



Praha 23. dubna 2021

Č. j.: MZDR 3725/2021-9/OLZP



MZDRX01FNF60

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „Ministerstvo“) jako správní úřad příslušný podle § 11 písm. o) 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“) rozhodlo o tomto opatření:

I.

V zájmu ochrany veřejného zdraví v souvislosti s aktuálně probíhající celosvětovou pandemií onemocnění COVID-19, způsobenou šířením viru SARS-CoV-2, za účelem zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotní péče Ministerstvo v souladu s § 8 odst. 6 zákona o léčivech

dočasně povoluje

distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního **léčivého přípravku REGN-COV2 s obsahem léčivých látek casirivimab a imdevimab**, koncentráty pro infuzní roztok (dále jen „léčivý přípravek REGN-COV2“).

Počet povolených terapeutických dávek léčivého přípravku REGN-COV2 je stanoven smlouvou uzavřenou mezi Fakultní nemocnicí v Motole se sídlem V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5, IČO: 000 64 203 (dále jen „Fakultní nemocnice v Motole“), a společností Roche s.r.o. se sídlem Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, IČO: 496 17 052 (dále jen „společnost Roche s.r.o.“), dne 16. 3. 2021.

Výdej léčivého přípravku REGN-COV2 je vázán na lékařský předpis.

Při distribuci, výdeji a používání léčivého přípravku REGN-COV2 musí být splněny následující podmínky:

1. Léčivý přípravek REGN-COV2 je určen k léčbě mírného až středně závažného onemocnění COVID-19 u dospělých a u dětí starších 12 let, vážících alespoň 40 kg s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy COVID-19 a/nebo k hospitalizaci

za předpokladu, že je REGN-COV2 podán do 10 dnů od nástupu příznaků COVID-19.

Pacient s vysokým rizikem je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- chronické onemocnění ledvin;
- chronické onemocnění jater;
- diabetes mellitus;
- primární nebo sekundární imunodeficit se závažnou poruchou buněčné složky imunity;
- imunosupresivní léčba;
- chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV, intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě nebo na léčbě systémově podávanými kortikoidy;
- plicní hypertenze v dispenzární péči;
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou;
- trombofilní stav v dispenzární péči;
- nervosvalová onemocnění (zahrnuje i neurodegenerativní onemocnění postihující druhotně svalový aparát a nemocné s domácí intermitentní nebo trvalou přístrojovou podporou ventilace);
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně;
- věk ≥ 65 let;
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - kardiovaskulární onemocnění,
 - hypertenze,
 - chronické obstrukční onemocnění plic/jiné chronické respirační onemocnění;
- věk 12 – 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - BMI ≥ 85 . percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů,
 - srpkovitá anémie,
 - vrozené nebo získané onemocnění srdce,
 - porucha nervového vývoje např. mozková obrna,
 - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakové ventilaci (nesouvisející s onemocněním COVID-19),
 - astma, reaktivní onemocnění dýchacích cest nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující pro jeho kontrolu každodenní podání léků.

2. Indikující lékař je povinen informovat pacienta, že bude léčen neregistrovaným léčivým přípravkem a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby.
3. Lékař, který indikuje léčivý přípravek REGN-COV2, vyplní listinnou žádanku, ve které uvede všechny informace a kritéria vztahující se k indikaci podání (vzor zveřejněn na webových stránkách www.mzcr.cz).
4. Léčivý přípravek REGN-COV2 je možné podat pouze:
 - u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče s urgentním příjmem typu I nebo typu II,
 - u poskytovatelů akutní lůžkové péče, jejichž zřizovatelem je Ministerstvo,
 - u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče, a to hospitalizovanému pacientovi, který není hospitalizován z důvodu onemocnění COVID-19.

