



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ

Praha 19. března 2020
Č. j.: MZDR 6415/2020-7/OLZP
Sp. zn. OLZP: S5/2020



MZDRX019I78X

OPATŘENÍ OBEČNÉ 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“)

I)

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 Doplňk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0214421	ALVESCO 160 INHALER 160MCG/DÁV INH SOL PSS 60DÁV	14/ 003/05-C	AstraZeneca AB, Södertälje, Švédsko
0224687	ALVESCO 160 INHALER 160MCG/DÁV INH SOL PSS 60DÁV	14/ 003/05-C	AstraZeneca AB, Södertälje, Švédsko

(dále jen „léčivé přípravky ALVESCO“),

II)

zařazuje podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivé přípravky na Seznam:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0028064	GONAL-F 300 IU/0,5 ML (22 MIKROGRAMŮ/0,5 ML)	EU/1/95/001/033	Merck Europe B.V., Amsterdam,

	300IU/0,5ML INJ SOL PEP 1X0,5ML+8J		Nizozemsko
0028065	GONAL-F 450 IU/0,75 ML (33 MIKROGRAMŮ/0,75 ML) 450IU/0,75ML INJ SOL PEP 1X0,75ML+12J	EU/1/95/001/034	Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko
0025527	GONAL-F 75 IU (5,5 MIKROGRAMŮ) 75IU(5,5MCG) INJ PSO LQF 1+1X1ML ISP	EU/1/95/001/025	Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko
0028066	GONAL-F 900 IU/1,5 ML (66 MIKROGRAMŮ/1,5 ML) 900IU/1,5ML INJ SOL PEP 1X1,5ML+20J	EU/1/95/001/035	Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko

(dále jen „léčivé přípravky GONAL-F“),

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0210004	BEMFOLA 150IU/0,25ML INJ SOL 1X0,25ML+1J	EU/1/13/909/002	Gedeon Richter Plc., Budapešť, Maďarsko
0210005	BEMFOLA 225IU/0,375ML INJ SOL 1X0,375ML+1J	EU/1/13/909/003	Gedeon Richter Plc., Budapešť, Maďarsko
0210006	BEMFOLA 300IU/0,5ML INJ SOL 1X0,50ML+1J	EU/1/13/909/004	Gedeon Richter Plc., Budapešť, Maďarsko
0210003	BEMFOLA 75IU/0,125ML INJ SOL 1X0,125ML+1J	EU/1/13/909/001	Gedeon Richter Plc., Budapešť, Maďarsko

(dále jen „léčivé přípravky BEMFOLA“),

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0194536	OVALEAP 900IU/1,5ML INJ SOL 1X1,5ML+20J	EU/1/13/871/003	Theramex Ireland Limited, Dublin, Irsko
0194535	OVALEAP 450IU/0,75ML INJ SOL 1X0,75ML+10J	EU/1/13/871/002	Theramex Ireland Limited, Dublin, Irsko

(dále jen „léčivé přípravky OVALEAP“),

III)

zařazuje podle ustanovení § 77c odst. 2 zákona o léčivech následující léčivý přípravek na Seznam:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplněk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0027616	OVITRELLE 250MCG/0,5ML INJ SOL ISP 1X0,5ML	EU/1/00/165/007	Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemsko

(dále jen „léčivý přípravek OVITRELLE“).

Odůvodnění:

I.

Dne 5. 2. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků ALVESCO ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech.

Dne 10. 2. 2020 obdrželo Ministerstvo od Ústavu sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků GONAL-F, léčivých přípravky BEMFOLA a léčivých přípravků OVALEAP ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech ze dne 7. 2. 2020.

Dne 10. 2. 2020 obdrželo Ministerstvo od Ústavu sdělení k ohrožení dostupnosti léčivého přípravku CETROTIDE ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech ze dne 7. 2. 2020.

Dne 10. 2. 2020 obdrželo Ministerstvo od Ústavu sdělení k ohrožení dostupnosti léčivého přípravku OVITRELLE ve smyslu ustanovení § 77c zákona o léčivech ze dne 7. 2. 2020.

II.

Léčivé přípravky ALVESCO

Ústav ve svém sdělení ze dne 5. 2. 2020, č. j. suk132017/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 6415/2020-1/OLZP, uvedl, že obdržel několik podnětů lékárníků a pacientů ohledně nedostupnosti léčivých přípravků ALVESCO.

