



Praha 13. srpna 2020  
Č. j.: MZDR 29647/2020-3/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S21/2020



MZDRX01BDNPB

## OPATŘENÍ OBECNÉ POVAHY

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

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Registrační číslo	Držitel rozhodnutí o registraci
0167744	RAPAMUNE 0,5MG TBL OBD 100	EU/1/01/171/014	Pfizer Europe MA EEIG, Bruxelles, Belgie
0027242	RAPAMUNE 1MG TBL OBD 100	EU/1/01/171/008	Pfizer Europe MA EEIG, Bruxelles, Belgie
0027243	RAPAMUNE 2MG TBL OBD 30	EU/1/01/171/009	Pfizer Europe MA EEIG, Bruxelles, Belgie

(dále jen „léčivé přípravky RAPAMUNE“).

### Odůvodnění:

#### I.

Dne 13. 7. 2020 obdrželo Ministerstvo od Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) sdělení k ohrožení dostupnosti léčivých přípravků RAPAMUNE ve smyslu § 77c zákona o léčivech.

Ústav ve svém sdělení ze dne 13. 7. 2020, č. j. suk174328/2020, založeném do spisu pod č. j. MZDR 29647/2020-1/OLZP, uvedl, že dne 10. 7. 2020 obdržel žádost Ministerstva o vyhodnocení podnětu držitele rozhodnutí o registraci, společnosti Pfizer Europe MA EEIG, Bruxelles, Belgie, zastoupené společností Pfizer, spol. s r.o., se sídlem Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, IČO: 49244809 (dále jen „držitel rozhodnutí o registraci“).

Léčivé přípravky RAPAMUNE jsou dle platného souhrnu údajů o přípravku indikovány u dospělých pacientů k profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny s nízkým až středním imunologickým rizikem. V prvních 2 – 3 měsících po transplantaci se léčivé přípravky RAPAMUNE doporučují podávat v kombinaci s mikroemulzí cyklosporinu a kortikosteroidy. Dále jsou léčivé přípravky RAPAMUNE indikovány k léčbě pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic.

Jedná se o jediné léčivé přípravky v ATC skupině L04AA10 (selektivní imunosupresiva; *sirolimus*), které jsou registrovány a obchodovány v České republice.

Ústav dále sdělil Ministerstvu informaci a předal podklady o dodávkách léčivých přípravků RAPAMUNE do lékáren a poskytovatelům zdravotních služeb, včetně dat o distribuci do zahraničí, a to za období od června 2019 do května 2020:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku Doplňk názvu	Dodávky do lékáren a zdravotnických zařízení	Dodávky zahraničním odběratelům
0167744	RAPAMUNE 0,5MG TBL OBD 100	356	52 (12,7 %)
0027242	RAPAMUNE 1MG TBL OBD 100	1.851	56 (2,9 %)
0027243	RAPAMUNE 2MG TBL OBD 30	1.325	37 (2,7 %)

Ústav dospěl k závěru, že aktuální zásoba léčivých přípravků RAPAMUNE již dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů v České republice. Léčivé přípravky jsou nenahraditelné pro poskytování zdravotních služeb a situace tak naplňuje podmínky § 77c odst. 1 zákona o léčivech pro zařazení léčivých přípravků na Seznam dle § 77c zákona o léčivech. Nedostatečným pokrytím potřeb pacientů bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v ČR s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

## II.

### **Ministerstvo vyhodnotilo informace předané Ústavem a uvádí následující:**

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

Podle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky RAPAMUNE do farmakoterapeutické skupiny imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA10.

Léčivé přípravky RAPAMUNE jsou registrovány v lékové formě perorálního roztoku a obalených tablet. V České republice jsou obchodovány v lékové formě tablet.

Léčivé přípravky RAPAMUNE obsahují léčivou látku *sirolimus*, což je makrolidové antibiotikum s imunosupresivním účinkem produkované *Streptomyces hydropiscus*. Tato léčivá látka inhibuje aktivaci T buněk, vyvolanou většinou podnětů, blokováním kalcium-dependentních a kalcium-independentních intracelulárních signálních transdukcí. Studie demonstrovaly, že jeho účinky jsou zprostředkovány mechanismem, který je odlišný od mechanismu účinku *cyklosporinu*, *takrolimu* a dalších imunosupresivních látek. Experimentální důkazy svědčí o tom, že *sirolimus* se váže na specifický cytosolový protein FKPB-12 a že komplex FKPB-12 - *sirolimus* inhibuje aktivaci savčího rapamycinového cíle (mTOR), rozhodující kinázy pro vývoj buněčného cyklu. Inhibice mTOR vede k blokáde mnoha specifických signálních transdukčních cest. Výsledkem je inhibice aktivace lymfocytů, která vede k imunosupresi. U zvířat má *sirolimus* přímý účinek na aktivaci T a B buněk, potlačující tak reakce zprostředkované imunitním systémem, jako je rejekce aloštěpu.

