



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ  
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze dne 30. dubna 2019  
Č. j.: MZDR 15900/2019-6/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S8/2019



MZDRX0161KD9

## OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY

Ministerstvo zdravotnictví České republiky (dále jen „Ministerstvo“) jako příslušný správní orgán podle ustanovení § 11 písm. q) 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“), a v souladu s ustanoveními § 171 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)

**zařazuje** podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivé přípravky na seznam léčivých přípravků, jejichž distribuci do zahraničí mají distributoři povinnost hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. q) zákona o léčivech (dále jen „Seznam“):

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0215342	FLUDARABINE ACCORD 25 MG/ML KONCENTRÁT PRO INJEKČNÍ/INFUZNÍ ROZTOK 25MG/ML INJ/INF CNC SOL 1X2ML	44/ 476/15-C	ACCORD HEALTHCARE POLSKA Sp. z o.o., Varšava, Polsko
0242246	FLUDARABINE ACCORD 25 MG/ML KONCENTRÁT PRO INJEKČNÍ/INFUZNÍ ROZTOK 25MG/ML INJ/INF CNC SOL 1X2ML	44/ 476/15-C	ACCORD HEALTHCARE POLSKA Sp. z o.o., Varšava, Polsko
0001933	FLUDARABINE-TEVA 25 MG/ML 25MG/ML INJ/INF CNC SOL 1X2ML	44/ 333/07-C	Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

(samostatně dále jen „léčivý přípravek FLUDARABINE ACCORD 0215342“, „léčivý přípravek FLUDARABINE ACCORD 0242246“ a „léčivý přípravek FLUDARABINE-TEVA“ nebo společně jako „léčivé přípravky FLUDARABINE“).

## Odůvodnění:

### I.

Odborná veřejnost se obrátila na Ministerstvo s dotazy ohledně potenciální nedostupnosti léčivých přípravků FLUDARABINE.

Dne 5. 4. 2019 Ministerstvo vyzvalo Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“), aby ve smyslu ustanovení § 77c odst. 1 zákona o léčivech vyhodnotil data týkající se léčivých přípravků FLUDARABINE, kterými disponuje a předal je Ministerstvu včetně podkladů a informací, na jejichž základě dospěl ke svým závěrům.

Dne 5. 4. 2019 obdrželo Ministerstvo od Ústavu podání označené jako „Sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *fludarabini phosphas* v lékové formě koncentrát pro injekční/infuzní roztok ve smyslu § 77c zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů“.

Ústav ve svém podání uvádí, že dne 11. 3. 2019 obdržel od společnosti EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Rakousko, hlášení o ukončení dodávek léčivého přípravku FLUDARABIN EBEWE 25MG/ML INJ/INF CNC SOL 1X2ML, kód SÚKL: 0122874, reg. č.: 44/ 441/08-C, držitel rozhodnutí o registraci: EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG, Unterach, Rakousko (dále jen „léčivý přípravek FLUDARABIN EBEWE“)

Dne 4. 4. 2019 obdržel Ústav od společnosti Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika hlášení o přerušení dodávek z výrobních důvodů pro léčivý přípravek FLUDARABINE-TEVA.

Ústav identifikoval, že posledním obchodovaným léčivým přípravkem s obsahem léčivé látky *fludarabini phosphas* v lékové formě koncentrát pro injekční/infuzní roztok je léčivý přípravek FLUDARABINE ACCORD 0215342.

Ústav současně sdělil, že léčivý přípravek FLUDARABIN EBEWE, léčivý přípravek FLUDARABINE ACCORD 0215342 a léčivý přípravek FLUDARABINE-TEVA se dle platných souhrnů údajů o přípravku (dále jen „SPC“) používají v následující terapeutické indikaci:

- Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) B-buněčného typu u dospělých pacientů, kteří mají dostatečnou rezervu kostní dřeně.
- Léčba *fludarabinem* v první linii má být zahájena pouze u dospělých pacientů v pokročilém stadiu nemoci, tj. Rai III/IV (Binet C) nebo Rai I/II (Binet A/B), kteří mají doprovodné příznaky nebo známky progredujícího onemocnění.

Ústav se také zabýval celkovým objemem dodávek léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *fludarabini phosphas* v lékové formě koncentrát pro injekční/infuzní roztok v období prosinec 2018 až únor 2019, které dosáhly 1484 balení, z toho 234 balení bylo dle hlášení DIS-13

vyvezeno. Vývoz do zahraničí tak dle Ústavu v tomto období činil více než 16 % z celkových dodávek léčivých přípravků s obsahem léčivé látky *fludarabini phosphas* v lékové formě koncentrát pro injekční/infuzní roztok do České republiky.

Na závěr sdělení Ústav uvedl, že dle jemu dostupných skutečností došel k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku FLUDARABINE-TEVA a léčivého přípravku FLUDARABINE ACCORD 0215342 dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice, a proto tyto léčivé přípravky naplňují podmínky pro zařazení na Seznam.

Dne 3. 4. 2019 požádalo Ministerstvo držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku FLUDARABINE-TEVA o informaci týkající se aktuální dostupnosti a jejího výhledu u tohoto léčivého přípravku.

Téhož dne obdrželo Ministerstvo odpověď, a to že z důvodu mnohem většího prodeje a problému ze strany výroby lze očekávat další dodávky léčivého přípravku FLUDARABINE-TEVA až ke konci druhého kvartálu roku 2019.

Ministerstvo současně požádalo držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku FLUDARABINE ACCORD 0215342 a léčivého přípravku FLUDARABINE ACCORD 0242246 o informaci týkající se aktuální dostupnosti a jejího výhledu těchto léčivých přípravků.

