenze; diabetes

mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA≥II). Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých.

Ústav dále sdělil Ministerstvu informaci a předal podklady o dodávkách léčivých přípravků ELIQUIS do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb, včetně dat o distribuci do zahraničí, a to za období od května 2019 do dubna 2020:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Dodávky zahraničním odběratelům
0168326	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 20	30.035	2.935 (9 %)
0168328	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 60X1	18.230	62 (0 %)
0193745	ELIQUIS 5MG TBL FLM 60	88.094	6.672 (7 %)
0193747	ELIQUIS 5MG TBL FLM 168	73.732	4.071 (5 %)
0210108	ELIQUIS 5MG TBL FLM 28	12.018	0 (0 %)

Společnost Pfizer ve svém podnětu mimo jiné uvádí následující:

Přípravky jsou významné pro poskytování služeb v České republice. Vzhledem k jejich nenahraditelnosti a jejich indikaci pro prevenci a léčbu závažných zdravotních komplikací by jejich vývoz či distribuce do zahraničí mohl způsobit nedostupnost léčby pacientů v České republice. V posledních měsících přitom u těchto přípravků opět dochází k významné distribuci do zahraničí, což při omezených výrobních kapacitách může představovat riziko dostupnosti při zvýšené poptávce.

Společnost Pfizer ve svém podnětu předložila stav skladových zásob balení léčivých přípravků ELIQUIS ke dni 19. 5. 2020. Z těchto informací vyplývá, že zásoby jsou v řádu 2 – 8 týdnů. Dne 3. 6. 2020 byl zástupcem společnosti Pfizer doplněn plán dodávek.

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků ELIQUIS již nemusí dostatečně pokrývat aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky ELIQUIS jsou 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 uvádí následující:**

Ministerstvo bere za svá data o dodávkách do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice a o dodávkách zahraničním odběratelům předaná Ústavem.

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky ELIQUIS do farmakoterapeutické skupiny antikoagulantia, antitrombotika, přímé inhibitory faktoru Xa, ATC kód: B01AF02.

Na trh jsou uváděny v lékové formě potahovaných tablet.

Léčivé přípravky ELIQUIS obsahují léčivou látku *apixaban* což je silný, perorální, reverzibilní, přímý a vysoce selektivní inhibitor aktivního místa faktoru Xa. Pro antitrombotické působení nevyžaduje antitrombin III. *Apixaban* inhibuje volný a v koagulu vázaný faktor Xa a protrombinázovou aktivitu. *Apixaban* nemá přímé účinky na agregaci destiček, ale nepřímo inhibuje agregaci destiček indukovanou trombinem. Inhibicí faktoru Xa zabraňuje *apixaban* tvorbě trombinu a vzniku trombu. V preklinických studiích *apixabanu* na zvířecích modelech byla prokázána antitrombotická účinnost v prevenci arteriální a venózní trombózy v dávkách, při kterých byla zachována hemostáza.

Léčivé přípravky ELIQUIS jsou dle souhrnu údajů o přípravku indikovány k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVA) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II). Dále jsou léčivé přípravky ELIQUIS indikovány k léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a k prevenci rekurentní DVT a PE u dospělých pacientů (pro hemodynamicky nestabilní pacienty s PE).

Léčivé přípravky ELIQUIS 2,5MG jsou dle souhrnu údajů o přípravku indikovány navíc k prevenci žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.

