



Praha 21. prosince 2022

Č. j.: MZDR 41627/2021-12/OLZP



MZDRX01MLR7Y

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 očkovanych proti covidu-19), pokud není vhodná nebo dostupná léčba jinými antivirotyky 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 $0,2 \text{ mg/kg/den}$ 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 ≥ 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, 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. Výdej léčivého přípravku LAGEVRIO je vázán na lékařský předpis.
2. Předepsat léčivý přípravek LAGEVRIO může pouze lékař se specializovanou způsobilostí, který je povinen:
 - seznámit se s aktuálním Souhrnem informací o přípravku LAGEVRIO (zveřejněným např. na <https://www.sukl.cz/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-liciveho-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 – Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.
3. Ženy v plodném věku jsou povinny po dobu léčby a 4 dny po poslední dávce léčivého přípravku LAGEVRIO používat účinnou antikoncepci.
4. Poskytovatel zdravotních služeb oprávněný vydávat léčivé přípravky je povinen zajistit, aby pacientovi byla při výdeji předána Příbalová informace pro pacienta k léčivému přípravku LAGEVRIO v českém jazyce v tištěné podobě.
5. 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 a je povinna informovat Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) o uskutečněných dodávkách nejpozději do 48 hodin na email marketreport@sukl.cz. Součástí hlášení jsou informace o datu uskutečněné dodávky distributorovi, počtu balení a šarži léčivého přípravku LAGEVRIO.

6. Společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. zajistí, aby poskytovatelé zdravotních služeb oprávnění vydávat léčivé přípravky obdrželi v dostatečném počtu Příbalovou informaci pro pacienta k léčivému přípravku LAGEVRIO v českém jazyce v tištěné podobě.

II.

Nabytím účinnosti tohoto opatření se zrušuje opatření Ministerstva ze dne 29. 11. 2022, sp. zn. MZDR 41627/2021-11/OLZP.

III.

Toto opatření **nabývá účinnosti dne 1. 1. 2023 a pozbývá účinnosti dne 31. 5. 2023.**

Odůvodnění:

Ministerstvo tímto opatřením upravuje oblast výdeje léčivého přípravku LAGEVRIO v souvislosti s vydáním opatření obecné povahy, kterým je stanovena úhrada ze zdravotního pojištění tomuto léčivému přípravku při poskytování ambulantní péče formou předepsání na recept.

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 I.“).

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. suk173061/2022 (dále jen „stanovisko Ústavu II.“).

Dne 24. 8. 2022 vydalo Ministerstvo opatření, kterým dočasně povolilo distribuci, výdej a používání léčivého přípravku LAGEVRIO (dále jen „opatření II.“) s účinností do 30. 11. 2022.

Dne 10. 11. 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 14. 11. 2022 obdrželo Ministerstvo od Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP stanovisko k léčbě SARS-CoV-2 za použití léčebného přípravku LAGEVRIO (dále jen „stanovisko OS II.“).

Dne 18. 11. 2022 obdrželo Ministerstvo vyžádané odborné stanovisko Ústavu ze dne 17. 11. 2022, č. j. sukl253255/2022 (dále jen „stanovisko Ústavu III.“).

Dne 29. 11. 2022 vydalo Ministerstvo opatření, kterým dočasně povolilo distribuci, výdej a používání léčivého přípravku LAGEVRIO (dále jen „opatření III.“) s účinností do 31. 5. 2023.

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 ≥ 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 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 tobolky) každých 12 hodin po dobu 5 dnů, lze užívat s jídlem nebo bez jídla, tobolky 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.

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP ve stanovisku OS II. uvedla, že za dobu platnosti opatření I. a opatření II. byl léčivý přípravek LAGEVRIO podán v České republice u více než 90.000 pacientů, když u osob s rizikem progresse infekce covid-19 do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace nahradil monoklonální protilátky neúčinné proti variantě Omicron. Z uvedeného množství a nabytých zkušeností je zřejmé, že:

- v České republice je významná skupina pacientů splňujících indikační kritéria pro podání antivirotik v prevenci progresse covidu-19,
- indikující (zejména praktičtí) lékaři tato kritéria dobře znají, antivirotika pro své pacienty potřebují, naučili se s nimi pracovat a oceňují orální formu bez potřeby parenterálního podání v infuzním místě,
- lékaři i pacienti mají s LP Lagevrio dobré zkušenosti z hlediska malého počtu kontraindikací, prakticky neexistujících lékových interakcí, výborné snášenlivosti s minimem nežádoucích účinků a dobré účinnosti (zejména s pacienty udávaným rychlým ústupem klinických příznaků covidu-19).

