



Praha 24. srpna 2022

Č. j.: MZDR 41627/2021-7/OLZP



MZDRX01LDTBD

## 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 koronaviru 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 očkovaných proti covidu-19), pokud není možná nebo dostupná léčba jinými antiviroty a za předpokladu, že s ohledem na dominující nové varianty koronaviru SARS-CoV-2 není možné použít monoklonální protilátky, pokud pacient splňuje následující kritéria:

- osoba starší 18 let,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 5 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 (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,
- věk  $\geq 65$  let,
- věk  $\geq 55$  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, kojení a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku.

*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://www.sukl.cz/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-leciveho-4>) 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](http://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).
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](mailto: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](mailto: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 dne 1. 9. 2022 a pozbývá účinnosti dne 30. 11. 2022.**

## Odůvodnění:

Ministerstvo tímto opatřením opětovně dočasně povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku LAGEVRIO, a to z důvodu zajištění dostupnosti antivirotik pro poskytování zdravotní péče pacientům s covid-19 při.

Dne 7. 12. 2021 vydalo Ministerstvo opatření, kterým dočasně povolilo distribuci, výdej a používání léčivého přípravku LAGEVRIO (dále jen „opatření I.“) s účinností do 31. 8. 2022, a to na základě odborného stanoviska Ústavu ze dne 3. 12. 2021, č. j. suk1326859/2021, (dále jen „stanovisko Ústavu I.“) a odborného stanoviska Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP k použití molnupiraviru v léčbě covidu-19 (dále jen „stanovisko OS“).

Dne 7. 6. 2022 obdrželo Ministerstvo doporučení Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP prodloužit platnost opatření I. do 31. 12. 2022.

Dne 14. 7. 2022 bylo zveřejněno mezioborové stanovisko Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, Společnosti všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL), České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) ČLS JEP, České internistické společnosti (ČIS) ČLS JEP a České odborné společnosti klinické farmacie (ČOSKF) ČLS JEP k použití antivirotik v léčbě a prevenci progresu covidu-19 (dále jen „mezioborové stanovisko“).

Dne 1. 8. 2022 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.

Dne 18. 8. 2022 obdrželo Ministerstvo vyžádané odborné stanovisko Ústavu ze dne 17. 8. 2022, č. j. suk1173061/2022 (dále jen „stanovisko Ústavu II.“).

**Ústav ve stanovisku Ústavu I.** mimo jiné uvedl, že 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.

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 I. souhlasil s navrženým zajištěním distribuce.

**Odborné společnosti v mezioborovém stanovisku** uvedly že, antivirotika působící proti SARS-CoV-2 jsou účinným nástrojem k omezení následků pandemie covidu-19. Mají různou strukturu a mechanismus účinku. V klinických studiích prokázaly účinnost také 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.

Mezioborové stanovisko dále uvádí, 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  $\geq 65$  let,
- index tělesné hmotnosti (BMI)  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>,
- věk  $\geq 55$  let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
  - léčená arteriální hypertenze,
  - index tělesné hmotnosti (BMI)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>,
- 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 inzulinem,
- 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 odborné společnosti uvedly, 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 očkovanych proti covidu-19), pokud splňují následující kritéria:

- dospělí od 18 let věku,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 5 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.

Mezioborové stanovisko dále k léčivému přípravku LAGEVRIO uvádí následující:

- podání léčivého přípravku LAGEVRIO indikuje lékař se specializovanou způsobilostí (praktický lékař, ambulantní specialista, lékař v nemocnici); při výběru vhodného antivirotika zohlední účinnost dosaženou v klinických studiích (redukce relativního rizika hospitalizace: molnupiravir 30 %, remdesivir 87 %, nirmatrelvir 89 %), kontraindikace a potenciální lékové interakce,
- indikující lékař je povinen
  - 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; ženy v plodném věku musí po dobu léčby a 4 dny po poslední dávce léčivého přípravku LAGEVRIO používat účinnou antikoncepci
- kontraindikací podání léčivého přípravku LAGEVRIO je těhotenství a kojení a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženou v léčivém přípravku,

- léčivý přípravek LAGEVRIO je poskytován v nemocnicích 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 splnění výše uvedených indikačních kritérií,
- 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,
- dávky léčivého přípravku LAGEVRIO není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost; nejsou známy klinicky významné lékové interakce,
- dokončení úplné 5denní léčebné kúry se po zahájení léčby léčivým přípravkem LAGEVRIO se doporučuje i v případě, že bylo nutné pacienta hospitalizovat kvůli rozvoji závažného nebo kritického průběhu onemocnění covid-19,
- osoby, kterým byla podána antivirotika proti covidu-19, pokračují v dodržování zásad izolace.