Léčivé přípravky RAPAMUNE jsou dle souhrnu údajů o přípravku indikovány k profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny s nízkým až středním imunologickým rizikem u dospělých pacientů. V prvních 2 – 3 měsících po transplantaci se léčivé přípravky RAPAMUNE doporučují podávat v kombinaci s mikroemulzí *cyklosporinu* a kortikosteroidy. V udržovací terapii léčivými přípravky RAPAMUNE s kortikosteroidy je možno pokračovat pouze tehdy, jestliže může být mikroemulze *cyklosporinu* postupně vysazena. Dále jsou léčivé přípravky RAPAMUNE indikovány k léčbě pacientů se sporadickou lymfangiioleiomyomatózou se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic.

Transplantace ledviny je v současné době metodou volby léčby nezvratného selhání ledvin (ESRD). Transplantace ledviny, bez ohledu na věk, jednoznačně prodlužuje život, zlepšuje jeho kvalitu, snižuje morbiditu a mortalitu nemocných v porovnání s nemocnými léčenými pravidelnou dialýzou a napomáhá tak návratu do pracovní – produktivního života. Úspěch transplantace ledviny závisí na kvalitě dárcovského orgánu, chirurgického výkonu a imunosupresivním režimu. Důležitým aspektem pro dosažení kvalitních výsledků po transplantaci ledvin je, v neposlední řadě, ošetrovatelská péče a také edukace pacientů.

Imunosupresivní léčba se podává nemocným k zamezení vzniku rejekce, kdy se jedná o ekvivalent odhojení. První dávku pacient dostává již před transplantací. Imunosupresivní léčba musí být užívána po celou dobu funkčnosti štěpu, aby nedošlo k odhojení. Imunosupresivní režim se u každého pacienta volí individuálně. Imunosupresivní režimy můžeme rozdělit podle doby jejich použití a indikací na indukční, udržovací a antirejekční imunopresi. Indukční léčbou je označovaná velmi intenzivní imunoprese v časném období po transplantaci. Jejím cílem je zabránit rejekci štěpu v období, kdy je imunitní odpověď na aloantigen nejintenzivnější. Vždy se při samotné transplantaci aplikuje *metylprednisolon* (500 mg) před reperfuzí a většina center aplikuje stejnou nebo nižší dávku i první pooperační den. V případě vyššího rizika rejekce se podávají depleční polyklonální protilátky proti T lymfocytům (králičí antithymocytární globulin), dříve používané monoklonální protilátky proti znaku CD3 na T lymfocytech (*muromonab*) nejsou k dispozici. V USA i v západní Evropě se stále více používá monoklonální protilátka anti-CD52, což je *alemtuzumab* (Campath 1H), která sice zatím nemá transplantační indikace, ale způsobí dlouhodobou depleci T i B lymfocytů. Indukce s monoklonálními protilátkami proti znaku CD25 – receptoru pro interleukin 2 (*basiliximab*) umožňuje oddálené nasazení kalcineurinových inhibitorů nebo časně vysazení kortikosteroidů. Většinou se ale tyto

monoklonální protilátky používají jako posílení udržovací imunoprese. Monoklonální protilátka proti B lymfocytům (anti-CD20, *rituximab*) se v současnosti uplatňuje v režimech potlačujících humorní rejekci (při plánované transplantaci ABO inkompatibilního štěpu. Ve zvláštních případech, kdy hrozí protilátkami zprostředkovaná (humorní) rejekce, se dnes před transplantací provádí plazmaferéza a nemocný dostává po transplantaci intravenózní imunoglobuliny, ev. *rituximab*.

Udržovací imunoprese je méně intenzivní než indukční a jejím cílem je profylaxe akutní rejekce. Jednotlivá imunopresiva, což jsou malé molekuly, se kombinují do tzv. imunopresivních režimů. Nejčastěji se udržovací imunopresivní režim skládá z trojkombinace imunopresiv. Vždy jsou alespoň z počátku přítomny inhibitory kalcineurinu (*takrolimus* nebo *cyklosporin A*), které jsou oprávněně považovány za základní stavební kámen imunoprese po orgánových transplantacích. Tyto přípravky se většinou kombinují s přídatným antiproliferačně působícím imunopresivem (*mykofenolát mofetil*, *mykofenolát sodný*, dříve *azathioprin*) a s *kortikosteroidy*. Kombinace inhibitorů kalcineurinu se *sirolimem* nebo *everolimem* jsou spojeny s vysokým imunopresivním potenciálem, ale bohužel i s prokazatelnou nefrotoxicitou. Tyto léky se pro své protinádorové účinky dnes uplatňují především u nemocných s anamézou nebo s výskytem neoplazií po transplantacích. Dávky imunopresiv se postupně snižují a v případě vedlejších účinků se trojkombinace mění na dvojkombinaci nebo dokonce na monoterapii. Přídatná imunopresiva je možno měnit podle výskytu vedlejších účinků.