Dostupná data z evropské a světové reálné praxe ukazují dobrou účinnost léčivého přípravku LAGEVRIO nejen v podobě snížení počtu hospitalizací (jejichž míra klesá i díky vlastnostem varianty Omicron, promořenosti a vyšší proočkovanosti obyvatelstva), ale také vliv molnupiraviru na lehčí průběh onemocnění a zkrácení jeho příznaků, snížení virové nálože (tedy také infekciozity) a rychlejší uzdravení napříč skupinami obyvatelstva s různou mírou rizika, a to s výjimkou mladší populace mezi 40. a 64. rokem věku¹.

Je tedy zřejmé, že indikační kritéria pro použití antivirotik a charakteristika pacientů s vysokým rizikem progresse v mezioborovém stanovisku a stanovisku OS I. byly dobrým podkladem pro racionální používání léčivého přípravku LAGEVRIO v České republice v průběhu roku 2022.

Společnost infekčního lékařství ČLS JEP ve svém stanovisku dále uvedla, že vždy podporovala dostupnost celého spektra léčivých přípravků proti covidu-19 pro české pacienty a k jejich racionálnímu použití přispěla řadou odborných stanovisek a doporučených postupů. Vítá skutečnost, že jsou v ČR t.č. k dispozici tři účinná antivirotika (nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir a remdesivir), protože tyto přípravky se liší ve svých vlastnostech, kontraindikacích, lékových interakcích, nežádoucích účincích a způsobu podání, takže nejsou volně zaměnitelné. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP je přesvědčena, že každý z těchto léčivých přípravků je důležitý pro určitou skupinu pacientů, a proto je nezbytné, aby i v budoucnu byla zajištěna jejich dostupnost včetně léčivého přípravku

¹ Arbel R et al. Preprint. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2115769/v1>

LAGEVRIO. Stejně tak podporuje přijatou novelu zákona, která umožní u léčiv proti covidu-19 stanovení úhrady, elektronickou preskripci a distribuci cestou veřejných lékáren.

Na základě výše uvedených skutečností, odborných poznatků a vzhledem k trvající potřebě zachování dostupnosti všech účinných antivirotik k zajištění individuálních potřeb pacientů navrhla Společnost infekčního lékařství ČLS JEP Ministerstvu učinit takové kroky, které umožní indikovat i nadále léčivý přípravek LAGEVRIO v léčbě covidu-19 u osob ve vysokém riziku progresu onemocnění a hospitalizace či smrti.

Ústav ve stanovisku Ústavu III. uvedl, že léčivý přípravek LAGEVRIO obsahuje léčivou látku molnupiravir. Léčivý přípravek LAGEVRIO je antivirotikum určené k léčbě mírného až středně těžkého onemocnění covid-19 (vyvolávaného virem SARS-CoV-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 dodáván v podobě odpovídající registraci ve Velké Británii, registrační číslo PLGB 53095/0089.

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). 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. dostupný registrovaný léčivý přípravek PAXLOVID (ritonavir/nilmatelvir), 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.

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 %, nirmatelvir 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. V současné době není dostatek důkazů o klinické účinnosti monoklonálních protilátek v léčbě covid-19 způsobeného aktuálně dominujícími variantami SARS-CoV-2.

S ohledem na výše uvedené Ústav navrhl zohlednit případné použití molnupiraviru pouze v případech, kdy není léčba jinými antiviroty (remdesivir, ritonavir/nilmatrevir) možná nebo dostupná (zejména u ritonaviru/nilmatreviru 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. Tedy obdobně, jako doporučení jiných států EU, např. Belgie nebo jak je uvedeno v doporučení NIH. Pro úplnost Ústav uvedl, že dle aktuálních informací národních agentur je dále použití molnupiraviru umožněno v Rakousku, Německu, Dánsku, Itálii, Portugalsku a Slovensku, naopak velmi omezeně ve Španělsku a Slovinsku, respektive není umožněno ve Francii, Finsku, Chorvatsku, Irsku, Lichtenštejnsku a Nizozemsku.

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

Ústav se v rámci stanoviska Ústavu III. 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 %. 27. října 2022 udělila FDA léčivému přípravku LAGEVRIO oprávnění k nouzovému použití „Emergency Use Authorization“ k léčbě mírného až středně těžkého koronavirového onemocnění 2019 (covid-19) u dospělých s pozitivním diagnostickým testem SARS-COV-2 a kteří v riziku progresu do těžkého covid-19, včetně hospitalizace nebo úmrtí, a pro které nejsou dostupné nebo klinicky vhodné alternativní možnosti léčby covid-19 schválené FDA.

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 nirmatrelvirem/ritonavirem. Antivirotika molnupiravir a nirmatrelvir/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.

Od stanoviska Ústavu II. byla doložena tato data:

PANORAMIC: molnupiravir sice nesnížil již tak nízkou míru hospitalizace/úmrtí mezi rizikovějšími, očkovanými dospělými s covid-19 v komunitě, nicméně vedl k rychlejšímu zotavení a snížení virové nálože a detekce viru (v této randomizované, otevřené studii bylo léčeno 12516 pacientů molnupiravirem).

