



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze dne 8. listopadu 2019
Č. j.: MZDR 43022/2019-4/OLZP
Sp. zn. OLZP: S17/2019



MZDRX0182K7S

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
0027886	GARDASIL INJ SUS ISP 1X0,5ML+2J	EU/1/06/357/007	MSD VACCINS, Lyon, Francie
0210636	GARDASIL 9 INJ SUS ISP 1X0,5ML+2J	EU/1/15/1007/002	MSD VACCINS, Lyon, Francie

(samostatně dále jen „léčivý přípravek GARDASIL“ a „léčivý přípravek GARDASIL 9“ nebo společně jen „léčivé přípravky GARDASIL“)

Odůvodnění:

I.

Dne 1. 10. 2019 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) celkem 2 sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků GARDASIL ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

II.

Ústav ve svém sdělení, založeném do spisu pod č. j. MZDR 43022/2019-2/OLZP uvedl, že dne 17. 7. 2019 obdržel od zástupce držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku GARDASIL 9 – společnosti Merck Sharp & Dohme s.r.o., se sídlem Na Valentince 3336/4, Smíchov, 150 00 Praha 5, IČO: 28462564 (dále jen „zástupce držitele rozhodnutí o registraci“), hlášení o přerušení dodávek z výrobních důvodů s datem platnosti přerušení od 25. 7. 2019. Předpokládané obnovení dodávek léčivého přípravku GARDASIL 9 je stanoveno na měsíc leden 2020.

Ústav dále ve svém sdělení uvedl, že léčivý přípravek GARDASIL 9 je dle platného souhrnu údajů o přípravku indikován k aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním:

- premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce
- genitální bradavice (Condyloma acuminata) způsobené specifickými HPV typy.

Léčivý přípravek GARDASIL 9 je jediným léčivým přípravkem v ATC skupině J07BM03, vakcíny proti papilomaviru; protein lidského papilomaviru typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, který je registrovaný a obchodovaný v České republice.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivého přípravku GARDASIL 9 do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Průměrné dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení (září 2018 – srpen 2019)	Dodávky zahraničním odběratelům (září 2018 – srpen 2019)
0210636	GARDASIL 9 INJ SUS ISP 1X0,5ML+2J	3 394	630 (1,5 %)

Nebývalý nárůst celosvětové poptávky a limitovaná výrobní kapacita mají vliv na plošný nedostatek léčivého přípravku GARDASIL 9.

Dle zástupce držitele rozhodnutí o registraci ze dne 18. 7. 2019 byl stav zásob přibližně 6 800 balení a dle jeho dalšího sdělení ze dne 27. 9. 2019 uvažuje o dovozu cizojazyčné šarže.

Ústav tak došel k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku GARDASIL 9 již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek GARDASIL 9 je nenahraditelný pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny podmínky jeho zařazení na Seznam. Nedostatečným pokrytím potřeb pacientů bude dle Ústavu ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

III.

Ústav ve svém sdělení, založeném do spisu pod č. j. MZDR 43022/2019-1/OLZP uvedl, že dne 23. 9. 2019 obdržel od zástupce držitele rozhodnutí o registraci, hlášení o přerušení dodávek léčivého přípravku GARDASIL z výrobních důvodů s datem platnosti přerušení od 18. 10. 2019. Předpokládané obnovení dodávek léčivého přípravku GARDASIL je očekáváno v prvním čtvrtletí roku 2020.

Ústav dále ve svém sdělení uvedl, že léčivý přípravek GARDASIL je dle platného souhrnu údajů o přípravku očkovací látka k použití od 9 let věku k prevenci:

- premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), premaligních análních lézí, cervikálních karcinomů a análních karcinomů v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papilomaviru (HPV)
- bradavic genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV.

Léčivý přípravek GARDASIL je jediným léčivým přípravkem v ATC skupině J07BM01, vakcíny proti papilomaviru; papilomavirus liský (typ 6, 11, 16, 18), který je registrovaný a obchodovaný v České republice.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivého přípravku GARDASIL do lékáren a zdravotnických zařízení, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Průměrné dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení (září 2018 – srpen 2019)	Dodávky zahraničním odběratelům (září 2018 – srpen 2019)
0027886	GARDASIL INJ SUS ISP 1X0,5ML+2J	4 922	14 104 (19,3 %)

Dle zástupce držitele rozhodnutí o registraci ze dne 26. 9. 2019 byl stav zásob přibližně 8 000 balení.