Léčivé přípravky ALVESCO jsou dle platného souhrnu údajů o přípravku indikovány ke kontrole perzistentního astmatu u dospělých a dospívajících (12 let a starších).

Jedná se o jediné léčivé přípravky s léčivou látkou *ciclesonidum* (ATC skupina R03BA08), které jsou registrované a obchodované v České republice.

V souvislosti s plánovaným převodem registrace léčivých přípravků ALVESCO došlo od 1. 10. 2019 k opuštění dodávek v režimu Direct to Pharmacy, kdy držitel rozhodnutí o registraci, společnost AstraZeneca AB, Södertälje, dodával tento léčivý přípravek prostřednictvím distributora AstraZeneca Czech Republic s.r.o., se sídlem U Trezorky 921/2, Jinonice, 158 00 Praha 5, IČO: 63984482, do lékáren.

Ústav dále sdělil Ministerstvu informaci a předal podklady o dodávkách léčivých přípravků ALVESCO do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb, včetně dat o distribuci do zahraničí, a to za období od ledna 2019 do prosince 2019. V tomto období bylo dodáno celkem 151.580 balení a zahraničním odběratelům bylo dodáno 11.511 balení. Distribuce do zahraničí tak v tomto období činila přes 7 % z celkových dodávek léčivých přípravků ALVESCO do České republiky. V období říjen 2019 až prosinec 2019 však distribuce do zahraničí představovala již takřka 26 %.

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků ALVESCO již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky ALVESCO jsou nenahraditelné pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny podmínky jejich 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.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Ministerstvo bere za svá data o dodávkách do zdravotnických zařízení a o dodávkách zahraničním odběratelům předaná Ústavem.

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky ALVESCO do farmakoterapeutické skupiny jiná inhalační léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, glukokortikoidy, ATC kód: R03BA08. Léčivé přípravky ALVESCO jsou uváděny na trh v lékové formě roztoku k inhalaci v tlakovém obalu.

Léčivé přípravky ALVESCO obsahují léčivou látku *ciclesonidum* a jsou dle souhrnu údajů o přípravku indikovány ke kontrole perzistentního astmatu u dospělých a dospívajících (12 let a starších).

Astma bronchiale je chronické celoživotní onemocnění dýchacích cest. Celosvětová prevalence astmatu se pohybuje v rozmezí 1 – 18 % populace, odhaduje se, že astmatem trpí 300 milionů obyvatel naší planety. Exacerbace astmatu je definována jako epizoda progresivního zhoršení dušnosti, kašle, pískotů či tíže na hrudníku nebo kombinace některých těchto příznaků a častou je též dechová tíseň.

Inhalační kortikosteroidy jsou v současné době nejúčinnějšími kontrolujícími antiastmatiky a představují základní pilíř paušální léčby astma bronchiale. Jsou první volbou pro pacienty všech věkových kategorií s perzistujícím astmatem všech stupňů závažnosti. Bezpečnostní profil vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů je zřetelně lepší než u kortikosteroidů perorálních (jejich místní nežádoucí účinky zahrnují orofaryngeální kandidózu, dysfonii a příležitostně kašel z iritace horních cest dýchacích).

Ciclesonidum je nehalogenovaný vysoce lipofilní glukokortikoid se silným protizánětlivým a antialergickým účinkem. Po inhalaci se vstřebává 18 % dávky a biotransformuje se v plicích na účinný metabolit, který se dále biotransformuje v játrech oxidázou CYP3A4 na neúčinné metabolity. Vylučuje se ve formě metabolitů převážně žlučí (67 %) a částečně též močí. Protizánětlivý účinek nastupuje během 24 hodin po zahájení aplikace, maxima dosahuje obvykle od 8. do 14. dne (u některých pacientů později). *Ciclesonidum* je prvním

představitelem třetí generace inhalačních kortikosteroidů (IKS). Jedná se o syntetický nehalogenovaný IKS, který je aktivován deesterifikací působením esteráz, jejichž koncentrace je nejvyšší právě v dýchacích cestách pacientů s astmatem, za vzniku aktivního metabolitu. Aktivace *ciclesonidum* v plicích umožňuje zacílit jeho žádoucí farmakologické účinky na průduškový strom a minimalizovat nežádoucí orofaryngeální a systémové účinky. *Ciclesonidum* má proto nejlepší bezpečnostní profil a jeho farmakologický profil navíc umožňuje podávání v jedné denní dávce.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky ALVESCO významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou nenahraditelné, a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů v České republice.