V preprintu publikace Arbel et al: molnupiravir byl spojen se signifikantním poklesem hospitalizací a úmrtí u pacientů starším 65 let ve srovnání s neléčenými (v této observační studii bylo léčeno 1069 pacientů molnupiravirem).

V publikaci Wong et al: Během vlny subvarianty SARS-CoV-2 omikronu BA.2.2 v Hong Kongu u nehospitalizovaných pacientů s covid-19 bylo včasné zahájení užívání molnupiraviru spojeno se sníženým rizikem úmrtnosti a progresu onemocnění covid-19 (v této observační studii bylo léčeno 1856 pacientů molnupiravirem).

MORE Czech: Neintervenční retrospektivní observační studie, ve které bylo 261 pacientů (průměrný věk: 66,9 let) léčených molnupiravirem v období od 1. 1. 2022 do 30. 4. 2022. U uvedených pacientů bylo 5 hospitalizací (1,9 %). Pro srovnání s touto mírou hospitalizace dodal předkladatel data týkající se míry hospitalizace v souvislosti s covid-19 v daném období (u populace od 18 let byla míra hospitalizace 2,59 %, u populace od 65 let byla míra hospitalizace v ČR 16,69 %). Studie prokázala také dobrý bezpečnostní profil molnupiraviru: bylo reportováno 5 nežádoucích účinků, z toho 3 byly bez souvislosti s molnupiravirem.

Předkladatel dále uvedl, že v České republice bylo doposud molnupiravirem léčeno 94 000 pacientů. Zhruba 40-50 % pacientů není vhodných (vůbec či bez vysazení/úpravy) pro léčbu nirmatrelvirem v kombinaci s ritonavirem.

Ústav dále uvedl, že 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.

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.

Výdej předmětného léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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, s uvedením data, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl neregistrovaný léčivý přípravek LAGEVRIO dodán.

Pracoviště, která budou předepisovat a používat léčivý přípravek LAGEVRIO musí mít k dispozici překlad Souhrnu informací o přípravku v české verzi. Ústav navrhl, 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 doporučil zveřejnit tyto dokumenty i na jeho 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, a
- výdej neregistrovaného léčivého přípravku LAGEVRIO je možný pouze s předáním Příbalové informace: informace pro pacienta v tištěné podobě v české verzi pacientovi.

Závěrem Ústav vyhodnotil, že potenciální přínosy léčivého přípravku LAGEVRIO převažují nad známými a potenciálními riziky. Vzhledem ke skutečnosti, že možnosti léčby covid-19 nemusí být pro pacienty v ČR dostupné nebo klinicky vhodné, nemá léčivý přípravek LAGEVRIO na trhu ČR prozatím vhodnou alternativu. Jedná se o zajištění neregistrovaného léčivého přípravku pro potenciální prevenci rozvoje závažného zdravotního stavu. Ústav dále navrhl, aby Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí umožnilo použití léčivého přípravku LAGEVRIO 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/nilmatrelvir) možná nebo dostupná (zejména u ritonaviru/nilmatrelviru 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 léčivým přípravkem LAGEVRIO je nutné dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

Stanovisko Ústavu III. odpovídá aktuálnímu stavu poznání, není však vyloučeno, že se poznatky o léčbě covid-19 mohou změnit. V takovém případě bude Ústav neprodleně informovat Ministerstvo zdravotnictví k přijetí příslušných opatření.

S ohledem na stále omezený průkaz účinnosti a probíhající registrační řízení EMA Ústav navrhl prodloužit stávající povolení výdeje a použití neregistrovaného léčivého přípravku s obsahem léčivé látky molnupiravir na omezenou dobu.

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 dospělých 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 vhodná nebo dostupná léčba jinými antiviroty a za předpokladu, že s ohledem na dominující nové varianty koronaviru SARS-CoV-2 není

možné použít monoklonální protilátky. O vhodnosti léčby rozhoduje lékař na základě individuálního posouzení zdravotního stavu a ostatní farmakoterapie pacienta.

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., stanovisku Ústavu III., mezioborovém stanovisku a stanovisku OS II. 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 úhrady léčivého přípravku LAGEVRIO ze zdravotního pojištění Ministerstvo vydává opatření obecné povahy, které umožňuje úhradu léčivého přípravku při výdeji na recept v lékárně. V návaznosti na to je upravena oblast výdeje léčivého přípravku LAGEVRIO v tomto opatření.

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. 1. 2023 do dne 31. 5. 2023, což odpovídá době, ve které lze předpokládat další 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 z automatizované konverze dokumentu do elektronické podoby – na žádost

Dokument MZDR 41627/2021-12/OLZP vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **1235430-000-221221171509**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **14**

Vstup neobsahoval viditelný prvek, který nelze plně přenést na výstup.

Konverzi provedl subjekt: **Ministerstvo zdravotnictví**, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **21.12.2022**

Poznámka:

Konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy. Kontrolu doložky lze provést v centrální evidenci doložek na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.



1235430-000-221221171509