



Praha 7. prosince 2021

Č. j.: MZDR 41627/2021-3/OLZP



MZDRX01IKFCU

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 LAGEVRIO s obsahem léčivé látky molnupiravirum**, 200 mg tvrdé tobolky (dále jen „léčivý přípravek LAGEVRIO“) a to k léčbě onemocnění covid-19. Léčivý přípravek LAGEVRIO je určen k léčbě pacientů s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace (včetně osob dříve očkovanych proti covidu-19), pokud splňují následující kritéria:

- osoba starší 18 let,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 7 dnů od nástupu příznaků covidu-19,
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby),
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá.

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 v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza
- diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky (PAD) či inzulínem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
 - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- věk ≥ 65 let,
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$,
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

Kontraindikací podání léčivého přípravku LAGEVRIO je těhotenství a kojení.

Dávkování:

4 tobolky léčivého přípravku LAGEVRIO (800 mg molnupiraviru) užívané perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dní.

Dávku léčivého přípravku LAGEVRIO není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost.

Při distribuci, výdeji a používání léčivého přípravku LAGEVRIO musí být splněny následující podmínky:

1. Podání léčivého přípravku LAGEVRIO může indikovat pouze lékař se specializovanou způsobilostí.
2. Léčivý přípravek LAGEVRIO je možné poskytnout pacientovi pouze na základě dokladu 06 (Poukaz na vyšetření/ošetření) vystaveného indikujícím lékařem na základě klinického vyšetření pacienta. Na dokladu 06 indikující lékař uvede odůvodnění požadavku na poskytnutí léčivého přípravku LAGEVRIO pacientovi.
3. Indikující lékař je povinen:
 - seznámit se s aktuálním Souhrnem informací o přípravku LAGEVRIO (zveřejněným např. na <https://koronavirus.mzcr.cz/pro-zdravotniky>) a postupovat v souladu s ním,
 - informovat pacienta, že mu bude poskytnut neregistrovaný léčivý přípravek, a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby,
 - upozornit pacientku na neznámá rizika léčivého přípravku LAGEVRIO při užívání v těhotenství a při kojení a před předepsáním vyloučit možné těhotenství,
 - hlásit jakékoli nežádoucí účinky, které se vyskytnou v souvislosti s užíváním léčivého přípravku LAGEVRIO, a to přes webové rozhraní Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz – Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.
4. Léčivý přípravek LAGEVRIO může poskytnout pouze:
 - poskytovatel zdravotních služeb lůžkové péče s urgentním příjmem typu I nebo typu II,
 - poskytovatel zdravotních služeb akutní lůžkové péče, jejichž zřizovatelem je Ministerstvo,
 - poskytovatel zdravotních služeb, který má oprávnění k poskytování zdravotních služeb akutní lůžkové péče alespoň v jednom z následujících oborů: vnitřní lékařství, chirurgie(seznam aplikačních center je zveřejněn na <https://koronavirus.mzcr.cz/pro-zdravotniky>).

Daný poskytovatel zdravotních služeb si dle organizačního uvážení určí pracoviště, které bude léčivý přípravek LAGEVRIO poskytovat na základě předložení dokladu 06 uvedeného v bodě 2. výroku.