IV.

Léčivé přípravky GONAL-F, léčivé přípravky BEMFOLA, léčivé přípravky OVALEAP

Ústav ve svém sdělení ze dne 7. 2. 2020, č. j. sukl35174/2020, doručeném Ministerstvu dne 10. 2. 2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 6415/2020-2/OLZP, uvedl, že obdržel od zástupce držitele rozhodnutí o registraci, společnosti Merck spol. s r.o., se sídlem Na hřebenech II 1718/10, Nusle, 140 00 Praha 4, IČO: 18626971 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci Merck“), podnět ohledně předpokládané nedostupnosti léčivých přípravků GONAL-F.

Ústav sdělil, že léčivé přípravky GONAL-F jsou dle aktuálního souhrnu údajů o přípravku registrovány v následujících indikacích:

Dospělé ženy

- Anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu *klomifen citrátem*.
- Stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. in vitro fertilizaci (IVF), intra-fallopický přenos gamet a intra-fallopický přenos zygot.
- Spolu s luteinizačním hormonem (LH) je GONAL-F doporučován ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH. V klinických studiích byly tyto pacientky definovány endogenními sérovými hladinami LH < 1,2 IU/l.

Dospělí muži

- Léčivé přípravky GONAL-F jsou indikovány spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

Ústav dále Ministerstvu sdělil, že v ATC skupině G03GA05 (pohlavní hormony a modulátory genitálního systému; *folitropin alfa*), jsou registrované a obchodované léčivé přípravky BEMFOLA a léčivé přípravky OVALEAP. Léčivé přípravky GONAL-F jsou nahraditelné vzhledem ke svým léčebným vlastnostem léčivými přípravky BEMFOLA a léčivými přípravky OVALEAP.

Ústav dále předložil Ministerstvu informace o dodávkách léčivých přípravků GONAL-F, léčivých přípravků BEMFOLA a léčivých přípravků OVALEAP do lékáren a zdravotnických

zařízení v České republice, včetně informace o objemu distribuce do zahraničí, a to za období od ledna 2019 do prosince 2019.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Dodávky zahraničním odběratelům
0028064	GONAL-F 300 IU/0,5 ML (22 MIKROGRAMŮ/0,5 ML) 300IU/0,5ML INJ SOL PEP 1X0,5ML+8J	1.387	0 (0 %)
0028065	GONAL-F 450 IU/0,75 ML (33 MIKROGRAMŮ/0,75 ML) 450IU/0,75ML INJ SOL PEP 1X0,75ML+12J	8.954	1.803 (17 %)
0025527	GONAL-F 75 IU (5,5 MIKROGRAMŮ) 75IU(5,5MCG) INJ PSO LQF 1+1X1ML ISP	273	0 (0 %)
0028066	GONAL-F 900 IU/1,5 ML (66 MIKROGRAMŮ/1,5 ML) 900IU/1,5ML INJ SOL PEP 1X1,5ML+20J	18.424	2.944 (14 %)
0210004	BEMFOLA 150IU/0,25ML INJ SOL 1X0,25ML+1J	13.057	7.249 (36 %)
0210005	BEMFOLA 225IU/0,375ML INJ SOL 1X0,375ML+1J	21.532	7.459 (26 %)
0210006	BEMFOLA 300IU/0,5ML INJ SOL 1X0,50ML+1J	9.697	4.231 (30 %)
0210003	BEMFOLA 75IU/0,125ML INJ SOL 1X0,125ML+1J	1.985	0 (0 %)
0194536	OVALEAP 900IU/1,5ML INJ SOL 1X1,5ML+20J	121	0 (0 %)
0194535	OVALEAP 450IU/0,75ML INJ SOL 1X0,75ML+10J	157	0 (0 %)

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků GONAL-F, léčivých přípravků BEMFOLA a léčivých přípravků OVALEAP již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky GONAL-F, léčivé přípravky BEMFOLA a léčivé přípravky OVALEAP jsou nenahraditelné pro poskytování zdravotních služeb a jsou splněny

podmínky jejich 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.

