



Praha . března 2024

Č. j.: MZDR 41627/2021-20/OLZP



MZDRX01RKOTH

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“) šarže W031111, W031113 a W031114, 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 očkových proti covidu-19), pokud není možná 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:

A. věk \geq 65 let

B. závažná porucha imunity:

- transplantace solidního orgánu,
- příjemci T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR T-lymfocyty) nebo transplantace kostní dřeně (do 2 let od transplantace nebo na trvalé imunosupresivní léčbě),
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- biologická terapie zaměřená na B lymfocyty,
- dlouhodobá terapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (či ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu) nebo léčba dalšími imunosupresivními léky (například azathioprinem, cyklofosfamidem),
- závažné primární imunodeficity (jako jsou vrozené agamaglobulinémie, běžný variabilní imunodeficit, Wiskottův-Aldrichův syndrom), nebo
- pokročilá HIV infekce (absolutní počet CD4+ lymfocytů méně než 200/ μ l),

C. závažné chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci

- progredující plicní fibróza,
- cystická fibróza,
- non-CF bronchiektázie,
- chronická obstrukční plicní choroba III – IV, nebo
- těžké astma (závažnost diagnózy stanovena specialistou),

D. kombinace komorbidit – současně nejméně 3 komorbidity z následujícího výčtu:

- index tělesné hmotnosti (BMI) \geq 35 kg/m²,
- věk \geq 55 let a současně léčená arteriální hypertenze,
- věk \geq 55 let a současně index tělesné hmotnosti (BMI) \geq 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,
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci a léčbě specialisty (neuvedené ve skupině C.),

- plicní hypertenze,
- obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména primární trombofilie D68.5 (rezistence aktivovaného proteinu C, 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, nebo
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání.

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.

Toto opatření nabývá účinnosti dne 1. 4. 2024.

III.

Léčivý přípravek LAGEVRIO lze podle tohoto opatření distribuovat do 31. 7. 2024.

IV.

Léčivý přípravek LAGEVRIO distribuovaný podle tohoto opatření lze vydávat a používat do 31. 8. 2024.

Odůvodnění:

Ministerstvo tímto opatřením stanovuje specifické indikace pro léčebné podání léčivého přípravku LAGEVRIO za účelem zajištění hospodárného využití balení léčivého přípravku, která byla dodána do ČR za účelem přechodného zajištění dostupnosti léčivého přípravku pro pacienty, kterým nemůže být poskytnuta jiná léčba covid-19 z důvodu kontraindikací, a doposud nebyla distribuována, vydána nebo použita, a to po dobu jejich expirace.

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. sukl173061/2022 (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.

Dne 21. 12. 2022 vydalo Ministerstvo opatření, kterým 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 (dále jen „opatření IV.“).

Dne 17. 3. 2023 si Ministerstvo vyžádalo od Ústavu aktualizaci odborného stanoviska s doporučením dalšího postupu Ministerstva ve vztahu k opatření IV.

Dne 21. 3. 2023 obdrželo Ministerstvo vyžádané aktualizované odborné stanovisko Ústavu ze dne 20. 3. 2023, č. j. sukl72549/2023 (dále jen „stanovisko Ústavu IV.“), které bylo dne 16. 5. 2023 doplněno (dále jen „doplnění stanoviska Ústavu IV.“).

Dne 21. 4. 2023 obdrželo Ministerstvo 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 prevenci progresu covidu-19 ze dne 20. 4. 2023 (dále jen „mezioborové stanovisko III.“).

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR připravil analytickou zprávu na základě dat Národního zdravotnického informačního systému *Preventivní účinek antivirotik v ČR proti těžkému průběhu COVID19 v době pandemie COVID19 – varianta omikron* (dále jen „analytická zpráva Preventivní účinek antivirotik v ČR proti těžkému průběhu COVID19 v době pandemie COVID19“).

Dne 26. 5. 2023 vydalo Ministerstvo opatření, kterým stanovilo specifické indikace pro léčebné podání léčivého přípravku LAGEVRIO za účelem zajištění dostupnosti léčivého přípravku pro pacienty, kterým nemůže být poskytnuta jiná léčba covid-19 z důvodu kontraindikací (dále jen „opatření V.“).

Dne 19. 12. 2023 vydalo Ministerstvo opatření, kterým stanovilo specifické indikace pro léčebné podání léčivého přípravku LAGEVRIO za účelem přechodného zajištění dostupnosti léčivého přípravku pro pacienty, kterým nemůže být poskytnuta jiná léčba covid-19 z důvodu kontraindikací (dále jen „opaření VI.“). Opatření VI. bylo vydáváno na přechodnou dobu, a to s ohledem na skutečnost, že léčivý přípravek LAGEVRIO bude dále distribuován, vydáván a používán ve specifickém léčebném programu podle § 49 zákona o léčivech.