5. Ženy v plodném věku jsou povinny po dobu léčby a 4 dny po poslední dávce léčivého přípravku LAGEVRIO používat účinnou antikoncepci.
6. Poskytovatel zdravotních služeb uvedený v bodě 4. výroku je povinen zajistit, aby pacientům byla předána Příbalová informace pro pacienta k léčivému přípravku LAGEVRIO v českém jazyce v tištěné podobě.
7. Poskytovatel zdravotních služeb uvedený v bodě 4. výroku je povinen zajistit zadání informace o poskytnutí léčivého přípravku LAGEVRIO pacientovi do Informačního systému infekční nemoci (ISIN) nebo jeho ekvivalentu.
8. Společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o., se sídlem Na Valentince 3336/4, Smíchov, 150 00 Praha 5, IČO: 28462564, (dále jen „Merck Sharp & Dohme s.r.o.“) zajišťuje dodání léčivého přípravku LAGEVRIO do České republiky.
9. Distribuci léčivého přípravku LAGEVRIO v rámci České republiky zajišťuje společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. prostřednictvím distributora PHOENIX lékárenský velkoobchod, s.r.o., se sídlem K pérovně 945/7, Hostivař, 102 00 Praha 10, IČO: 453 59 326, (dále jen „PHOENIX lékárenský velkoobchod, s.r.o.“) a to pouze do lékáren vydávajících léčivé přípravky poskytovatelům zdravotních služeb uvedeným v bodě 4. výroku, a to výhradně za účelem zajištění poskytování zdravotních služeb na území České republiky.
10. Společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. je povinna informovat Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) o uskutečněných dodávkách léčivého přípravku LAGEVRIO distributorovi PHOENIX lékárenský velkoobchod, s.r.o., nejpozději do 48 hodin na email marketreport@sukl.cz. Součástí hlášení jsou informace o datu uskutečněné dodávky, počtu balení a šarži léčivého přípravku LAGEVRIO.
11. Distributor PHOENIX lékárenský velkoobchod, s.r.o. je povinen informovat Ústav o uskutečněných dodávkách poskytovatelům zdravotních služeb uvedeným v bodě 4. výroku nejpozději do dvou týdnů od jejich uskutečnění na email marketreport@sukl.cz, s uvedením data, velikosti balení, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl léčivý přípravek LAGEVRIO dodán.
12. Společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. zajistí, aby poskytovatelé zdravotních služeb, kterým bude léčivý přípravek LAGEVRIO dodáván, obdrželi v dostatečném počtu Příbalovou informaci pro pacienta k léčivému přípravku LAGEVRIO v českém jazyce v tištěné podobě.

II.

Toto opatření nabývá účinnosti dnem jeho uveřejnění na úřední desce Ministerstva a **pozbývá účinnosti dne 31. 8. 2022.**

Odůvodnění:

Dne 16. 11. 2021 si Ministerstvo vyžádalo od Ústavu odborné stanovisko ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití léčivého přípravku s obsahem léčivé látky molnupiravir, a to pro léčbu pacientů s onemocněním covid-19.

Dne 3. 12. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu ze dne 3. 12. 2021, č. j. sukl326859/2021, ve vyžádané věci (dále jen „stanovisko Ústavu“).

Dne 7. 12. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP k použití molnupiraviru v léčbě covidu-19 (dále jen „stanovisko OS“).

Ústav ve stanovisku Ústavu uvedl, že Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) dokončil 19.11. 2021 přezkum používání molnupiraviru k léčbě pacientů s COVID-19. Tento přezkum byl proveden z toho důvodu, aby na úrovni EU bylo přijato harmonizované odborné stanovisko na podporu vnitrostátního rozhodování o možném použití těchto protilátek ještě před jejich registrací.

Výbor dospěl k závěru, že molnupiravir může být použit k léčbě potvrzeného onemocnění COVID-19 u pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u pacientů, kteří jsou ve vysokém riziku zhoršení onemocnění COVID-19. EMA vydala toto doporučení po přezkoumání údajů o kvalitě a údajů z klinické studie (průběžné výsledky z hlavní studie u nehospitalizovaných, neočkovaných pacientů s alespoň jedním základním onemocněním, které je ohrožuje závažným onemocněním covid-19) a preklinických studií se závěrem, že pokud byl molnupiravir podáván v dávce 800 mg dvakrát denně podávané po dobu 5 dnů, snížil riziko hospitalizace a úmrtí, když byla léčba započata do 5 dnů od začátku příznaků. Přibližně jeden měsíc po zahájení léčby bylo hospitalizováno nebo zemřelo 7,3 % pacientů (28 z 385), kteří užívali přípravek LAGEVRIO, ve srovnání se 14,1 % (53 z 377) pacientů, kteří užívali placebo (léčbu neúčinným přípravkem); žádný z pacientů ve skupině LAGEVRIO nezemřel ve srovnání s osmi pacienty ve skupině s placebem.