Dne 9. 4. 2019 obdrželo Ministerstvo odpověď, a to že „[m]omentálně je přípravek *Fludarabine Accord* ve výpadku. Předpokládáme obnovení dodávek do ČR po 30.5.2019.“

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a držiteli rozhodnutí o registraci a uvádí následující:

Dle SPC patří léčivé přípravky FLUDARABINE do farmakoterapeutické skupiny cytostatika, analoga purinu, ATC skupina L01BB05. V této ATC skupině jsou obchodovány ve shodné lékové formě pouze léčivý přípravek FLUDARABIN EBEWE, léčivý přípravek FLUDARABINE ACCORD 0215342 a léčivý přípravek FLUDARABINE-TEVA.

Léčivé přípravky FLUDARABINE jsou indikovány pro léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL) B-buněčného typu u pacientů, kteří mají dostatečnou rezervu kostní dřeně. Léčba *fludarabinem* v první linii má být zahájena pouze u dospělých pacientů v pokročilém stadiu nemoci, tj. Rai III/IV (Binet C) nebo Rai I/II (Binet A/B), kteří mají doprovodné příznaky nebo známky progredujícího onemocnění.

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) B-buněčného typu je nádorové onemocnění charakterizované proliferací a akumulací klonu malých, morfologicky „zrale“ vypadajících B-lymfocytů v kostní dřeni, lymfatických uzlinách, slezině, játrech a příležitostně i v jiných orgánech. B-CLL je nejčastější formou leukémie na západní polokouli, když tvoří asi třetinu ze všech případů akutních a chronických leukémií. Z celého spektra nádorů tvoří tato diagnóza asi 1 %. Incidence choroby se pohybuje mezi 3-5 nemocnými na 100 000 obyvatel. V České republice by se jednalo ročně o 300 – 500 nově diagnostikovaných nemocných. U tohoto onemocnění je 85 – 90 % nemocných starších 50 let. Muži bývají postiženi častěji, poměr mužů k ženám činí 1,5 až 2 : 1.

Nejúčinnějším samostatným lékem v terapii B-CLL u mladších nemocných indikovaných k léčbě (Binet C nebo Binet A, B s nepříznivými prognostickými faktory) se stala v poslední

době purinová analoga. Nejvíce zkušeností a také nejlepší výsledky přinesla u B-CLL terapie *fludarabinem*. U doposud neléčených jsou výsledky monoterapie 5denní cyklem *fludarabinu* velmi dobré – až 80% terapeutických odpovědí (20 – 30 % kompletních remisí). U předléčených (relabujících, refrakterních) nemocných lze dosáhnout o něco více jak 50 % léčebných odpovědí (asi 15 – 20 % kompletních remisí.) V poslední době se testuje kombinovaná terapie *fludarabinem* s *cyklofosfamidem* nebo *mitoxantronem*. Výsledky této léčby jsou lepší než při podání *fludarabinu* samotného. U refrakterních a relabujících nemocných bývá terapie opět individuální.

Z uvedeného vyplývá, že léčivé přípravky FLUDARABINE jsou z hlediska použití v terapeutické praxi **významné** pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivé přípravky **nenahraditelné** a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro pacienty v České republice.

Dle ustanovení § 11 písm. q) zákona o léčivech platí, že „*Ministerstvo zdravotnictví v oblasti humánních léčiv vydává opatření obecné povahy podle § 77c, kterým se stanoví léčivý přípravek, při jehož nedostatku bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a s významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb, a vede seznam takových léčivých přípravků.*“

Dle ustanovení § 77c odst. 1 věty třetí zákona o léčivech platí, že „*Pokud Ústav na základě vyhodnocení uvedených skutečností dojde k závěru, že aktuální zásoba předmětného léčivého přípravku nebo léčivých přípravků již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice a nedostatkem tohoto léčivého přípravku nebo léčivých přípravků, kterým se rozumí nedostatečné pokrytí aktuálních potřeb pacientů v České republice daným léčivým přípravkem nebo léčivými přípravky, bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb, sdělí Ministerstvu zdravotnictví tuto informaci, a to včetně podkladů a informací, na jejichž základě Ústav k tomuto závěru došel.*“

Ministerstvo v souladu s ustanovením § 77c odst. 2 zákona o léčivech vyhodnotilo informace předané Ústavem a rozhodlo podle ustanovení § 11 písm. q) zákona o léčivech tak, že při nedostatku léčivých přípravků FLUDARABINE by mohla být ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jejich významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivých přípravků FLUDARABINE na Seznam podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech. S ohledem na skutečnost, že opatření obecné povahy je vydáváno za účelem ochrany veřejného zdraví, které je ohroženo hrozící nedostatečnou zásobou léčivých přípravků FLUDARABINE, což vyplývá z výše uvedeného, byla v souladu s ustanovením § 173 odst. 1 věty čtvrté před středníkem správního řádu stanovena účinnost opatření obecné povahy na den následující po vyvěšení tohoto opatření.

Na základě výše uvedeného rozhodlo Ministerstvo o zařazení uvedených léčivých přípravků na Seznam podle ustanovení § 11 písm. q) a ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech.

### **Poučení:**

Proti opatření obecné povahy nelze v souladu s ustanovením § 173 odst. 2 správního řádu podat opravný prostředek. Opatření obecné povahy nabývá účinnosti dnem následujícím po dni jeho vyvěšení. Do opatření obecné povahy a jeho odůvodnění může podle ustanovení § 173 odst. 1 in fine správního řádu nahlédnout každý u správního orgánu, který opatření vydal.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. Daniela Rrahmaniová  
vedoucí oddělení léčiv  
a zdravotnických prostředků

Vyvěšeno dne: 30. dubna 2019