Dne 6. 3. 2024 a 12. 3. 2024 obdrželo Ministerstvo informace od společnosti Merck Sharp & Dohme s.r.o. ohledně počtu balení, šarží a expirace nespotřebovaných balení léčivého přípravku LAGEVRIO dodaných do ČR za účelem přechodného zajištění dostupnosti tohoto léčivého přípravku pro pacienty, kterým nemůže být poskytnuta jiná léčba covid-19 z důvodu kontraindikací.

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.

Ústav ve stanovisku Ústavu IV. uvedl, že na jednání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) 20. – 23. 2. 2023 nedošlo k vydání souhlasného stanoviska k registraci léčivého přípravku LAGEVRIO, protože dle CHMP nebyl doložen příznivý poměr přínosů a rizik v zamýšlené indikaci (dle žádosti o registraci je léčivý přípravek LAGEVRIO indikován k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých, kteří nepotřebují doplňkový kyslík a kteří jsou:

- ve věku 65 let a více nebo
- ve věku 18 až 65 let, u kterých je zvýšené riziko progresu do těžkého onemocnění covid-19 a pro které nejsou dostupné nebo klinicky vhodné alternativní možnosti léčby covid-19.)

Na základě dostupných údajů nebylo možné dojít k závěru, že léčivý přípravek LAGEVRIO může snížit riziko hospitalizace nebo úmrtí nebo zkrátit dobu trvání onemocnění nebo dobu do zotavení u dospělých s rizikem závažného onemocnění. Kromě toho nebylo možné identifikovat konkrétní skupinu pacientů v EU, u kterých lze očekávat klinicky významný přínos léčivého přípravku LAGEVRIO.

Žadatel o registraci, společnost Merck Sharp & Dohme B.V, požádal dne 13. 3. 2023 o přehodnocení (reexamination) EMA, z tohoto důvodu budou probíhat další posouzení s očekávaným výstupem přehodnocení 11. 7. 2023.

Společnost Merck Sharp & Dohme s.r.o. se prostřednictvím e-mailu ze dne 1. 3. 2023 vyjádřila, že *„Domníváme se, že CHMP dostatečně nereflektovala data z registrační studie a zejména data z reálné klinické praxe, proto jsme již podali odvolání. Doporučení EMA podle článku 5.3 zůstává v platnosti.“* a předala Ústavu vyjádření „Merck and Ridgeback Provide Update on EU Marketing Authorization Application for LAGEVRIO™ (molnupiravir)“ – příloha 1.

Od stanoviska Ústavu III., nebyla Ústavu předložena žádná další data, stejně tak jako nedošlo ke změnám v oblasti registrovaných léčivých přípravků pro léčbu covid-19 v ČR, ani ke změnám Doporučených postupů diagnostiky a léčby covid 19.

Závěrem Ústav uvedl, že je toho názoru, že na stanovisko EMA ze dne 19. 11. 2021 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) již nelze přihlížet a je nutné zohlednit výstup z jednání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) ze dne 20. – 23. 2. 2023, které uvádí, že pro léčivý přípravek LAGEVRIO nebyl prokázán příznivý poměr přínosů a rizik v zamýšlené indikaci.

Ústav v **doplnění stanoviska Ústavu IV.** uvedl, že v časopise Journal of Antimicrobial Chemotherapy (J Antimicrob Chemother, <https://doi.org/10.1093/jac/dkad132>) byl recentně publikován systematický přehled randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) zahrnující pacienty s covid-19 porovnávající molnupiravir [\pm standardní péče (SoC)] oproti SoC a/nebo placebo. Do systematického přehledu bylo zahrnuto 9 klinických studií. Autoři v závěru uvádějí, že *„V převážně imunizované populaci ambulantních pacientů s covid-19 nemá molnupiravir žádný vliv na mortalitu, pravděpodobně žádný na „hospitalizaci nebo smrt“ a vliv na ústup příznaků je nejistý. Molnupiravir byl během období studie u ambulantních pacientů bezpečný, ačkoli potenciální zvýšení úmrtnosti hospitalizovaných pacientů by vyžadovalo pečlivé sledování v klinickém výzkumu. Naše analýza nepodporuje rutinní použití molnupiraviru k léčbě covid-19 u imunokompetentních jedinců.“*

Odborné společnosti v **mezioborovém stanovisku III.** 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 stále nejvýhodnějším způsobem k získání specifické imunity. Očkování včetně posilujících dávek je třeba i nadále doporučovat zejména seniorům a osobám s oslabenou imunitou či komorbiditami. Odborné společnosti se shodly

na upravených doporučeních, které reagují na současný stav proočkovanosti a promořenosti populace a charakter onemocnění vyvolaného aktuální variantou omikron.