Pokud jde o bezpečnost, nejběžnějšími nežádoucími účinky hlášenými během léčby a do 14 dnů po poslední dávce přípravku LAGEVRIO byly průjem, nevolnost, závratě a bolest hlavy, které byly všechny mírné nebo středně závažné. LAGEVRIO se nedoporučuje během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají účinnou antikoncepci. Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a 4 dny po poslední dávce přípravku LAGEVRIO používat účinnou antikoncepci. Kojení by mělo být během léčby a 4 dny po léčbě přerušeno.

Laboratorní studie na zvířatech prokázaly, že vysoké dávky přípravku LAGEVRIO mohou ovlivnit růst a vývoj plodu.

Z úřední činnosti Ústav zjistil, že 26. 11. 2021 společnosti Merck a Ridgeback Biotherapeutics zveřejnili tiskovou zprávu, ve které upřesnili výsledky hlavní klinické studie. Tato předložená data byla rovněž diskutována dne 30. 11. 2021 Antimicrobial Drugs Advisory Committee, FDA USA. Tyto aktualizované výsledky uvádějí horší klinickou účinnost oproti původně uváděnému relativnímu snížení rizika hospitalizace nebo úmrtí v souvislosti s covid-19 o 52 %, na nově relativní snížení tohoto rizik pouze o 30 %. I když je tento výsledek stále statisticky signifikantní, z pohledu Ústavu jsou stále lékem první volby

monoklonální protilátky (bamlanivimab a etesevimab, kasirivimab a imdevimab nebo regdanvimab), které mají relativní snížení rizika hospitalizace nebo úmrtí v souvislosti s onemocněním covid-19 kolem 70% (zdroj: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.772320/full> a souhrn údajů o přípravku Ronapreve). Diskutovanou otázkou Antimicrobial Drugs Advisory Committee, FDA USA je indikace molnupiraviru u seropozitivních pacientů, u kterých je prokazatelně nižší účinnost, ve vztahu k možnému indikačnímu omezení a vztahu k dokončenému očkování proti covid-19. Aktuálně však nelze pro účely tohoto stanoviska stanovit prakticky realizovatelná doporučení, které by toto zohledňovala.

Jelikož u molnupiraviru nelze vyloučit riziko reprodukční toxicity, není doporučeno podávat molnupiravir těhotným a kojícím ženám a před podáním léčivého přípravku by mělo být doporučeno vyloučení těhotenství. Rovněž nejsou dostatečná data k potvrzení bezpečnosti molnupiraviru u osob do 18 let.

Ústav dále uvedl, že k datu vydání tohoto stanoviska není v ČR registrován žádný léčivý přípravek s léčivou látkou molnupiravir. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) zahájil 25. 10. 2021 rolling-review (průběžné hodnocení) molnupiraviru. EMA rovněž vydala dne 19. 11. 2021 stanovisko k možnému použití molnupiraviru ještě před jeho registrací v souladu s národními postupy pro nouzové použití léčivých přípravků (stanovisko podle článku 5(3) nařízení ES č. 726/2004).

Ústav dále uvedl, že pro léčbu covid-19 v ČR je / jsou:

- dostupný registrovaný léčivý přípravek Veklury (remdesivir), inhibitor polymerázy nukleosidové ribonukleové kyseliny, který prokázal antivirovou aktivitu proti SARS-CoV-2. Schválená indikace Veklury je omezena na léčbu covid-19 u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg) vyžadujících hospitalizaci;
- dostupné léčivé přípravky s obsahem léčivé látky dexamethason (Fortecortin 4 mg tablety, Dexamed 8 mg/ml injekční roztok, Dexamethsone Krka 4 mg tablety), které jsou indikovány k léčbě onemocnění způsobeného koronavirem 2019 (covid-19) u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují suplementární oxygenoterapii;
- registrovaný léčivý přípravek Ronapreve, léčivé látky kasirivimab a imdevimab, je indikován k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují léčebné podání kyslíku a mají zvýšené riziko progresu do těžké formy onemocnění covid-19; k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg;
- registrovaný léčivý přípravek Regkirona, léčivá látka regdanvimab, je indikován k léčbě dospělých s onemocněním způsobeným koronavirem 2019 (covid-19), kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění covid-19;
- rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví k datu vydání tohoto stanoviska umožněno

- použití kombinace léčivých látek kasirivimab a imdevimab (léčivý přípravek REGN-COV2)
 - k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují léčebné podání kyslíku a mají zvýšené riziko progresu do těžké formy onemocnění covid-19,
 - k prevenci onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg (v plném znění dle Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j.: MZDR 3725/2021-21/OLZP);
- použití kombinace léčivých látek bamalnivimab a etesevimab (léčivé přípravky Bamlanivimab a Etesevimab)
 - k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří nevyžadují léčebné podání kyslíku a mají zvýšené riziko progresu do těžké formy onemocnění covid-19 (v plném znění dle Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j.: MZDR 25940/2021-5/OLZP);
- použití léčivého přípravku FABIFLU - FAVIPIRAVIR TABLETS 200 MG s obsahem účinné látky favipiravir ve specifickém léčebném programu
 - pro léčbu pacientů starších 18 let věku s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko závažného průběhu onemocnění covid-19 a/nebo hospitalizace, a to
 - s mírným nebo středně závažným onemocněním covid-19 bez pneumonie nebo s radiologicky prokázanou pneumonií bez závažné hypoxémie, a
 - bez možnosti podání monoklonálních protilátek (např. Bamlanivimab, REGNCOV2);
 - léčba léčivým přípravkem FABIFLU má být zahájena v časně fázi nemoci, tzn. do 7. dne od začátku klinických příznaků a do 5 dnů od data pozitivního testu na SARS-CoV-2.

Indikace neregistrovaného léčivého přípravku LAGEVRIO se ve smyslu závažnosti onemocnění a věku pacientů překrývají s indikací léčivých přípravků Bamlanivimab a Etesevimab, REGN-COV2 (který odpovídá registrovanému léčivému přípravku Ronapreve), registrovanému léčivému přípravku Regkirona a FABIFLU - FAVIPIRAVIR TABLETS 200 MG s tím rozdílem, že léčivé přípravky Bamlanivimab a Etesevimab, REGN-COV2 (Ronapreve) je možné podávat u pacientů od 12 let a léčivý přípravek REGN-COV2 (Ronapreve) je možné podávat i k prevenci onemocnění covid-19.

Ústav nedisponuje žádnými informacemi o možném podání molnupiraviru v kombinaci s výše zmíněnými léčivými přípravky indikovanými k léčbě nebo prevenci onemocněním covid-19.

Dále Ústav uvedl, že neregistrovaný léčivý přípravek Lagevrio obsahuje léčivou látku molnupiravir. Léčivý přípravek Lagevrio je antivirotikum určené k léčbě mírného až středně

těžkého onemocnění covid-19 (vyvolávaného virem SARSCoV-2) u dospělých, kteří jsou ohroženi rozvojem těžkého onemocnění covid-19. Dle komunikace se zástupci spol. Merck Sharp & Dohme s.r.o. bude léčivý přípravek Lagevrio 200 mg tvrdé tobolky dodáván v podobě odpovídající registraci ve Velké Británii, registrační číslo PLGB 53095/0089. Léková forma léčivého přípravku LAVEGRIO je tvrdá tobolka, resp. tvrdá, neprůhledná tobolka v barvě švédské oranže velikosti 0 (přibližně 21,7 mm x 7,6 mm) s MSD firemním logem na víčku a s „82“ na těle vytištěnými bílým inkoustem. Doba použitelnosti činí 18 měsíců. Léčivý přípravek LAVEGRIO je v obalu lahvičky z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem obsahující 40 tobolek.

