



Praha 13. srpna 2020
Č. j.: MZDR 29609/2020-3/OLZP
Sp. zn. OLZP: S20/2020



MZDRX01B248C

OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (dále jen „Ministerstvo“) jako příslušný správní orgán podle § 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 § 171 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)

zařazuje podle § 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 § 77 odst. 1 písm. q) zákona o léčivech (dále jen „Seznam“):

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0167598	TEPADINA 15MG INF PLV CSL 1	EU/1/10/622/001	ADIENNE S.r.l., Caponago, Itálie
0167599	TEPADINA 100MG INF PLV CSL 1	EU/1/10/622/002	ADIENNE S.r.l., Caponago, Itálie

(dále jen „léčivé přípravky TEPADINA“).

Odůvodnění:

I.

Dne 13. 7. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků TEPADINA ve smyslu § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení ze dne 13. 7. 2020, č. j. sukl173551/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 29609/2020-1/OLZP, uvedl, že dne 1. 7. 2020 obdržel žádost držitele rozhodnutí o registraci, společnosti ADIENNE S.r.l., se sídlem Via Galileo Galilei 19, 20867 Caponago (MB), Itálie (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci“), o uvedení jednotlivých šarží léčivých přípravků TEPADINA, jejichž označení na obalu není v českém jazyce, do oběhu (dále jen „cizojazyčná šarže“).

Léčivé přípravky TEPADINA jsou dle platného souhrnu údajů o přípravku indikovány v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky:

- spolu s celotělovým ozařováním (TBI) nebo bez něho jako příprava před alogenní nebo autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u hematologických onemocnění u dospělých a dětských pacientů;
- v případě, kdy je vysoká dávka chemoterapie podporovaná HPCT (transplantací hematopoetických progenitorových buněk) vhodná k léčbě solidních nádorů u dospělých a dětských pacientů.

Jedná se o jediné léčivé přípravky s léčivou látkou *thiotepum* v ATC skupině L01AC01 (etyleniminy; *thiotepa*), které jsou registrovány v České republice.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Dodávky zahraničním odběratelům
0167598	TEPADINA 15MG INF PLV CSL 1	325	93 (22,2 %)
0167599	TEPADINA 100MG INF PLV CSL 1	415	125 (23,1 %)

Držitel rozhodnutí o registraci v žádosti o uvedení cizojazyčné šarže léčivých přípravků TEPADINA na trh v České republice uvádí, že výroba české verze je plánována na konec roku 2020. Dále uvádí, že při nedostupnosti léčivých přípravků TEPADINA hrozí nedostupnost přípravku s obsahem léčivé látky *thiotepa* na trhu v České republice a tím je ohrožena ochrana veřejného zdraví pacientů.

Ústav k tomuto dodává, že držitel rozhodnutí o registraci umožnil uvést na trh jednotlivé cizojazyčné šarže v anglickém jazyce uvedeném na obale v těchto objemech:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Číslo šarže	Množství
0167598	TEPADINA 15MG INF PLV CSL 1	20T033	60
0167599	TEPADINA 100MG INF PLV CSL 1	20T009	70

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků TEPADINA již nemusí dostatečně pokrývat aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky TEPADINA 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 TEPADINA do farmakoterapeutické skupiny antineoplastika, alkylační látky, ATC kód: L01AC01.

Na trh jsou uváděny v lékové formě prášku pro koncentrát pro infuzní roztok.

Léčivé přípravky TEPADINA obsahují léčivou látku *thiotepum*, což je alkylační cytostatikum ze skupiny ethyleniminů. Jedná se o vysoce lipofilní tzv. fázově nescifickou polyfunkční látku chemicky a farmakologicky příbuznou s dusíkatým yperitem. Radiomimetické působení *thiotepum* se odehrává pomocí uvolnění ethylen iminových radikálů, které, jako v případě léčby ozařováním, narušují vazby DNA, např. alkylací guaninu na N-7, rozbitím vazby mezi purinovou bází a cukrem a uvolněním alkylovaného guaninu. *Thiotepum* je nespolehlivě absorbováno z gastrointestinálního traktu: nestabilita v kyselém prostředí znemožňuje podávat *thiotepum* perorálně.