V.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Ministerstvo bere za svá data o dodávkách do zdravotnických zařízení a o dodávkách zahraničním odběratelům předaná Ústavem.

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky GONAL-F, léčivé přípravky BEMFOLA a léčivé přípravky OVALEAP do farmakoterapeutické skupiny pohlavní hormony a modulátory genitálního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA05. Léčivé přípravky GONAL-F, léčivé přípravky BEMFOLA a léčivé přípravky OVALEAP jsou uváděny na trh v lékové formě injekčního roztoku.

Léčivé přípravky GONAL-F, léčivé přípravky BEMFOLA a léčivé přípravky OVALEAP obsahují léčivou látku *folitropinum alfa*. Jedná se o rekombinantní lidský folikuly stimulující hormon (r-hFSH) vyráběný technologií rekombinování DNA z ovariálních buněk křečička čínského. Společně s luteinizačním hormonem je nezbytný pro růst a dozrávání zárodečných buněk.

Léčivé přípravky GONAL-F, léčivé přípravky BEMFOLA a léčivé přípravky OVALEAP jsou dle souhrnu údajů o přípravku indikovány k léčbě:

U dospělých žen:

- anovulace (včetně syndromu polycystických ovarií) u žen, které neodpovídaly na léčbu klomifen-citrátem,
- stimulace tvorby vícečetných folikulů u žen podstupujících superovulaci za účelem asistované reprodukce (ART), např. in vitro fertilizaci (IVF), intra-falopický přenos gamet a intra-falopický přenos zygot (ZIFT),
- spolu s luteinizačním hormonem (LH) jsou tyto léčivé přípravky doporučovány ke stimulaci rozvoje folikulů u žen s vážnou nedostatečností LH a FSH. V klinických studiích byly tyto pacientky definovány endogenními sérovými hladinami LH < 1,2 IU/l.

U dospělých mužů:

- *folitropinum alfa* je indikován spolu s lidským choriovým gonadotropinem (hCG) ke stimulaci spermatogeneze u mužů s kongenitálním či získaným hypogonadotropním hypogonadismem.

U dospělých žen je stimulace vaječnicků používána jak při konzervativní léčbě poruch plodnosti, kdy je očekávána ovulace z folikulů stimulovaného vaječnicku a oplození spermii proniklými do vejcovodů při koitu, tak i při umělé inseminaci, a zejména při aplikaci metod asistované reprodukce, kdy je oplozováno vajíčko mimo mateřský organizmus. Každá metoda léčby předpokládá jinou intenzitu stimulace podle potřebného počtu získaných

oocytů, kdy u metod s oplozením in vivo je žádoucí ovulace jednoho oocytu, u metod s mimotělním oplozením je očekáván zisk většího počtu oocytů.

Syndrom polycystických ovaríí představuje při indukci ovulace problém, protože bez farmakologické podpory často k ovulaci nedochází a při stimulaci dojde velmi snadno k hyperstimulaci. V tomto případě je proto třeba dávkovat gonadotropiny velmi opatrně.

Při ovariální stimulaci hraje mimořádně důležitou roli způsob aplikace gonadotropinů. Samozřejmým požadavkem je v současné době aplikace subkutánní, kterou provádí pacientka sama. Uživatelsky příjemná a spolehlivá aplikace snižuje psychickou tenzi u pacientek a významně redukuje množství omylů, které mohou vést jak k nedostatečné, nerovnoměrné, tak i k nadměrné stimulaci.

Po subkutánním podání je absolutní biologická dostupnost asi 70%. Po opakovaném podání se *folitropinum alfa* trojnásobně akumuluje a dosahuje rovnovážného stavu během 3 – 4 dní. U žen s potlačenou endogenní sekrecí gonadotropinu se ukázalo, že *folitropinum alfa* efektivně stimuluje tvorbu folikulů a steroidogenezi navzdory neměřitelným hladinám LH.