**Ústav ve stanovisku Ústavu II.** 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 tablety dodáván v podobě odpovídající registraci ve Velké Británii, registrační číslo PLGB 53095/0089.

Ústav dále uvedl, že k datu vydání stanoviska Ústavu II. 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). Dne 23. 11. 2021 byla předložena žádost o registraci EMA (žádost o registraci v EU není dosud ukončena).

Ústav dále uvedl, že pro léčbu covid-19 v ČR jsou ze skupiny antivirotik registrovány následující léčivé přípravky:

1. dostupný registrovaný léčivý přípravek Veklury (remdesivir), jehož schválenou indikací je léčba dospělých a dospívajících (ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii (kyslík o nízkém nebo vysokém průtoku nebo jinou neinvazivní ventilaci na začátku léčby), a dále dospělých, kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění COVID-19;
2. registrovaný léčivý přípravek Paxlovid (ritonavir/nilmatrevir), jehož schválenou indikací je léčba onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy



onemocnění COVID-19. Paxlovid není v ČR ke dni vydání stanoviska dostupný na trhu.

Ústav dále konstatoval, že v mezioborovém stanovisku je uvedeno, že při výběru vhodného antivirotika se zohlední účinnost dosažená v klinických studiích (redukce relativního rizika hospitalizace: molnupiravir 30%, remdesivir 87 %, nirmatrelvir 89 %). Společně pro všechna tato antivirotika (včetně molnupiraviru) je uvedeno, že by měla být poskytnuta 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 5 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 kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby),
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá.

Další alternativou jsou léčivé přípravky založené na monoklonálních protilátkách (kasirivimab/imdevimab; regdanvimab; bamlanivimab a etesevimab; sotrovimab; tixagevimab/cilgavimab) které jsou rovněž určeny 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. Sotrovimab a tixagevimab/cilgavimab však nejsou uváděny v ČR na trh, u ostatních není znám přínos pro léčbu covid-19 způsobeného novými variantami SARS-CoV-2 (aktuálně v EU dominující Omikron BA.5).

S ohledem na výše uvedené Ústav navrhl zohlednit případné použití molnupiraviru pouze v případech, kdy není léčba jinými antivirotiky (remdesivir, ritonavir/nirmatrelvir) možná nebo dostupná (zejména u ritonaviru/nirmatrelviru toto může být způsobeno četnými lékovými interakcemi) a za předpokladu, že s ohledem na dominující nové varianty SARS-CoV-2 není možné použít monoklonální protilátky.

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

Ústav se v rámci stanoviska Ústavu II. vyjádřil k použití léčivého přípravku LAGEVRIO následovně:

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.

Již dříve z úřední činnosti Ústav zjistil, že 26. 11. 2021 společnosti Merck a Ridgeback Biotherapeutics zveřejnily tiskovou zprávu, ve které upřesnily 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.

U dosavadních dat přetrvává nejistota ohledně poměru přínosů a rizik molnupiraviru pro očkovanou populaci a rovněž není jasný přínos pro jednotlivé subpopulace s jednotlivými rizikovými faktory. Ústavu nebyla předložena kompletní finální zpráva ze studie MOVE-OUT, tato data tedy nebylo možné vyhodnotit.

V metaanalýze Pitre et al, 2022 bylo zahrnuto 41 klinických studií (18568 pacientů). Byla srovnávána účinnost standardní péče nebo placebo ve srovnání s molnupiravirem a nirmetrelvirem/ritonavirem. Antivirotika molnupiravir a nirmetrelvir/ritonavir snižovala riziko

hospitalizace a úmrtí u nezávažného průběhu COVID-19, nirmatrelvir/ritonavir je pravděpodobně účinnější než molnupiravir pro riziko hospitalizace. Většina studií byla provedena na nevakcinovaných osobách a před výskytem varianty Omikron.

Očkovaná populace bude hodnocena v retrospektivní studii PANORAMIC (<https://www.panoramictrial.org/>): Platform Adaptive trial of NOvel antiVIRals for eArly treatMent of covid-19 In the Community, zadavatelem této studie je Oxford University, Velká Británie.

V rámci žádosti byla rovněž předložena preklinická data týkající se účinnosti proti novým variantám SARS-CoV-2:

#### *Molnupiravir inhibits SARS-CoV-2 variants including Omicron in the hamster model*

Jednalo se o model u křečků, kde byl testován molnupiravir na varianty alfa, beta, delta a omikron. Výsledky této studie naznačují, že je molnupiravir efektivní antivirotikum proti všem variantám SARS-CoV-2.