Fibrilace síní je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu, která je diagnostikována u 1 – 2 % populace a její výskyt stále roste. Je provázena zvýšenou morbiditou a mortalitou, přičemž mezi nezávažnější komplikace, která zvyšuje morbiditu i mortalitu, patří cévní mozková příhoda. Nemocní s fibrilací síní mají více než pětinasobné riziko mozkové cévní příhody. U některých podskupin nemocných je toto riziko ještě větší, např. u nemocných s fibrilací síní při revmatické chlopenní vadě až 17 krát. Antikoagulační léčba je důležitou součástí léčby nemocných se všemi formami fibrilace síní. Placebem kontrolované klinické studie naznačují, že antikoagulační léčba snižuje u nemocných s fibrilací síní riziko tromboembolických příhod o cca 75 %. V současné době jsou k dispozici pro antikoagulační léčbu léčivé přípravky obsahující léčivou látku *warfarin* (WARFARIN PMCS® a WARFARIN ORION®) a tzv. nová perorální antikoagulancia (NPA), jejichž zástupci na současném trhu jsou přímé inhibitory trombinu (*dabigatran* – PRADAXA®), nebo inhibitory faktoru Xa (*rivaroxaban* – XARELTO®; *apixaban* – ELIQUIS®, *edoxaban* – LIXIANA®). Léčivý přípravek WARFARIN (léčivá látka *warfarin*) je dominantním perorálním antikoagulačním léčivem již více než 50 let. *Warfarin* je antagonistou vitamínu K. Zasahuje do procesu srážení krve tím, že brání syntéze koagulačních (srážecích) faktorů, závislých právě na vitamínu K. Účinek nastupuje pozvolna (několik dní), dávkování je individuální a je nutná pravidelná kontrola léčby. Nevýhody antikoagulační léčby léčivým přípravkem WARFARIN jsou časté kontroly krevní srážlivosti, interakce s některými léčivými přípravky a potravou.

„Nová“, přímo působící antikoagulancia (tzv. gafrany a xabany), jsou selektivními inhibitory konkrétního koagulačního faktoru (tzn., že působí přímo na konkrétní typ srážecího faktoru). Výhodou těchto léčivých přípravků je, že není nutné pravidelně monitorovat parametry koagulace (srážlivosti), že tyto léčivé přípravky nevykazují interakce s potravou a rovněž riziko lékových interakcí s jinými léčivými přípravky je nižší než u *warfarinu*. Dalším důležitým aspektem antikoagulace je perioperační léčba. Léčbu *warfarinu* je třeba vysadit 5 dní před rizikovější

operací a období do operace i po operaci překlenout injekční aplikací nízkomolekulárním heparinem. Vzhledem k rychlému nástupu i ústupu účinků „nových“ přímo působících antikoagulancií není nutná u většiny intervencí překlenovací léčba nízkomolekulárním heparinem a jejich podávání lze zahájit po operaci, jakmile je dosaženo účinné hemostázy.

Cévní mozková příhoda (CMP) je závažným problémem současné medicíny. Patří mezi nejčastější příčiny mortality (po srdečních nemocech a nádorech), je nejčastější příčinou invalidity. V České republice má stále vysokou incidenci a v zemích západní Evropy její incidence znovu narůstá. Nemocný s CMP je ohrožen rozvojem mnoha komplikací, a to v různých obdobích od vzniku CMP. Mnohé z těchto závažných komplikací mohou být příčinou smrti. Je možno rozdělit komplikace na neurologické, které vedou k progresi neurologického nálezu a případně i k úmrtí z mozkové příčiny, a na obecně medicínské komplikace. Vysoký podíl komplikací tvoří choroby a rizikové faktory, které již existovaly před vznikem CMP (hypertenze, diabetes, onemocnění srdce, obezita, kouření, rozvinutá arterioskleróza, věk). Další skupina komplikací se vyskytuje u nemocných s těžkou CMP (porucha vědomí, edém, porucha ventilace, porucha vnitřního prostředí, pneumonie). V prvním týdnu po CMP se objevují typické komplikace (komplikace terapie akutního stadia, zmatenost, negativismus, dysfagie, singultus, pneumonie, flebotrombóza). V odstupu více než týden od vzniku CMP stoupá frekvence dalších komplikací (deprese, spasticita, sfinkterové poruchy, dysfagie, hyponutrice, pády, komplikace terapie, proleženiny, imobilizační syndrom). Mnohým z těchto komplikací je možno zabránit a další z nich je nezbytné diagnostikovat a bezodkladně začít léčit.