Hypogonadismus se u mužů manifestuje poruchou funkce pohlavních žláz, varlat, vedoucí k nedostatečné tvorbě pohlavních hormonů a k neplodnosti. Důsledky tohoto procesu se projevují v produkci testosteronu a (nebo) spermatu. Léčba choriovým gonadotropinem (hCG) v kombinaci s *folitropinum α* či *folitropinum β* je jediným způsobem pro navození spermatogeneze.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou vzájemně nahraditelné léčivé přípravky GONAL-F, léčivé přípravky BEMFOLA a léčivé přípravky OVALEAP významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou nenahraditelné a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů v České republice.

VI.

Léčivý přípravek CETROTIDE

Ústav ve svém sdělení ze dne 7. 2. 2020, č. j. sukl35171/2020, doručeném Ministerstvu dne 10. 2. 2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 6415/2020-3/OLZP, uvedl, že dne 14. 11. 2019 obdržel podnět zástupce držitele rozhodnutí o registraci Merck ohledně předpokládané nedostupnosti léčivého přípravku CETROTIDE.

Léčivý přípravek CETROTIDE je dle platného souhrnu údajů o přípravku indikován k prevenci předčasné ovulace u pacientek podstupujících kontrolovanou ovariální stimulaci, následovanou odběrem oocytů a technikami asistované reprodukce. V klinických studiích byl přípravek CETROTIDE používán v kombinaci s humánním menopauzálním gonadotropinem (hMG). Omezené zkušenosti s kombinací s rekombinantním folikulostimulačním hormonem (FSH) však svědčí o podobné účinnosti.

Jedná se o jediný registrovaný a obchodovaný léčivý přípravek v ATC skupině H01CC02 (hypotalamické hormony; *cetrotrelis*).

Dle sdělení zmocněnce držitele rozhodnutí o registraci Merck ze dne 14. 11. 2019 činil stav zásob léčivého přípravku CETROTIDE 3.574 balení. Aktuální stav zásob tak pokryje

průměrnou spotřebu na zhruba měsíc a půl. Zásoby alokované pro Českou republiku nestačí pokrýt standardní dodávky.

Ústav dále sdělil Ministerstvu informaci a předal podklady o dodávkách léčivého přípravku CETROTIDE do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb, včetně dat o distribuci do zahraničí, a to za období od ledna 2019 do prosince 2019.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Dodávky zahraničním odběratelům
0027419	CETROTIDE 0,25MG INJ PSO LQF 1+1ML ISP+2J	34.914	562 (1,6 %)

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku CETROTIDE již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek CETROTIDE 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.

VII.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Ministerstvo bere za svá data o dodávkách do zdravotnických zařízení a o dodávkách zahraničním odběratelům předaná Ústavem.

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek CETROTIDE do farmakoterapeutické skupiny antagonisty gonadotropin uvolňujícího hormonu, ATC kód: H01CC02. Léčivý přípravek CETROTIDE je uváděn na trh v lékové formě prášku a rozpouštědla pro injekční roztok.

Léčivý přípravek CETROTIDE je jediným registrovaným léčivým přípravkem s obsahem léčivé látky *cetorelixum*. *Cetorelixum* je syntetický dekapeptid působící jako selektivní kompetitivní antagonisty hormonu uvolňujícího gonadotropiny (antagonista GnRH).

Léčivý přípravek CETROTIDE je dle souhrnu údajů o přípravku indikován k prevenci předčasné ovulace u pacientek podstupujících kontrolovanou ovariální stimulaci, následovanou odběrem oocytů a technikami asistované reprodukce. V klinických studiích byl léčivý přípravek CETROTIDE používán v kombinaci s humánním menopauzálním gonadotropinem (hMG). Omezené zkušenosti s kombinací s rekombinantním folikulostimulačním hormonem však svědčí o podobné účinnosti.

Cetorelixum je jedno z léčiv používaných během „metod asistované reprodukce“ pro podporu otěhotnění. Brání okamžitému uvolnění vajíčka. V případě, že se vajíčka uvolňují příliš brzy (předčasná ovulace), může tím být znemožněn jejich odběr lékařem.

Cetorelixum je antagonisty hormonu uvolňujícího gonadotropiny (luteinising hormone releasing hormone, LHRH). LHRH se váže na membránové receptory buněk hypofýzy. *Cetorelixum* soutěží o obsazení těchto receptorů s endogenním LHRH. Tímto

mechanismem účinku *cetorelixum* kontroluje sekreci gonadotropinů (LH a FSH). V závislosti na dávce také inhibuje sekreci LH a FSH z hypofýzy. Inhibiční účinek nastupuje prakticky okamžitě, bez iniciálního stimulačního efektu, a udržuje se při pokračující aplikaci.