*Sirolimus* dobře proniká do všech tkání a buněk a je metabolizován systémem cytochromu P-450. Z 90 % je *sirolimus* vylučován do žluče a jaterní dysfunkce vede ke zvýšení jeho hladin. Po vazbě na svůj cytoplazmatický imunofilin FKBP (stejný imunofilin, na který se váže *takrolimus*) se *sirolimus* (a to samé platí i o *everolimu*) váže nikoliv na kalcineurin, ale na vazebné proteiny rapamycinu (mTOR: mammalian target of rapamycin). Vazba komplexu FKBP-sirolimus blokuje tzv. třetí signál od receptorů pro cytokiny (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15) a růstové faktory (TGF- $\beta$ 1) tím, že způsobí zablokování fosforilace ribozomálních proteinů (p70S6), cyklin-dependentních kináz a některých dalších regulátorů buněčného cyklu, čímž dojde k zastavení buněčného cyklu v pozdní G1/S fázi. *Sirolimus* tak blokuje buněčnou proliferaci. Kombinace *sirolimu* a inhibitorů kalcineurinu zvyšuje i jejich imunopresivní účinnost; toho lze využít při léčbě rezistencí rejekcí nebo u nemocných ve vysokém imunologickém riziku. Takováto dlouhodobá léčba je ale problematická vzhledem k četným vedlejším účinkům této léčby. Pro významnou potenciaci nefrotoxicity *sirolimus* i *everolimus* představují spíše alternativu k inhibitorům kalcineurinu. Novou indikací pro převod na *sirolimus* představují malignity před nebo po transplantaci.

Lymfangioleiomyomatóza (LAM) je vzácné progresivní onemocnění plic a lymfatických cév způsobené mutací v genech TSC1/2 kódujících tuberin. Tím dochází ke konstituční aktivaci kinázy mTOR v souvislosti se ztrátou negativní zpětné vazby tuberinem. Buňky LAM tak získávají „nádorový fenotyp“ a jsou schopny i zakládání vzdálených metastáz. Tvoří pak tzv. clustery v lymfatických a akumulují se v chylu. Nejčastějšími klinickými příznaky jsou progredující dušnost a pneumotorax, někdy bývá přítomen chylotorax. Lymfangioleiomyomatóza je většinou spojená s angiomyolipomy ledvin a se zvýšeným výskytem meningeomu, mohou být přítomny benigní kožní nádory. Funkčně bývá přítomna obstrukční ventilační porucha. Základem léčby je léčba symptomatická a podpůrná, zaměřená na léčbu bronchiální obstrukce lokálními bronchodilatancii a léčbu hypoxemie

dlouhodobou domácí oxygenoterapií. *Sirolimus* při léčbě lymfangioleiomyomatózy dočasně zpomaluje pokles plicních funkcí a progresi angiomyolipomů.

Z hlediska použití v terapeutické praxi jsou léčivé přípravky RAPAMUNE významné pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť jsou v ATC skupině L04AA10 jedinými léčivými přípravky a jsou indikovány k profylaxi orgánové rejekce po transplantaci ledviny s nízkým až středním imunologickým rizikem a k léčbě pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou se středně těžkým onemocněním plic nebo zhoršující se funkcí plic. Z tohoto důvodu jsou léčivé přípravky RAPAMUNE nenahraditelné a jejich případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost těchto léčivých přípravků pro léčbu pacientů v České republice.

### III.

Dle § 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 § 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 § 77c odst. 2 zákona o léčivech vyhodnotilo informace předané Ústavem a rozhodlo podle § 11 písm. q) zákona o léčivech tak, že při nedostatku léčivých přípravků RAPAMUNE bude ohrožena dostupnost a účinnost léčby pacientů v České republice s ohledem na jeho významnost při poskytování zdravotní péče.

Na základě výše uvedeného Ministerstvo po projednání s Ústavem vydává toto opatření obecné povahy o zařazení léčivých přípravků RAPAMUNE na Seznam podle § 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 RAPAMUNE, což vyplývá z výše uvedeného, byla v souladu s § 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 § 11 písm. q) a § 77c odst. 2 zákona o léčivech.

### **Poučení:**

Proti opatření obecné povahy nelze v souladu s § 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 § 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: 13. srpna 2020