Léčivé přípravky TEPADINA jsou indikovány v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými léčivými přípravky:

- spolu s celotělovým ozařováním (TBI) nebo bez něho jako příprava před alogenní nebo autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk (HPCT) u hematologických onemocnění u dospělých a dětských pacientů;
- v případě, kdy je vysoká dávka chemoterapie podporovaná HPCT (transplantací hematopoetických progenitorových buněk) vhodná k léčbě solidních nádorů u dospělých a dětských pacientů.

Transplantace krvetvorných buněk je specifickou léčebnou metodou užívanou nejen v terapii hematologických onemocnění, ale i v terapii solidních nádorů a v neposlední řadě i v terapii nenádorových onemocnění. Podobně jako jiné léčebné metody transplantace krvetvorných buněk ovlivňuje další průběh onemocnění a tím i kvalitu života nemocného. Transplantace krvetvorných buněk se dělí podle toho, kdo je jejich dárce, na autologní, alogenní a syngenní, a podle toho, co je jejich zdrojem, na transplantace kostní dřeně a transplantace krvetvorných buněk z periferní krve. V případě autologní transplantace jde o převod vlastní krvetvorné tkáně nemocného. Tato krvetvorná tkáň je nemocnému odebírána před podáním vysokodávkované chemoterapie nebo celotělové radioterapie (ozáření). Vysokodávkovaná chemoterapie nebo celotělová radioterapie jsou velmi účinné metody v léčbě mnoha zhoubných nemocí, nicméně mají jeden velmi závažný nežádoucí účinek: nenávratně poškozují kostní dřeň. Aby se tento nežádoucí účinek obešel, odebírá se pacientovi před zahájením intenzivní léčby jeho krvetvorná tkáň a vrací se mu (transplantuje) zpět poté, co léčbu absolvoval. Protože jde o krvetvorné buňky získané přímo od nemocného, nemusí nemocný po transplantaci užívat imunosupresivní léčivé přípravky, které musí užívat nemocní transplantovaní alogenními krvetvornými buňkami.

V případě alogenní transplantace jde o převod krvetvorné tkáně získané od zdravého dárce. Je-li dárce HLA identický sourozenec, jde o alogenní příbuznou transplantaci. Pokud je dárce po stránce HLA vhodný nepříbuzný člověk, jde o alogenní nepříbuznou

transplantaci. U alogenní transplantace nespočívá léčebný efekt jen ve vysokodávkované terapii, ale i v tzv. efektu štěpu proti nádorovému onemocnění. Nemocným před alogenní transplantací je aplikována chemoterapie nebo radioterapie. Ta nemusí být vysoko dávkovaná. Cílem těchto terapií je vytvořit podmínky v kostní dřeni, aby se v ní uchytily krevní buňky dárce. Cílem chemoterapie není odstranění všech zhoubných buněk. Imunitní buňky dárce, vznikající v kostní dřeni po transplantaci, rozpoznají a zahubí zhoubné buňky nemocného příjemce. K alogenní transplantaci jsou především indikováni nemocní s chronickou myeloidní leukémií. Samotná transplantace kostní dřene se provádí velmi jednoduše. Krvetvorné buňky se aplikují do centrální žíly, jako když se podává transfuze. Před transplantací se nemocnému aplikuje chemoterapie anebo celotělové ozáření, aby se zničila nemocná kostní dřeň, anebo se v kostní dřeni udělalo místo pro uchycení krvetvorby.

V případě syngenní transplantace – jde o převod krvetvorné tkáně získané od zdravého jednovaječného dvojčete. Genetická identita jednovaječného dvojčete musí být prokázána analýzou deoxyribonukleové kyseliny (DNA) obou sourozenců. Tato identita vede k tomu, že nemocní nemusí po transplantaci brát dlouhodobě žádné léky, na rozdíl od alogenně transplantovaných nemocných, ale na druhou stranu při této transplantaci bohužel dobře nefunguje efekt štěpu proti onemocnění.