To znamená, že *cetorelixum* zastavuje řetězec reakcí, které vedou k uvolnění vajíčka z vaječniku. Jakmile jsou vajíčka připravena k odběru, podá se léčivo k vyvolání ovulace.

Z hlediska použití v terapeutické praxi je léčivý přípravek CETROTIDE významný pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť je nenahraditelný.

S ohledem na připomínku držitele rozhodnutí o registraci Merck, kterému se podařilo zajistit dostatečně vysoké dodávky, a v současnosti tak není ohrožena dostupnost tohoto léčivého přípravku pro léčbu pacientů v České republice, Ministerstvo upustilo od záměru zařadit léčivý přípravek CETROTIDE na Seznam.

VIII.

Léčivý přípravek OVITRELLE

Ústav ve svém sdělení ze dne 7. 2. 2020, č. j. sukl35162/2020, doručeném Ministerstvu dne 10. 2. 2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 6415/2020-4/OLZP, uvedl, že dne 14. 11. 2019 obdržel podnět zástupce držitele rozhodnutí o registraci Merck ohledně předpokládané nedostupnosti léčivého přípravku OVITRELLE.

Léčivý přípravek OVITRELLE je dle platného souhrnu údajů o přípravku indikován k léčbě:

- dospělých žen podstupujících superovulaci před technikou asistované reprodukce jako oplodnění in vitro (IVF): léčivý přípravek OVITRELLE se podává ke spuštění konečného zrání folikulu a luteinizace po stimulaci růstu folikulů.
- dospělých žen s anovulací nebo oligo-ovulací: léčivý přípravek OVITRELLE je podáván ke spuštění ovulace a luteinizace u žen s anovulací nebo oligo-ovulací po stimulaci růstu folikulů.

Jedná se o jediný registrovaný a obchodovaný léčivý přípravek v ATC skupině G03GA08 (pohlavní hormony a modulátory pohlavního systému; *choriogonadotropin alfa*).

Dle sdělení zmocněnce držitele rozhodnutí o registraci Merck ze dne 14. 11. 2019 činil stav zásob léčivého přípravku OVITRELLE 6.087 balení. Aktuální stav zásob tak pokryje průměrnou spotřebu na zhruba měsíc a půl. Zásoby alokované pro Českou republiku nestačí pokrýt standardní dodávky.

Ústav dále sdělil Ministerstvu informaci a předal podklady o dodávkách léčivého přípravku OVITRELLE do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb, včetně dat o distribuci do zahraničí, a to za období od ledna 2019 do prosince 2019.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňek názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Dodávky zahraničním odběratelům
0027616	OVITRELLE 250MCG/0,5ML INJ SOL ISP 1X0,5ML	54.992	4.131 (7 %)

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku OVITRELLE již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivý přípravek OVITRELLE 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.

IX.

Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:

Ministerstvo bere za svá data o dodávkách do zdravotnických zařízení a o dodávkách zahraničním odběratelům předaná Ústavem.

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivý přípravek OVITRELLE do farmakoterapeutické skupiny pohlavní hormony a modulátory pohlavního systému, gonadotropiny, ATC kód: G03GA08. Léčivý přípravek OVITRELLE je uváděn na trh v lékové formě injekčního roztoku v předplněném peru.

Léčivý přípravek OVITRELLE je jediným registrovaným léčivým přípravkem s obsahem léčivé látky *choriogonadotropinum alfa*, což je rekombinantní lidský choriový gonadotropin, r-hCG produkovaný na buňkách ovarií křečička čínského (Chinese hamster ovary, CHO) technologií rekombinantní DNA. *Choriogonadotropinum alfa* má totožnou sekvenci aminokyselin jako hCG izolovaný z moči těhotných žen. Svým působením se podobá účinkům luteinizačního hormonu.