Pacient musí být sledován během podávání léčivého přípravku REGN-COV2 a alespoň 1 hodinu po dokončení infuze.
5. Lékař podávající léčivý přípravek REGN-COV2 je povinen:
 - seznámit se *Informacemi pro zdravotnické pracovníky* v českém jazyce (dále jen „*Informace pro zdravotnické pracovníky*“) a *Důležitými informacemi pro předepisování* v českém jazyce (dále jen „*Důležité informace pro předepisování*“) a postupovat v souladu s nimi,
 - informovat pacienta, že mu bude podán neregistrovaný léčivý přípravek a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby,
 - zaznamenat v Informačním systému infekční nemoci (ISIN) podání léčivého přípravku REGN-COV2 a vyplnit všechny požadované údaje,
 - hlásit jakékoli nežádoucí účinky, které se vyskytnou v souvislosti s podáním léčivého přípravku REGN-COV2, a to přes webové rozhraní Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz – Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.
6. Poskytovatel zdravotních služeb podle bodu 4. je povinen zajistit předání pacientovi tištěné *Informace pro pacienty, rodiče a pečovatele k léčivému přípravku REGN-COV2* v českém jazyce (dále jen „*Informace pro pacienty*“) a podepsání informovaného souhlasu pacientem (nebo jeho oprávněným zástupcem) s podáním léčivého přípravku REGN-COV2.
7. Distribuci léčivého přípravku REGN-COV2 po České republice zajišťuje společnost společnost Roche s.r.o. na místa uvedená v bodě 4., a to podle pokynů Fakultní nemocnice v Motole a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno (dále jen „koordinující lékárny“).
8. Společnost Roche s.r.o. je povinna informovat Státní ústav pro kontrolu léčiv o uskutečněných dodávkách léčivého přípravku REGN-COV2 nejpozději do 48 hodin po dodání přípravku do koordinující lékárny, a to prostřednictvím marketreport@sukl.cz. Součástí hlášení jsou informace o datu uskutečněné dodávky,

počtu balení, šarží a zdravotnickém zařízení, kam byly léčivé přípravky REGN-COV2 dodány.

9. Společnost Roche s.r.o. dodá poskytovatelům zdravotních služeb, kterým bude léčivý přípravek REGN-COV2 dodáván, v dostatečném počtu českou verzi dokumentů Informace pro zdravotnické pracovníky, Informace pro pacienty a Důležité preskripční informace v tištěné podobě,
10. Pracoviště, která budou předepisovat a používat léčivý přípravek REGN-COV2, jsou povinna mít k dispozici českou verzi dokumentů Informace pro zdravotnické pracovníky, Informace pro pacienty a Důležité informace pro předepisování v tištěné podobě.

II.

Tímto opatřením se **zrušuje** opatření Ministerstva ze dne 1. 4. 2021, sp.zn. MZDR 3725/2021-7/OLZP.

III.

Toto opatření nabývá účinnosti dnem jeho uveřejnění na úřední desce Ministerstva a **pozbývá účinnosti dne 31. 12. 2021.**

Odůvodnění:

Ministerstvo tímto opatřením upravuje okruh pacientů, kterým je možné léčivý přípravek REGN-COV2 podat, na základě odborného stanoviska Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech, a to za účelem zajištění zvýšené dostupnosti tohoto léčivého přípravku pro pacienty v České republice.

Dne 2. 2. 2021 si Ministerstvo vyžádalo od Ústavu odborné stanovisko ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití neregistrovaného léčivého přípravku REGN-COV2, a to pro léčbu pacientů s onemocněním COVID-19.

Dne 16. 2. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu ze dne 15. 2. 2021, č. j. suk143032/2021 ve vyžádané věci (dále jen „stanovisko Ústavu“). Ústav ve svém stanovisku uvedl, že léčivý přípravek REGN-COV2 není registrován v žádném státě, v současnosti je schváleno jeho použití v rámci EUA (*Emergency Use Authorisation*) v USA. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) zahájila 1. 2. 2021 průběžné hodnocení (*rolling review*) REGN-CoV-2 a dále EMA zahájila přehodnocení (*referral*) podle článku 5 odst. 3 nařízení ES č. 726/2004 (Nařízení, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje EMA) pro monoklonální protilátky s účinkem proti SARS-coV-2. Výsledky těchto hodnocení EMA nejsou Ústavu ke dni vydání stanoviska známy.