Dle informace od společnosti Merck Sharp & Dohme s.r.o. bude léčivý přípravek LAVEGRIO dodáván tzv. „UK image“, tedy v balení schváleném v UK ve dvou variantách z obou míst výroby, kterými jsou Haarlem a Whitby (text je shodný, umístění textu se v drobnostech liší). Balení obsahuje prostředek k ověření manipulace s obalem (ATD), není vybaveno jedinečným identifikátorem (UI). Informace pro pacienta v českém jazyce nebude součástí UK balení, ale bude do lékáren dodávána odděleně.

Ohledně posouzení kvality společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. předala Ústavu deklaráci, že „*we consider that Molnupiravir product batches that have been QP released for UK meet the Quality requirements for distribution and use in the European Union in accordance with Article 5(3)*“ s výčtem minoritních odchylek v dokumentaci předložené v rámci registračního řízení léčivého přípravku LAGEVRIO ve Spojeném Království a předloženém CHMP k proceduře dle Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Předložené minoritní odchylky byly Ústavem posouzeny se závěrem, že nemají dopad na poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku a pro posouzení kvality lze vycházet z doporučení EMA. Ústav považuje kvalitu léčivého přípravku za dostatečně doloženou.

Dle informace od společnosti Merck Sharp & Dohme s.r.o. bude doprava léčivého přípravku LAGEVRIO do ČR a distribuce zajištěna následovně:

- balení do sekundárního obalového materiálu proběhne v Haarlem nebo Whitby,
- propuštění na trh EU proběhne vždy v Haarlemu (Nizozemsko), následně bude molnupiravir doručen do skladu regionálního distribučního centra v Budaörs (Maďarsko),
- z regionálního distribučního centra v Budaörs (Maďarsko) bude molnupiravir dodáván do ČR,
- distributorem v ČR bude Merck Sharp & Dohme s.r.o., samotné skladování a distribuce bude zajištěna partnerem PHOENIX lékárenský velkoobchod, s.r.o., na základě smluvního vztahu.

Ústav ve stanovisku Ústavu souhlasí s navrženým zajištěním distribuce.

Ústav uvedl, že distributor Merck Sharp & Dohme s.r.o. je schváleným distributorem na základě rozhodnutí Ústavu. Ústav konstatuje, že distributor je povinen dodržovat ustanovení zákona o léčivech, případně další povinnosti stanovené v rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví. Ústav doporučuje, aby Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí stanovilo povinnost distributora informovat Ústav o uskutečněných dodávkách do zdravotnických

zařízení v intervalu 14 dní na adresu marketreport@sukl.cz, s uvedením data, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl neregistrovaný léčivý přípravek LAGEVRIO dodán.

Pracoviště, která budou předepisovat a používat neregistrovaný léčivý přípravek LAGEVRIO musí mít k dispozici Informace překlad Souhrnu informací o přípravku v české verzi (Příloha 1 stanoviska Ústavu). Ústav navrhuje, aby společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. dodala překlad Příbalová informace: informace pro pacienta v tištěné podobě v české verzi (Příloha 2 stanoviska Ústavu) v odpovídajícím počtu poskytovatelům zdravotních služeb, kam bude tento léčivý přípravek dodáván. Ústav doporučuje zveřejnit tyto dokumenty i na svých internetových stránkách.

Ústav navrhl, aby Ministerstvo zdravotnictví stanovilo

- povinnost předepisujícího lékaře seznámit pacienta s informací, že je mu předepsán neregistrovaný léčivý přípravek,
- povinnost předepisujícího lékaře upozornit léčenou pacientku na neznámá rizika léčivého přípravku při užívání v těhotenství a kojení a před předepsáním vyloučit možné těhotenství,
- povinnost stanovit možnou léčbu až od 18 let s ohledem na neznámá rizika pro použití u dětí,
- že výdej léčivého přípravku LAGEVRIO je vázán na lékařský předpis, a
- že výdej neregistrovaného léčivého přípravku LAGEVRIO je možný pouze s předáním Příbalové informace: informace pro pacienta v tištěné podobě v české verzi pacientovi.

