



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ  
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze dne 10. května 2019  
Č. j.: MZDR 13731/2019-5/OLZP  
Sp. zn. OLZP: S6/2019



MZDRX0165511

## 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 léčivý přípravek 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
0193741	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168	EU/1/11/691/013	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Uxbridge, Velká Británie

(dále jen „léčivý přípravek ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168“),

### Odůvodnění:

#### I.

Dne 25. 3. 2019 obdrželo Ministerstvo podání společnosti Pfizer, spol. s r.o., se sídlem Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5 – Smíchov, IČO: 49244809, zastupující držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 – společnost BRISTOL-MYERS SQUIBB/PFIZER EEIG, se sídlem BRISTOL-MYERS SQUIBB HOUSE UXBRIDGE BUSINESS PARK, UB8 1DH Uxbridge, Velká Británie (dále jen „podatel“), označené jako „podnět k vydání opatření obecné povahy podle § 77c zákona o léčivech,

ve kterém podatel žádá Ministerstvo o zařazení léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 na Seznam. Podatel ve svém podání poukázal na skutečnost, že léčivý přípravek ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 je jedinou dostupnou hrazenou alternativou pro terapeutickou indikaci fibrilace síní a hluboké žilní trombózy v redukované dávce 2,5 mg. Dále podatel uvedl, že neexistuje alternativní přípravek se stejnou účinnou látkou, tj. že zaměnitelnost tohoto přípravku není možná. Podatel rovněž doložil hlášení nedostupnosti léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 za období od prosince 2017 do března 2019, z něhož vyplývá, že na trhu z důvodu vývozu není dostatečné množství tohoto léčivého přípravku pro pokrytí potřeb pacientů v České republice. Podatel dále sdělil, že stav skladových zásob přípravku odpovídá 100denní spotřebě a stav skladových zásob distributorů činí množství 6denní spotřeby přípravku. V neposlední řadě podatel uvedl, že příští dodávka léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 je plánovaná na týden od 13. 5. 2019, kdy by měl podatel disponovat zásobou odpovídající 35denní spotřebě léčivého přípravku. Veškeré výše uvedené informace doplnil podatel přehledem vývozu do zahraničí (tzv. „reexportů“) od měsíce ledna 2018 do měsíce ledna 2019.

Dne 28. 3. 2019 předalo Ministerstvo výše uvedený podnět Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) s žádostí o jeho vyhodnocení.

Dne 5. 4. 2019 zaslal Ústav Ministerstvu vyhodnocení podnětu a jeho přílohou byla data o dodávkách a vývozu či distribuci léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 do zahraničí.

Ústav uvedl, že nemá námitky k vyjádření podatele, že léčivý přípravek ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 je jediné dostupné balení na trhu, které má stanovenou výši a podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci fibrilace síní a hluboké žilní trombózy v redukované dávce (2,5 mg) a že zaměnitelnost tohoto přípravku v lékárnách není možná, neboť není na trhu v České republice dostupný alternativní přípravek (generikum) se stejnou účinnou látkou. Ústav v této souvislosti uvedl, že fibrilace síní a hluboká žilní trombóza jsou závažná onemocnění a současně poukázal na indikace přípravku dle aktuálního souhrnu údajů o přípravku

- prevence žilních tromboembolických příhod (venous thromboembolic events - VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu.
- prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory.
- léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých

Ústav vyhodnotil léčivý přípravek ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 jako nenahraditelný jiným léčivým přípravkem odpovídajících léčebných vlastností. V současnosti není v České republice registrován žádný jiný léčivý přípravek s léčivou látkou *apixabanum*. Ústav tak došel k závěru, že nedostatek léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 by ohrozil dostupnost a účinnost léčby pacientů indikovaných k podání tohoto léčivého přípravku

v České republice s přímým dopadem na ochranu zdraví obyvatelstva a významným ovlivněním poskytování zdravotních služeb.

Ústav současně předal Ministerstvu data týkající se dodávek do lékáren a zdravotnických zařízení a data o distribuci a vývozu do zahraničí za období prosinec 2018 až únor 2019. Průměrné měsíční dodávky léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 do lékáren a zdravotnických zařízení do České republiky představovaly přibližně 5220 balení. Další dodávka přípravku do České republiky je plánována na 13. 5. 2019. Za uvedené období bylo distribuováno osobám oprávněným k výdeji v České republice průměrně přibližně 3865 balení měsíčně.