Pacienti, kteří jsou indikováni k transplantaci krvetvorných buněk procházejí procesem velmi náročného předtransplantačního režimu zahrnující nejčastěji vysokodávkovanou chemoterapii v kombinaci s celotělovým ozářením. Použití přípravného režimu (conditioning) znamená přípravu podmínek k přijetí nového krvetvorného štěpu po odstranění původní, nemocné krvetvorby. Přípravný režim má při nádorovém onemocnění potenciál zajistit dlouhodobý výsledek léčby, ale může také klíčovým způsobem ovlivnit časnou mortalitu. Přípravný režim má tři cíle – vytvoření prostoru v kostní dřeni, imunosuprese s cílem snížit riziko nepřijetí štěpu a potlačení nádoru. Rozlišují se tři předtransplantační přípravné režimy, a to režim myeloablativní, redukovaný a nemyeloablativní. Volba přípravného režimu závisí na typu onemocnění, a to především u autologních transplantací.

Myeloablativní režim představuje kombinovanou terapii vysokými dávkami cytostatik nebo cytostatik a celotělového ozáření v dávce 12 Gy. Cílem tohoto režimu je odstranit zbytkové maligní buňky a vyvolat imunosupresi, která umožní přihojení transplantátu. Tyto režimy jsou dnes považovány za standardní z důvodu úplné eradikace nádorových buněk, ablace kostní dřene s vytvořením optimálních podmínek pro přijetí dárcovské krvetvorby. Příkladem myeloablativního režimu léčby jsou tyto kombinace: *busulfan a cyklofosfamid*; *busulfan a fludarabin*; *cyklofosfamid a celotělové ozáření*; *thiotepa a celotělové ozáření*; *busulfan, melfalan a thiotepa*; *thiotepa, etopoxid a karboplatina* apod.

Druhým typem předtransplantačních režimů jsou režimy s redukovanou intenzitou (reduced intensity conditioning, RIC), které nemají za cíl odstranit většinu nádoru z kostní dřene, ale pouze vytvořit místo pro přihojení nové kostní dřene. Tento druh režimu se vyznačuje menší mírou cytotoxického účinku, zbylé nádorové buňky mohou být eliminovány dodatečně při imunitní reakci efektem štěpu proti tumoru. Přípravné režimy typu RIC se vyvíjejí pro alogenní transplantaci od 90. let minulého století a mezi hlavní cíle této metody patřilo snížit transplantační mortalitu a zlepšit kvalitu života pacienta. Už od počátku byly RIC režimy určeny pro starší nemocné a pro pacienty s přidruženými chorobami. Tyto režimy se v současné době postupně rozvíjejí, jsou méně myelosupresivní, ale zato výrazně

imunosupresivní, používají se zejména u alogenních transplantací. Jako RIC režim označujeme takový, který zahrnuje redukci dávek cytostatik nebo TBI nejméně na 50 % oproti standardnímu myeloablativnímu režimu. Příkladem RIC režimu může být kombinace fludarabin + busulfan + antitymocytní globulin.

Třetím typem předtransplantační přípravy je nemyeloablativní režim. Jedná se o koncepci, která vychází z předpokladu dostatečné imunosuprese příjemce a umožní přihojení dárcovy krvetvorby, včetně klíčových imunokompetentních buněk. Jedná se o režim s velmi malou toxicitou na kostní dřeň, která nevede k žádné závažnější myelosupresi. Nemyeloablativní režim se vyznačuje zajištěním hostiteli tolerance k tomu, aby transplantované efektorové buňky, zejména T-lymfocyty mohly účinně působit proti tumoru (Graft Versus Tumor Effect). Při tomto režimu se nejčastěji volí kombinace nízké dávky cyklofosfamidu, fludarabinu nebo fludarabinu a celotělového ozáření v celkové dávce 2 Gy.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky TEPADINA významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou v ATC skupině L01AC01 jedinými léčivými přípravky a jsou indikovány u dospělých i dětských pacientů. Z tohoto důvodu jsou léčivé přípravky TEPADINA nenahraditelné a jejich případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů v České republice.

III.

Dle § 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 § 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 § 77c odst. 2 zákona o léčivech vyhodnotilo informace předané Ústavem a rozhodlo podle § 11 písm. q) zákona o léčivech tak, že při nedostatku léčivých přípravků TEPADINA 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 TEPADINA na Seznam podle § 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 TEPADINA, což vyplývá z výše uvedeného, byla v souladu s § 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 § 11 písm. q) a § 77c odst. 2 zákona o léčivech.

Poučení:

Proti opatření obecné povahy nelze v souladu s § 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 § 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: 13. srpna 2020