Ústav tak došel k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku GARDASIL již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek GARDASIL je nenahraditelný pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny podmínky jeho zařazení na Seznam. Nedostatečným pokrytím potřeb pacientů bude dle Ústavu ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

IV.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Léčivý přípravek GARDASIL patří do farmakoterapeutické skupiny virová vakcína, ATC kód: J07BM01. Léčivý přípravek GARDASIL je očkovací látka k použití od věku 9 let k prevenci:

- premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), premaligních análních lézí, cervikálních karcinomů a análních karcinomů v příčinné souvislosti s jistými onkogenními typy lidského papilomaviru (HPV)
- bradavic genitálu (condyloma acuminata) v příčinné souvislosti se specifickými typy HPV.

Jedná se o rekombinantní vakcínu proti papilomavirové infekci obsahující vysoce čištěné kapsidové proteiny lidských papilomavirů typu 6, 11, 16 a 18, vyrobené metodou genetického inženýrství vložením příslušného genu do *Saccharomyces cerevisiae*, adsorbované na komplexní zásaditý fosforečnan a síran hlinitý. Ochranný účinek dosahuje maxima měsíc po ukončení vakcinace, poté pozvolna klesá a od 60. měsíce od ukončení vakcinace se stabilizuje a je dlouhodobý.

Léčivý přípravek GARDASIL 9 patří do farmakoterapeutické skupiny vakcíny, vakcíny proti papilomaviru, ATC kód: J07BM03. Léčivý přípravek GARDASIL 9 je indikován k aktivní imunizaci jedinců ve věku od 9 let proti následujícím HPV onemocněním:

- premaligní léze a cervikální, vulvální, vaginální a anální karcinomy způsobené HPV typy obsaženými v očkovací látce
- genitální bradavice (*Condyloma acuminata*) způsobené specifickými HPV typy.

Jedná se o rekombinantní vakcínu proti papilomavirové infekci obsahující vysoce čištěné kapsidové proteiny lidských papilomavirů typu 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 a 58, vyrobené metodou genetického inženýrství vložením příslušného genu do *Saccharomyces cerevisiae*, adsorbované na komplexní zásaditý fosforečnan a síran hlinitý. Ochranný účinek dosahuje maxima měsíc po ukončení vakcinace, poté pozvolna klesá a od 60. měsíce od ukončení vakcinace se stabilizuje a je dlouhodobý.

V.

Ministerstvo dále uvádí následující:

Lidské papilomaviry, kterých je v současnosti známo více než 200 typů, představují nejčastěji sexuálně přenášené virové infekční agens v populaci. Papilomaviry se dělí do pěti rodů a ubikvitně infikují stratifikované epitel, sliznice a kůže, u obou pohlaví. Ve většině případů je infekce přechodná a bezpříznaková. Kauzální role HPV u onemocnění urogenitálního traktu je prokázána pro HPV z rodu alfa. Nízkorizikové slizniční typy HPV (low risk HPV, LR-HPV) způsobují vznik benigních kondylomat v anogenitální lokalizaci u mužů a žen, ale stejné typy jsou také původcem papilomů v oblasti laryngu a vyvolávají úporné onemocnění – rekurentní laryngeální papilomatózu u dětí i dospělých. Vysokorizikové typy HPV (high risk HPV, HR-HPV) při perzistentní infekci mají schopnost navodit transformaci buněk. Tyto typy jsou etiologickým faktorem vzniku četných prekanceróz a nádorů anogenitální oblasti u mužů i žen, především karcinomu děložního hrdla (dále jen „KDH“), ale také vulvy, pochvy, konečníku a penisu. HR-HPV se podílejí na vzniku části karcinomů v oblasti hlavy a krku, kde se jedná zejména o nádory orofaryngu, konkrétně karcinomy tonsil a báze jazyka. Odhady z roku 2012 uvádí, že zhruba 30 % z 2,2 milionů v tomto roce nově diagnostikovaných lidských malignit spojených s infekčními agens je kauzálně spojeno právě s HPV.

Papilomaviry jsou v populaci velice rozšířené, v současné době jsou genitální typy nejčastěji sexuálně přenosným virovým agens. V průběhu života se s HPV infekcí setká až 80 % sexuálně aktivních žen a mužů, přičemž k primoinfekci dojde velice záhy po zahájení sexuálního života. Protože jsou HPV neobalené stabilní viry, které odolávají obecně používaným dezinfekčním prostředkům, nelze vyloučit kromě sexuálního i další, méně časté způsoby přenosu, jako je příkladně přenos z matky na dítě, nosokomiální infekce nebo nepenetrativní sexuální praktiky. HPV infekce u žen s normálním cytologickým nálezem závisí na věku, vrcholu dosahuje ve věkové skupině kolem 25. roku věku a poté klesá. Do jednoho roku po zahájení pohlavního života je u dívek v České republice prevalence HPV 25 %, ve věkové kohortě žen do 25 let je již prevalence HR-HPV 37 % a pak rychle klesá s věkem na 9 % u žen starších 61 let. U mužů je prevalence HPV infekcí vyšší než u žen a není závislá na věku.