#### *Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants*

Zde se jednalo o identifikaci neutralizační schopnosti monoklonálních protilátek a citlivosti variant SARS-CoV-2 na antivirotika (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir) u izolátů Omikronu BA.2.12.1 a BA.4 a BA.5. Nejvyšší citlivost byla obecně na remdesivir, nicméně u všech antivirotik lze na základě preklinických dat očekávat vyšší účinnost proti novým variantám SARS-CoV-2 ve srovnání se stávajícími monoklonálními protilátkami.

S ohledem na skutečnost, že až ve 3. čtvrtletí 2022 je možné očekávat výstupy z této studie, navrhl Ústav prodloužit stávající povolení výdeje a použití neregistrovaného léčivého přípravku s obsahem léčivé látky molnupiravir pro léčbu covid-19 o nejdéle 3 měsíce, tedy do 30. 11. 2022.

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 molnupiravir u osob do 18 let.

Ústav doporučil, aby Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí stanovilo povinnost distributora léčivého přípravku LAGEVRIO informovat Ústav o uskutečněných dodávkách do zdravotnických zařízení v intervalu 14 dní na adresu [marketreport@sukl.cz](mailto: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. Ústav navrhuje, aby společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. dodala překlad Příbalová informace: informace pro pacienta v tištěné podobě v české verzi v odpovídajícím počtu poskytovatelům zdravotních služeb, kam bude tento léčivý přípravek dodáván. Ústav doporučuje zveřejnit tyto dokumenty i na svých internetových stránkách.

Výdej předmětného léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Ústav navrhuje, 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,
- a že výdej neregistrovaného léčivého přípravku LAGEVRIO je možný pouze s předáním Příbalové informace: informace pro pacienta v tištěné podobě v české verzi pacientovi.

Ústav závěrem navrhl, 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 SARS-COV-2 a kteří mají alespoň jeden rizikový faktor pro rozvoj závažného onemocnění v situaci, kdy není léčba jinými antiviroty (remdesivir, ritonavir/nilmatrelevir) možná nebo dostupná (zejména u ritonaviru/nilmatreleviru toto může být způsobeno četnými lékovými interakcemi) a za předpokladu, že s ohledem na dominující nové varianty SARSCoV-2 není možné použít monoklonální protilátky.

Při zacházení s tímto neregistrovaným léčivým přípravkem je nutné dodržovat ustanovení zákona o léčivech. Stanovisko Ústavu II. 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. S ohledem na nejasný přínos molnupiraviru pro očkovanou populaci a nejasný přínos v jednotlivých podskupinách s rizikovými faktory Ústav navrhuje prodloužit stávající povolení výdeje a použití neregistrovaného léčivého přípravku s obsahem léčivé látky molnupiravir nejdéle na dobu 3 měsíců.

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

V souvislosti s vývojem výskytu onemocnění covid-19 způsobeného koronavirem SARS-CoV-2 bylo vyhodnoceno jako nezbytné zajištění dostupnosti spektra možností léčby pro rizikové pacienty. Ministerstvo pro pacienty v České republice zajistilo jako další možnost léčby, vedle jiných antiviroty a 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, pokud není možná nebo dostupná léčba jinými antiviroty a za předpokladu, že s ohledem na dominující nové varianty koronaviru SARS-CoV-2 není možné použít monoklonální protilátky.

Ministerstvo stanovilo indikace pro léčebné podání léčivého přípravku LAGEVRIO na základě mezioborového stanoviska 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 I., stanovisku Ústavu II. a mezioborovém stanovisku 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.

Za účelem zajištění dostupnosti a hrazení léčivého přípravku LAGEVRIO 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 1. 9. 2022 do dne 30. 11. 2022, což odpovídá době, ve které lze předpokládat výstupy ze studií prováděných s léčivou látkou molnupiravir a rovněž zhodnocení žádosti o centrální registraci. Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.



**prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR**  
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví

## Doložka automatizované konverze do dokumentu v elektronické podobě

Tento dokument, který vznikl převedením vstupu v listinné podobě do podoby elektronické pod pořadovým číslem **537832-000-220824100536**, skládající se z 7 stran, odpovídá obsahu dokumentu, jehož převedením vznikl.

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

Vstup bez viditelného prvku.

Subjekt, který konverzi provedl: **Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341**

Konverze byla provedena dne: **24.08.2022**

---

*Poznámka:*

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



537832-000-220824100536