K vysokému riziku progresu (indikačním kritériím) odborné společnosti uvedly, že ve vysokém riziku progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace jsou pro účely indikace antivirotik (tedy i léčivého přípravku LAGEVRIO) proti SARS-CoV-2 pacienti, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií:

A. věk \geq 65 let

B. závažná porucha imunity:

- transplantace solidního orgánu,
- příjemci T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR T-lymfocyty) nebo transplantace kostní dřeně (do 2 let od transplantace nebo na trvající imunosupresivní léčbě),
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- biologická terapie zaměřená na B lymfocyty,
- dlouhodobá terapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (či ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu) nebo léčba dalšími imunosupresivními léky (například azathioprinem, cyklofosfamidem),
- závažné primární imunodeficity (jako jsou vrozené agamaglobulinémie, běžný variabilní imunodeficit, Wiskottův-Aldrichův syndrom),
- pokročilá HIV infekce (absolutní počet CD4+ lymfocytů méně než 200/ μ l).

C. závažné chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci

- progredující plicní fibróza,
- cystická fibróza,
- non-CF bronchiektázie,
- chronická obstrukční plicní choroba III – IV,
- těžké astma (závažnost diagnózy stanovena specialistou).

D. Kombinace komorbidit – současně nejméně 3 komorbidity z následujícího výčtu:

- index tělesné hmotnosti (BMI) \geq 35 kg/m²,
- věk \geq 55 let a současně léčená arteriální hypertenze,
- věk \geq 55 let a současně index tělesné hmotnosti (BMI) \geq 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,

- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci a léčbě specialisty (neuvedené ve skupině C),
- plicní hypertenze,
- obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména primární trombofilie D68.5 (rezistence aktivovaného proteinu C, 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.

K použití antivirotik uvedly odborné společnosti, že antivirotika nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir (léčivý přípravek LAGEVRIO) nebo remdesivir by měla být poskytnuta pacientům s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, pokud splňují současně všechna následující kritéria:

- jsou ve vysokém riziku progresu do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace dle bodu I. (včetně osob dříve očkovaných proti covidu-19),
- dospělí od 18 let věku; v případě remdesiviru také pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg,
- 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.

Ke způsobu použití léčivého přípravku LAGEVRIO uvedly odborné společnosti následující:

1. Léčivý přípravek LAGEVRIO lze použít pouze u pacienta, který nemůže užívat přípravek PAXLOVID z důvodu lékových interakcí či jiné kontraindikace.
2. LAGEVRIO se podává v dávce 800 mg (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.
3. Kontraindikací podání přípravku LAGEVRIO je těhotenství a kojení a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženo v přípravku.
4. Dávky přípravku LAGEVRIO není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost. Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.
5. 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 přípravku LAGEVRIO používat účinnou antikoncepci.

Odborné společnosti ve společných ustanoveních dále uvedly následující:

1. Při výběru vhodného antivirotika se zohlední účinnost dosažená v randomizovaných klinických studiích (redukce relativního rizika hospitalizace: nirmatrelvir 89 %, remdesivir 87 %, molnupiravir 30 %), kontraindikace a potenciální lékové interakce.
2. Léčivý přípravek PAXLOVID a léčivý přípravek LAGEVRIO jsou předepisovány na elektronický recept.
3. Dokončení úplné 5denní léčebné kúry se po zahájení léčby léčivým přípravkem LAGEVRIO či léčivým přípravkem PAXLOVID doporučuje i v případě, že bylo nutné pacienta hospitalizovat kvůli rozvoji závažného nebo kritického průběhu onemocnění covid-19.
4. Osoby, kterým byla podána antivirotika proti covidu-19, pokračují v dodržování zásad izolace.
5. Antivirotikum není účelné předepisovat dříve než za 3 měsíce od předchozího podání, protože pozitivita PCR může přetrvávat řadu týdnů, reinfekce jsou v průběhu 3-6 měsíců od předchozí nákazy vzácné a pokud k nim dojde, průběh bývá mírný. Výjimkou mohou být osoby se závažnou poruchou imunity a někteří pacienti vyžadující hospitalizaci.
6. Osoby po prodělaném covidu-19, které užívali profylakticky antivirotikum, by si měly v odstupu doplnit očkování, pokud ho nemají úplné, a to za 3-6 měsíců po onemocnění.