Ochranu před infekcí různými patogeny představuje preventivní očkování, ideálně před prvním kontaktem s příslušným infekčním agens. V případě papilomavirů jsou v České republice registrovány a obchodovány tři profylaktické HPV vakcíny. Dvě z nich, bivalentní (CERVARIX) a kvadrivalentní (GARDASIL), byly povoleny pro klinické použití v Evropě v roce 2006/2007 a třetí, nonavalentní (GARDASIL 9), v roce 2015. Tyto jsou založeny na tzv. viru-podobných částicích (virus-like particles, VLP), které spontánně vznikají při expresi kapsidového proteinu L1 v rekombinantních systémech. Všechny tři obsahují antigeny HR typů HPV16 a HPV18, které jsou zodpovědné za více než 70 % případů KDH a rovněž značný podíl nádorů v anogenitální oblasti člověka. Typ HPV16 je spojen s většinou nádorů virové etiologie v oblasti hlavy a krku, jejichž incidence je v Evropě pětikrát vyšší u mužů než u žen. Kvadrivalentní a nonavalentní vakcíny obsahují kromě výše uvedených antigenů ještě antigeny dvou nízkorizikových typů – HPV6 a HPV11. Klinickým projevem infekce těmito typy je více než 90 % genitálních bradavic a prakticky všechny případy rekurentní laryngeální papilomatózy. Nonavalentní vakcína je navíc doplněna o antigeny dalších pěti vysoko rizikových typů HPV, jmenovitě HPV31, 33, 45, 52 a 58. Typy HPV, proti kterým je nonavalentní vakcína zaměřena, vyvolávají celkem více než 90 % případů KDH, 75 – 85 % případů cervikálních prekancerózních lézí (cervikální intraepiteliální neoplázie, CIN2/3) a 50 – 60 % případů lehkých lézí (CIN1). Pokud bychom v rámci národního očkovacího programu v České republice očkovali dívky i chlapce nonavalentní vakcínou, zabránili bychom každý rok 1 034 z 1 420 případů KDH, vulválních a análních karcinomů a 399 z 613 případů orofaryngeálních karcinomů. Všechny vakcíny jsou preventivní, nebylo prokázáno, že by byly schopny eliminovat infekci nebo měly léčebný efekt. Klinické studie ukázaly, že neúčinnější ve smyslu prevence infekce a rozvoje lézí spojených s vakcinačními typy HPV je očkování žen a mužů, kteří se s infekcí HPV dosud nesešli. Novinkou v aplikaci vakcín je možnost použití pouze dvoudávkového schématu vakcinace u dívek do 14 let věku pro bivalentní a nonavalentní vakcínu, případně do 13 let věku při aplikaci kvadrivalentní vakcíny. V této věkové kategorii byla studiemi potvrzena dostatečná protilátková i buněčná imunitní odpověď po dvou dávkách. Od roku 2016 bylo schváleno rozšíření indikace bivalentní vakcíny také pro chlapce/muže od 9 let věku a na prevenci análních premaligních lézí a análního karcinomu u obou pohlaví.

S ohledem na informace poskytnuté Ústavem týkající se důvodů přerušení dodávek léčivého přípravku GARDASIL (nárůst celosvětové poptávky a limitovaná výrobní kapacita) a léčivého přípravku GARDASIL 9 (výrobní důvody), datu předpokládaného obnovení dodávek předmětných léčivých přípravků (1Q/2020) a současně údaji Ústavu dokazujícími, že léčivé přípravky GARDASIL byly předmětem vývozu či distribuci do zahraničí, zařazení léčivých přípravků GARDASIL na Seznam představuje nezbytné opatření pro zajištění dostupnosti těchto léčivých přípravků. Vzhledem k možnosti dovozu cizojazyčných balení přípravků je toto opatření zároveň nezbytné pro jejich zabezpečení pro potřeby českého trhu.

V.

Léčivé přípravky GARDASIL jsou z hlediska použití v terapeutické praxi **významné** pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivé přípravky **nenahraditelné zejména u dívek/žen resp. chlapců/mužů, u kterých již bylo zahájeno očkování**, a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů 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 GARDASIL bude 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 GARDASIL 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 GARDASIL, 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: 8. listopadu 2019