K posouzení jakosti (kvality) Ústav uvedl, že jelikož byl léčivý přípravek REGN-COV2 povolen v USA v rámci EUA, a vzhledem k tomu, že je uzavřena MRA dohoda (*Mutual Recognition Agreement*) mezi USA a EU, považuje pro potřeby udělení výjimky doložení

jakosti a posouzení vhodnosti míst výroby za dostatečné. Ústav posoudil údaje uvedené v *EUA for casirivimab and imdevimab*. *Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review* a uvádí, že toxikologický profil kasirivimabu a imdevimabu je příznivý a bezpečnost je dostatečná k umožnění použití *kasirivimabu* a *imdevimabu* v rámci mimořádného použití.

Ústav dále uvedl, že dle komunikace se zástupci společnosti Roche s.r.o. bude léčivý přípravek REGN-COV2 dodáván v jedné krabičce jako dvě oddělené skleněné lahvičky obsahující koncentrát pro infuzní roztok o objemu 6 ml a 20 ml s obsahem 2,5 ml nebo 11,1 ml (použitelný objem), účinné látky *kasirivimab* a *imdevimab* v koncentraci 120 mg/ml ve vodném roztoku. Označení vnějšího obalu a injekční lahvičky je pouze v anglickém jazyce a jejich označení je uvedeno v Důležitých informacích pro předepisování (*Important Prescribing Information*).

Ústav uvedl, že uchovávání, zacházení s přípravkem a příprava před podáním léčivého přípravku REGN-COV2 musí být v souladu s následujícími pokyny pro zdravotnické pracovníky v českém jazyce:

- Informace pro zdravotnické pracovníky,
- Důležité informace pro předepisování.

Ústav současně doporučil Ministerstvu uvést do podmínek rozhodnutí:

- že léčivý přípravek REGN-COV2 je možné podávat pouze v kombinaci obou léčivých látek *casirivimab* a *imdevimab*,
- povinnost poskytovatele zdravotních služeb zajistit informovaný souhlas s použitím neregistrovaného léčivého přípravku a předat pacientovi Informace pro pacienty v českém jazyce,
- povinnost ošetřujícího lékaře dodržovat při přípravě a zacházení s léčivým přípravkem REGN-COV2 Informace pro zdravotnické pracovníky v českém jazyce,
- povinnost lékařů hlásit veškeré nežádoucí účinky v souladu s § 93b odst. 1 zákona o léčivech, které se vyskytnou v souvislosti s podáním dotčeného neregistrovaného léčivého přípravku, a to způsobem stejným jako v § 93b odst. 1 zákona o léčivech (tzn. přes webové rozhraní SÚKL: www.sukl.cz - Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku).

Ústav dále uvedl, že pracoviště, která budou předepisovat a používat léčivý přípravek REGN-COV2, musí mít k dispozici Informace pro zdravotnické pracovníky, Informace pro pacienty a Důležité informace pro předepisování v tištěné podobě v českém jazyce. Ústav navrhuje, aby společnost Roche s.r.o. dodala předmětné dokumenty v českém jazyce v tištěné podobě a v dostatečném počtu poskytovatelům zdravotních služeb, kam bude léčivý přípravek REGN-COV2 dodáván.

V části týkající se zajištění distribuce Ústav uvedl, že dle komunikace se zástupcem společnosti Roche s.r.o. bude dovozcem pro EU Roche Pharma AG, Grenzach, který je i místem certifikace v rámci Evropské unie. Společnost Roche s.r.o. jako distributor v rámci CZ zajistí distribuci tak, že dodávky budou zasílány z Roche, Kaiseraugst (CH) (místo konečného balení LP) přes celnici (dovoz z třetí země) do skladu společnosti Roche s.r.o.

Společnost Roche s.r.o. poté zajistí dodávku do nemocnice či nemocnic specifikovaných přímo Ministerstvem.

Ústav uvedl, že společnost Roche s.r.o. je schváleným distributorem na základě rozhodnutí Ústavu. Ústav konstatoval, že distributor je povinen dodržovat ustanovení zákona o léčivech, případně další povinnosti stanovené v rozhodnutí Ministerstva. Ústav doporučil, aby Ministerstvo stanovilo povinnost distributora informovat Ústav o uskutečněných dodávkách do zdravotnických zařízení nejpozději do 48 hodin na adresu marketreport@sukl.cz s uvedením data, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl léčivý přípravek REGN-COV2 dodán.

Ústav uvedl, že je výdej léčivého přípravku REGN-COV2 vázán na lékařský předpis.