Pojem žilní tromboembolická nemoc (TEN) zahrnuje dvě základní jednotky – hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolie (PE). TEN je po ischemické chorobě srdeční a CMP třetím nejčastějším cévním onemocněním. Venózní tromboembolizmus (VTE) patří mezi závažná onemocnění. Ve vyspělém světě onemocní touto chorobou každých 16 sekund jeden člověk, ročně pak z těchto příčin umírá více než tři čtvrtě miliónu lidí. Představuje i problém sociálně ekonomický, protože jsou často postiženi jedinci v produktivním věku. Jedná se o onemocnění multifaktoriální, na jehož vzniku se podílí interakce vrozených a získaných trombofilních stavů. Většina případů VTE je ve vazbě na recentní hospitalizaci z důvodů chirurgických nebo ortopedických procedur, pro akutní interní onemocnění nebo ve vazbě na maligní onemocnění, tedy ve většině případů se jedná o potencionálně preventabilní případy hospitalizační morbidity a mortality. VTE představuje velkou výzvu, protože mu lze dodržováním správných pravidel do značné míry předcházet, a proto je nejdůležitější prevence.

PE představuje závažnou a někdy i fatální komplikaci VTE a je tradičně léčena v nemocnici, ačkoliv celá řada nemocných s PE, kteří jsou v nízkém riziku komplikací, mohou být léčeni doma. Současná doporučení pro léčbu PE předpokládají, že až 50 % pacientů s PE, kteří jsou v nízkém riziku úmrtí, mohou být kandidáti pro časné propuštění nebo pro pobyt doma. Navzdory této skutečnosti je realita zcela jiná a cca 80 – 98 % jedinců s diagnózou akutní PE je přijato do nemocnice a ve většině případů jejich pobyt v nemocničním zařízení trvá minimálně týden. Ambulantní léčba PE má řadu výhod. Předně vycházíme ze znalosti faktu, že asi jen 10 % nemocných s akutní PE je hemodynamicky nestabilních, ve vysokém riziku úmrtí (cca 15 %) a vyžadují reperfuční léčbu (nejčastěji trombolýzu nebo chirurgickou embolektomii) a tedy nutnost hospitalizace. Téměř 60 % pacientů s PE jsou v nízkém riziku

nebo ve středním/nízkém riziku komplikací dle stratifikace rizika Evropské kardiologické společnosti a riziko jejich úmrtí na plicní embolii je kolem 2 %.

Jestliže embolus vzniklý v systémových žilách obejde normální filtrační systém plicních kapilár přes preexistující pravo-levý zkrat (včetně plicní arteriovenózní malformace), vyvolá u nemocného příznaky a známky systémové embolizace. K průniku do velkého oběhu může též za výjimečných okolností dojít přes komunikace mezi síněmi, které za normálních okolností způsobují buď levo-pravý zkrat (defekt síňového septa) nebo žádný zkrat (otevřené foramen ovale). Paradoxní embolus obsahuje obvykle trombotický materiál, ale byly popsány i emboly jiného materiálu, včetně tuku, kostní dřeně, vzduchu, nádoru a amniové tekutiny. Diagnóza paradoxní embolie je prokázána jen tehdy, pokud se žilní trombus najde (echokardiografií nebo při pitvě) zachycený v mezisíňovém defektu (tzv. „hrozící paradoxní embolus“). Ve většině případů je třeba považovat diagnózu paradoxní embolie pouze za možnou.

Výběr optimálního antikoagulantia pro konkrétního pacienta je vždy individuální, a to na základě přítomných komorbidit, souběžné medikace a compliance nemocného, přitom je třeba respektovat informace pro správné užívání předmětných léčivých přípravků dle jejich souhrnu údajů o přípravku (SPC) jednotlivých léčiv a současně podmínky (indikační a preskripční omezení) umožňující předepsání přípravků k úhradě z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

S ohledem na individualitu nastavené antikoagulační léčby u konkrétního pacienta léčeného dlouhodobě některým z léčivých přípravků ELIQUIS by mohlo převedení na jiný typ antikoagulačního léčivého přípravku obsahujícího jinou léčivou látku, a to z důvodu nedostupnosti léčivých přípravků ELIQUIS, představovat ohrožení již nastavené antikoagulační léčby konkrétního pacienta.

Proto jsou z hlediska použití v terapeutické praxi léčivé přípravky ELIQUIS významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou indikovány k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka. Z tohoto důvodu jsou léčivé přípravky ELIQUIS nenahraditelné a jejich případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit jejich nedostupnost pro léčbu pacientů v České republice.

### III.

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 ELIQUIS bude 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 léčivých přípravků ELIQUIS 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 ELIQUIS, 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: 9. července 2020