Na závěr Ústav uvedl, že na základě doporučení EMA Ústav navrhuje, aby Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí umožnilo použití neregistrovaného léčivého přípravku LAGEVRIO 200 mg tvrdé tobolky k léčbě mírného až středně těžkého koronavirového onemocnění 2019 (COVID-19) u dospělých s pozitivním diagnostickým testem SARSCOV-2 a kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro rozvoj závažného onemocnění v situaci, kdy není možná nebo dostupná léčba monoklonálními protilátkami (s ohledem na pravděpodobně vyšší účinnost monoklonálních protilátek ve srovnání s molnupiravirem).

Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o neregistrovaný léčivý přípravek, který nemá vzhledem ke způsobu podání (perorální podání) na trhu ČR vhodnou alternativu a jedná se o zajištění neregistrovaného léčivého přípravku pro potenciální prevenci rozvoje závažného zdravotního stavu, Ústav doporučuje povolit distribuci, výdej a použití neregistrovaných léčivých přípravku LAGEVRIO, a při dodržení podmínek výše uvedených s přihlédnutím k přínosu pro vymezenou skupinu vysoce rizikových ambulantních pacientů s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, kteří nemohou být léčeni monoklonálními protilátkami nebo tato léčba pro ně není dostupná. Při zacházení s tímto neregistrovaným léčivým přípravkem je nutné dodržovat ustanovení zákona o léčivech. Toto stanovisko odpovídá aktuálnímu stavu poznání, není však vyloučeno, že se poznatky o léčbě COVID-19 protilátkami mohou změnit. V takovém případě bude Ústav neprodleně informovat Ministerstvo zdravotnictví k přijetí příslušných opatření.

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP uvedla ve stanovisku OS, že perorální antivirotika účinná proti SARS-COV-2 jsou novým nástrojem k omezení následků pandemie covidu-19. Mají různou strukturu a mechanismus účinku. V klinických studiích prokázaly účinnost proti progresi covidu-19 do závažné formy vyžadující hospitalizaci u osob ve zvýšeném riziku závažného průběhu onemocnění, pokud jsou podány v časně fázi nákazy. Antivirotika nejsou náhradou vakcinace proti covidu-19, která je jediným dlouhodobým prostředkem k získání specifické imunity.

Dále Společnost infekčního lékařství ČLS JEP ve stanovisku OS stanovila, že ve vysokém riziku progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace jsou pro účely indikace léčivého přípravku LAGEVRIO pacienti, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk ≥ 65 let,
- index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²,
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²,
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza,
- diabetes mellitus léčený PAD či inzulínem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci:
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména

- primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
- jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
- opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

K léčebnému použití léčivého přípravku LAGEVRIO Společnost infekčního lékařství ČLS JEP uvedla, že by měl být poskytnut pacientům s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace (včetně osob dříve očkovaných proti covidu-19), pokud splňují následující kritéria:

- dospělí od 18 let věku,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 7 dnů od nástupu příznaků covidu-19,
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby),
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá.

Ke způsobu použití léčivého přípravku LAGEVRIO Společnost infekčního lékařství ČLS JEP uvedla následující podmínky:

1. Podání léčivého přípravku LAGEVRIO proti SARS-COV-2 indikuje lékař se specializovanou způsobilostí (praktický lékař, ambulantní specialista, lékař v nemocnici).
2. Léčivý přípravek LAGEVRIO proti SARS-COV-2 je t.č. poskytován v nemocnicích provozujících infuzní místa, a to na základě předložení dokladu 06 (Poukaz na vyšetření/ošetření) vystaveného indikujícím lékařem na základě předchozího klinického vyšetření pacienta. Indikující lékař uvede na dokladu 06 odůvodnění požadavku na poskytnutí léčivého přípravku a tím garantuje výše uvedených splnění indikačních kritérií.
3. Indikující lékař je povinen:
 - a. seznámit se s aktuálním Souhrnem informací o přípravku (zveřejněným např. na <https://koronavirus.mzcr.cz/pro-zdravotníky>) a postupovat v souladu s ním,