Ústav uvedl, že léčivý přípravek REGN-COV2 má být určen k léčbě mírného až středně závažného onemocnění COVID-19 u dospělých a u dětí starších 12 let, vážících alespoň 40 kg s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy COVID-19 a/nebo k hospitalizaci. Přínos léčby léčivým přípravkem REGN-COV2 nebyl u pacientů hospitalizovaných kvůli COVID-19 pozorován. Monoklonální protilátky, jako je *kasirivimab* a *imdevimab*, mohou být spojeny s horšími klinickými výsledky, pokud jsou podávány již hospitalizovaným pacientům. Pro použití léčivého přípravku REGN-COV2 u již hospitalizovaných pacientů s COVID-19, vyžadujících vysokoprůtokovou kyslíkovou terapii nebo potřebu umělé plicní ventilace nejsou pro použití léčivého přípravku dostatečná klinická data. Ústav dále uvedl, že nemá informace o možných interakcích léčivého přípravku REGN-COV2 s jinými léčivými přípravky používanými při léčbě COVID-19 (Veklury, Fortecortin, Isoprinosine) v případě současného podávání.

Ústav navrhl, aby Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí umožnilo použití léčivého přípravku k léčbě mírného až středně závažného onemocnění COVID-19 pouze u dospělých a u dětí starších 12 let, vážících alespoň 40 kg s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy COVID-19 a/nebo k hospitalizaci za předpokladu, že je léčivý přípravek REGN-COV2 podán do 10 dnů od nástupu příznaků COVID-19. Pacient s vysokým rizikem je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 35 kg/m²,
- chronické onemocnění ledvin,
- diabetes,
- imunosupresivní onemocnění,
- v současné době dostává imunosupresivní léčbu,
- věk ≥ 65 let,
- věk ≥ 55 let a má
 - kardiovaskulární onemocnění NEBO
 - hypertenzi NEBO
 - chronické obstrukční onemocnění plic/jiné chronické respirační onemocnění,
- věk 12–17 let a
 - má BMI ≥ 85 . percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů NEBO
 - má srpkovitou anémii NEBO
 - má vrozené nebo získané onemocnění srdce NEBO

- má poruchu nervového vývoje např. mozkovou obrnu NEBO
- zdravotní stav pacienta vyžaduje technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakové ventilaci (nesouvisející s onemocněním COVID-19), NEBO
- má astma, reaktivní onemocnění dýchacích cest nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující pro jeho kontrolu každodenní podání léků.

Ústav uvedl, že schválené dávkování je 1200 mg *kasirivimabu* a 1200 mg *imdevimabu*, které jsou podány společně v jediné intravenózní infuzi trvající nejméně 60 minut s využitím pumpy nebo gravitace.

Ústav dále navrhl, aby Ministerstvo ve svém rozhodnutí zohlednilo, že léčivý přípravek REGN-COV2 je možné podávat pouze u poskytovatele zdravotních služeb, který je vybaven pro zahájení okamžité léčby těžkých reakcí po infuzi, jako je anafylaxe a zajištěnou anesteziologicko-resuscitační péčí. Pacienti musí být sledováni během podávání a alespoň 1 hodinu po dokončení infuze.

V závěru svého stanoviska Ústav uvedl, že vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o neregistrovaný léčivý přípravek, který nemá na trhu ČR žádnou alternativu a jedná se o zajištění neregistrovaného léčivého přípravku pro potenciální prevenci rozvoje závažného zdravotního stavu, Ústav doporučil povolit distribuci, výdej a použití neregistrovaného léčivého přípravku REGN-COV2 a při dodržení podmínek výše uvedených s přihlédnutím k přínosu pro vymezenou skupinu vysoce rizikových ambulantních pacientů s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, za předpokladu, že jsou vzata do úvahy omezená data o účinnosti v předmětné indikaci a dávce. Při zacházení s těmito neregistrovanými léčivými přípravky je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

Po posouzení odborných podkladů a s přihlédnutím ke stanovisku Ústavu uvádí Ministerstvo následující:

V souvislosti s výskytem onemocnění COVID-19 způsobeného koronavirem SARS-CoV-2 byla zajištěna pro pacienty v České republice dostupnost léčivého přípravku REGN-COV2. Ten je určen pro pacienty s onemocněním COVID-19, jejichž dlouhodobá prognóza je vyhodnocena jako příznivá a u nichž existuje vysoké riziko zhoršení klinického stavu.