Analytická zpráva *Preventivní účinek antivirotik v ČR proti těžkému průběhu COVID19 v době pandemie COVID19*, která vychází z dat Národního zdravotnického informačního systému (NZIS), konkrétně záznamu o proběhlé pozitivitě COVID19, hospitalizacích pacientů (včetně záznamu o hospitalizaci na JIP nebo UPV/ECMO) a úmrtí s COVID19 v databázi Informačního systému infekčních nemocí (ISIN), uvádí, že **v přímém srovnání léčivého přípravku LAGEVRIO a léčivého přípravku PAXLOVID nebyly prokázány rozdíly v jejich účinnosti. Zejména významná je prokázána redukce rizika těžkého průběhu onemocnění covid-19 u pacientů s kontraindikacemi pro podání léčivého přípravku PAXLOVID léčených léčivým přípravkem LAGEVRIO.** Toto zjištění je velmi podstatné v kontextu počtu pacientů s kontraindikací léčivého přípravku PAXLOVID v populaci, zejména u rizikové skupiny 65 a více let, u nichž je kontraindikace léčivého přípravku PAXLOVID přítomna u více než 50 %. Z analýzy vyplývá, že v ČR žije 2,08 milionů obyvatel s kontraindikací k léčbě léčivým přípravkem PAXLOVID (19,8 % populace ČR), z toho 1,14 milionu ve věku 65 a více let, kteří představují skupinu nejvíce ohroženou těžkým průběhem covid-19 (53 % z celkové populace obyvatel ve věku 65 a více let).

Ministerstvo obdrželo dne 23. 11. 2023 stanovisko Ústavu, č. j. sukl281492/2023, k návrhu specifického léčebného programu pro léčivý přípravek LAGEVRIO, které je aplikovatelné s ohledem na jeho obsah i pro opatření podle § 8 odst. 6 zákona o léčivech. V části 6. tohoto stanoviska Ústav uvádí následující:

„Přestože pro léčivý přípravek Lagevrio nebyl plně prokázán příznivý poměr přínosů a rizik v zamýšlené indikaci, považuje Ústav SpLP za dostatečně zdůvodněný k léčbě mírného až středně těžkého onemocnění COVID-19 pro vymezenou skupinu vysoce rizikových ambulantních pacientů, 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 SARS-CoV-2 není možné použít monoklonální protilátky.“

Po posouzení odborných podkladů a s přihlédnutím ke všem dosavadním stanoviskům Ústavu 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 antivirotek, 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 splňují některé z rizikových kritérií uvedených ve výroku tohoto opatření, pokud není možná (zejména z důvodu lékových interakcí) 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 při vydání opatření přihlédl zejména k datům o účinnosti léčivého přípravku LAGEVRIO získaným z klinické praxe v ČR v období pandemie covid-19, kdy po vyhodnocení dat o zdravotním stavu léčených pacientů nebyly v přímém srovnání prokázány rozdíly v účinnosti oproti léčivému přípravku PAXLOVID. Na základě doporučení odborných lékařských společností uvedených v mezioborovém stanovisku III. Ministerstvo stanovilo specifické indikace pro léčebné podání léčivého přípravku LAGEVRIO za účelem zajištění dostupnosti léčivého přípravku pro pacienty, kterým nemůže být poskytnuta jiná léčba z důvodu kontraindikací. 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 IV., mezioborovém stanovisku III. a analytické zprávě *Preventivní účinek antivirotek v ČR proti těžkému průběhu COVID19 v době pandemie COVID19* za účelem zajištění bezpečnosti používání léčivého přípravku LAGEVRIO. Vzhledem k omezeným datům týkajícím se účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku LAGEVRIO je lékařům uložena povinnost hlásit Ústavu jakékoliv nežádoucí účinky a spolupracovat při sledování klinických údajů umožňujících vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti tohoto léčivého přípravku.

S ohledem na skutečnost, že dle informací od společnosti Merck Sharp & Dohme s.r.o. nebyla spotřebována všechna balení léčivého přípravku LAGEVRIO již dodaná do ČR za účelem přechodného zajištění dostupnosti léčivého přípravku pro pacienty, kterým nemůže být poskytnuta jiná léčba covid-19 z důvodu kontraindikací, Ministerstvo považuje za účelné zajištění hospodárného využití těchto léčivých přípravků. Z tohoto důvodu dočasně povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku LAGEVRIO (šarže W031111, W031113 a W031114), tak aby balení již dodaná do ČR mohla být využita před datem jejich expirace dne 31. 8. 2024. Ministerstvo povoluje u dotčených šarží distribuci léčivého přípravku LAGEVRIO do 31. 7. 2024 a jeho výdej a použití do 31. 8. 2024. Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné dodržet výše uvedené podmínky a v oblastech neupravených tímto opatřením příslušná ustanovení zákona o léčivech.

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