- b. informovat pacienta, že mu bude poskytnut neregistrovaný léčivý přípravek, a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby,
 - c. upozornit pacientku na neznámá rizika léčivého přípravku LAGEVRIO při užívání v těhotenství a při kojení a před předepsáním vyloučit možné těhotenství; ženy v plodném věku musí po dobu léčby a 4 dny po poslední dávce přípravku Lagevrio (molnupiravir) používat účinnou antikoncepci.
4. Léčivý přípravek LAGEVRIO se podává v dávce 800mg (tedy čtyři 200mg tablety) každých 12 hodin po dobu 5 dnů, lze užívat s jídlem nebo bez jídla, tablety se polykají celé, nemají se otevírat, drtit ani žvýkat.
 5. Kontraindikací podání léčivého přípravku LAGEVRIO je těhotenství a kojení a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženou v přípravku.
 6. Dávky léčivého přípravku LAGEVRIO není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost. Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.
 7. Osoby, kterým byla podán léčivý přípravek LAGEVRIO proti covidu-19, pokračují v dodržování zásad izolace či karantény dle příslušných předpisů.

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

V souvislosti s aktuálním vývojem výskytu onemocnění covid-19 způsobeného koronavirem SARS-CoV-2 bylo vyhodnoceno jako nezbytné zajištění dostupné léčby pro rizikové pacienty. Ministerstvo pro pacienty v České republice zajistilo jako další možnost léčby, vedle monoklonálních protilátek, dostupnost léčivého přípravku LAGEVRIO, který je podáván perorálně. Léčivý přípravek LAGEVRIO je určen k léčbě pacientů s prokázaným mírným a středně těžkým průběhem covid-19, kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro rozvoj závažného onemocnění a splňují podmínky uvedené ve výroku tohoto opatření.

Ministerstvo stanovilo indikace pro léčebné podání léčivého přípravku LAGEVRIO na základě stanoviska OS za účelem zajištění dostupnosti léčivého přípravku pro pacienty, kteří budou z léčby nejvíce profitovat. Dávkování léčivého přípravku LAGEVRIO stanovilo Ministerstvo na základě aktuálního Souhrnu informací o přípravku (SPC). Ostatní podmínky uvedené ve výroku stanovilo Ministerstvo na základě doporučení uvedených ve stanovisku Ústavu a stanovisku OS a doporučení stanovených Klinickou skupinou jako poradního orgánu Ministerstva, za účelem zajištění bezpečnosti používání léčivého přípravku LAGEVRIO, a to zejména proto, že 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 LAGEVRIO.

S ohledem na omezenou kapacitu dodávek léčivého přípravku LAGEVRIO a za účelem zajištění hrazení ze zdravotního pojištění Ministerstvo stanovilo, že léčivý přípravek bude pacientům poskytován pracovišti poskytovatelů zdravotních služeb s aplikačními centry monoklonálních protilátek, a to na základě dokladu 06 používaného pro vyžádanou péči, který na základě klinického vyšetření vystaví indikující lékař.

Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o zajištění léčivého přípravku pro prevenci závažného zdravotního stavu, Ministerstvo dočasně povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku LAGEVRIO při dodržení podmínek výše uvedených, a to ode dne jeho uveřejnění na úřední desce Ministerstva do dne 31. 8. 2022, což odpovídá době nezbytné pro vyhodnocení klinických zkušeností s použitím léčivého přípravku LAGEVRIO. Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. et Mgr. Adam Vojtěch, MHA

ministr zdravotnictví

podepsáno elektronicky