Dne 1. 3. 2021 vydalo Ministerstvo první opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, sp. zn. MZDR 3725/2021-3/OLZP, ve kterém bylo uvedeno ve výroku rozhodnutí u počtu, že se jedná o balení léčivého přípravku REGN-COV2.

Dne 2. 3. 2021 vydalo Ministerstvo druhé opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, sp. zn. MZDR 3725/2021-4/OLZP, ve kterém upřesnilo, že tento léčivý přípravek bude dodáván ve dvou velikostech balení (lahvičky 1332 mg/ 11 ml nebo lahvičky 300 mg/ 2.5 ml), tedy že se jedná o 12.000 terapeutických dávek, nikoli balení léčivého přípravku.

Dne 1. 4. 2021 obdrželo Ministerstvo aktualizované mezioborové stanovisko České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP, České společnosti intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP, Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL), Společnosti všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP a České neurologické společnosti (ČNS) ČLS JEP k použití monoklonálních protilátek v léčbě

pacientů s COVID-19 - aktualizace stanoviska 19/2021, ev. č. ČSARIM: 21/2021. Na jeho základě vydalo Ministerstvo třetí opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, sp. zn. MZDR 3725/2021-7/OLZP, kterým upravilo rozsah pacientů, kterým je možné léčivý přípravek REGN-COV2 podat.

Podmínky uvedené ve výroku stanovilo Ministerstvo na základě doporučení uvedených ve stanovisku Ústavu a odborných společností za účelem zajištění bezpečnosti používání léčivého přípravku REGN-COV2, a to zejména proto, že tento léčivý přípravek není registrovaný v žádném státě a existují pouze omezená data o jeho bezpečnosti a účinnosti při jeho použití. Z toho důvodu je lékařům uložena povinnost hlásit Ústavu jakékoliv nežádoucí účinky a spolupracovat při sledování klinických údajů umožňujících vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku REGN-COV2. Rozšířením indikací pro podání dochází ke zvýšení dostupnosti léčby pro pacienty, kteří mohou z léčby profitovat.

Ministerstvo rozhodlo, že léčivý přípravek REGN-COV2 může být podáván pouze u poskytovatelů zdravotních služeb lůžkové péče uvedených v bodě 4. výroku. Na těchto pracovištích bude léčivý přípravek REGN-COV2 podáván na základě listinné žádanky vyplněné indikujícím lékařem, který u konkrétního pacienta vyhodnotil poměr přínosu a rizika podání léčivého přípravku REGN-COV2 v konkrétní klinické situaci.

Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o léčivý přípravek, který nemá na trhu v České republice žádnou alternativu a jedná se o zajištění léčivého přípravku pro potenciální prevenci závažného zdravotního stavu, Ministerstvo dočasně povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku REGN-COV2 při dodržení podmínek výše uvedených, a to ode dne jeho uveřejnění na úřední desce Ministerstva do dne 31. 12. 2021, což odpovídá době nezbytné pro vyhodnocení klinických zkušeností s použitím léčivého přípravku REGN-COV2. Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.



prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA., FCMA
ministr zdravotnictví
podepsáno elektronicky

Doložka autorizované konverze do dokumentu obsaženého v datové zprávě

Sděluji, že tento dokument, který vznikl převedením vstupu v listinné podobě do podoby elektronické pod pořadovým číslem 137768744-316335-210423164515, skládající se z 4 listů, se doslovně shoduje s obsahem vstupu.

Autorizovanou konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy.

Zajišťovací prvek:

bez zajišťovacího prvku

Subjekt, který autorizovanou konverzi dokumentu provedl:

Ministerstvo zdravotnictví

Datum vyhotovení doložky:

23.4.2021

Jméno, příjmení a podpis osoby, která autorizovanou konverzi dokumentu provedla:

Marcela Bendigová



137768744-316335-210423164515

Poznámka:

Kontrolu této doložky lze provést v centrální evidenci doložek přístupné způsobem umožňujícím dálkový přístup na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.