Léčivý přípravek OVITRELLE je dle souhrnu údajů o přípravku indikován k léčbě:

- dospělých žen podstupujících superovulaci před technikou asistované reprodukce jako oplodnění in vitro (IVF), léčivý přípravek OVITRELLE se podává ke spuštění konečného zrání folikulu a luteinizace po stimulaci růstu folikulů,
- dospělých žen s anovulací nebo oligo-ovulací: léčivý přípravek OVITRELLE je podáván ke spuštění ovulace a luteinizace u žen s anovulací nebo oligo-ovulací po stimulaci růstu folikulů.

Poruchy ovulace zahrnují oligoovulaci a anovulaci. Oligoovulace je vzácná nebo nepravidelná ovulace (pokud jsou cykly delší než 36 dnů nebo je jich méně než 8 za rok). Anovulace je absence ovulace v době, kdy je očekávána. Anovulace se obvykle projevuje nepravidelnou menstruací. To zahrnuje různou délku intervalů mezi cykly, různou délku menstruačního cyklu a různou sílu krvácení. Anovulace může vést k zastavení menstruace nebo nadměrnému krvácení.

K základním postupům při léčbě neplodnosti patří stimulace vaječníků, která má za cíl růst a dozrávání vajíček. Ovulaci můžeme stimulovat pro cykly s koitální koncepcí, pro nitroděložní inseminaci nebo pro cykly s mimotělním oplozením (in vitro fertilizace). Existuje celá řada stimulačních schémat s různým dávkováním použitých léků. Zásadním krokem při stimulaci ovulace je vlastní indukce dozrání vajíčka (jeho podstatou je obnovení redukčního dělení – meiózy) a prasknutí stěny folikulu – ovulace. Standardem je aplikace choriového gonadotropinu (hCG) v dávce 5 000 – 10 000 IU přibližně 36 hodin před odběrem vajíček. Choriový gonadotropin je možné použít urinární (léčivý přípravek PREGNYL) nebo rekombinantní (léčivý přípravek OVITRELLE). V současné době je v ČR registrovaný a obchodovaný pouze rekombinantní choriový gonadotropin, tj. léčivý přípravek OVITRELLE.

Z hlediska použití v terapeutické praxi je léčivý přípravek OVITRELLE významný pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť je nenahraditelný a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost tohoto léčivého přípravku pro léčbu pacientů v České republice.

X.

Připomínky k návrhu opatření obecné povahy

Dne 12. 3. 2020 bylo Ministerstvu doručeno od držitele rozhodnutí o registraci Merck podání, založené do spisu pod č. j. MZDR ve kterém Ministerstvu sdělil, že obdržel nové informace týkající se dodávek léčivých přípravků GONAL-F a léčivého přípravku CETROTIDE. Uvedl, že má přísliby a naforecastovány dostatečně vysoké zásoby dodávek těchto dvou léčivých přípravků, tudíž k výpadkům by nemělo docházet. Držitel rozhodnutí o registraci Merck na závěr uvedl, že nebude potřeba tyto léčivé přípravky zařadit na Seznam.

Ministerstvo k tomu uvádí následující:

Vzhledem k vzájemné nahraditelnosti léčivých přípravků GONAL-F, léčivých přípravků BEMFOLA a léčivých přípravků OVALEAP se Ministerstvo rozhodlo uskutečnit svůj záměr zařadit léčivé přípravky GONAL-F na Seznam, a to zejména s ohledem na dodávky léčivých přípravků BEMFOLA zahraničním odběratelům v porovnání s jejich dodávkami do lékáren a zdravotnických zařízení v České republice. V současnosti Ministerstvo považuje dostupnost léčivých přípravků z ATC skupiny G03GA05 za ohroženou, a to z důvodů uvedených v čl. IV. a V. tohoto opatření obecné povahy. Ministerstvo ve spolupráci s Ústavem bude situaci nadále monitorovat.

XI.

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 ALVESCO, léčivých přípravků GONAL-F, léčivých přípravků BEMFOLA, léčivých přípravků OVALEAP a léčivého přípravku OVITRELLE 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 ALVESCO, léčivých přípravků GONAL-F, léčivých přípravků BEMFOLA, léčivých přípravků OVALEAP a léčivého přípravku OVITRELLE 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 ALVESCO, léčivých přípravků GONAL-F, léčivých přípravků BEMFOLA, léčivých přípravků OVALEAP a léčivého přípravku OVITRELLE, 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
podepsáno elektronicky

Vyvěšeno dne: 19. března 2020