Distribuce a vývoz do zahraničí představovaly v období prosince 2018 až února 2019 objem 1040 balení přípravku, což činí za uvedené období průměrně přibližně 347 balení měsíčně (podíl distribuce a vývozu do zahraničí 8 %).

Ústav tak na základě jemu dostupných skutečností došel k závěru, že aktuální zásoba léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168, který je nenahraditelný pro poskytování zdravotních služeb, dostatečně nepokrývá aktuální potřeby pacientů indikovaných k podání tohoto léčivého přípravku v České republice, a proto naplňuje podmínky pro zařazení na Seznam.

Ministerstvo posoudilo informace předané podatelem a Ústavem a uvádí následující:

V České republice jsou registrovány a obchodovány dvě síly léčivého přípravku ELIQUIS, a to v několika velikostech balení:

<b>Kód SÚKL</b>	<b>Název léčivého přípravku Doplněk názvu</b>	<b>Registrační číslo</b>
<b>0193741</b>	<b>ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168</b>	<b>EU/1/11/691/013</b>
0168328	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 60X1	EU/1/11/691/004
0168326	ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 20	EU/1/11/691/002
0193745	ELIQUIS 5MG TBL FLM 60	EU/1/11/691/009
0193747	ELIQUIS 5MG TBL FLM 168	EU/1/11/691/011
0210108	ELIQUIS 5MG TBL FLM 28	EU/1/11/691/014

(dále jen „léčivé přípravky ELIQUIS“)

Dle souhrnu údajů o přípravku patří léčivé přípravky ELIQUIS do farmakoterapeutické skupiny antikoagulantia, ATC kód: B01AF02. Léčivé přípravky ELIQUIS jsou indikovány:

- k prevenci žilních tromboembolických příhod (venous thromboembolic events – VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu;
- k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk  $\geq 75$  let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA  $\geq$  II);
- k léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevenci rekurentní DVT a PE u dospělých.

Dávkování a doporučená doba podávání léčivých přípravků ELIQUIS se liší v závislosti na indikaci:

Indikace	Dávkování	Doporučená doba podávání
Prevence VTE (VTEp): elektivní náhrada kyčelního kloubu	2x denně 2,5 mg perorálně počáteční dávka má být užita 12 až 24 hodin po operaci.	32 až 38 dní
Prevence VTE (VTEp): elektivní náhrada kolenního kloubu	2x denně 2,5 mg perorálně počáteční dávka má být užita 12 až 24 hodin po operaci.	10 až 14 dní
Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF)	2x denně 5 mg perorálně	Léčba má být dlouhodobá
<b>Prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) – snížená dávka za přítomnosti nejméně dvou z následujících skutečností: věk <math>\geq 80</math> let, tělesná hmotnost <math>\leq 60</math> kg nebo kreatinin v séru <math>\geq 1,5</math> mg/dl (133 mikromolů/l)</b>	<b>2x denně 2,5 mg perorálně</b>	<b>Léčba má být dlouhodobá</b>
Léčba DVT, léčba PE	Doporučená dávka pro léčbu akutní DVT a léčbu PE je 2x denně 10 mg apixabanu perorálně po dobu prvních 7 dní; poté se užívá 2 x denně	Podle doporučených lékařských postupů má krátké trvání léčby (nejméně 3 měsíce) vycházet z přechodných rizikových

	5 mg perorálně	faktorů (např. nedávná operace, úraz, znehybnění)
Prevenční rekurentní DVT a PE	2x denně 2,5mg (po dokončení šestiměsíční léčby apixabanem 2 x denně 5mg nebo jiným antikoagulanciem)	Celkové trvání léčby musí být upraveno individuálně po pečlivém vyhodnocení přínosu léčby oproti riziku krvácení

Léčivý přípravek ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 má stanovenou výši a podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Jedním z indikačních kritérií pro uplatnění úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění je prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu, tj.:

- nemožnost pravidelných kontrol INR,
- nežádoucí účinky při léčbě warfarinem,
- nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0 – 3,0; tzn., že 2 ze 6 měření nejsou v uvedeném terapeutickém rozmezí,
- rezistence na warfarin, tj. nutnost podávat denní dávku více než 10 mg, a to:
  - a) v sekundární prevenci (tj. po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolizaci),
  - b) v primární prevenci za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů: symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší podle klasifikace NYHA, věk vyšší nebo rovný 75 let, diabetes mellitus, hypertenze.

Léčivý přípravek ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 ve výše uvedené indikaci může předepsat lékař se specializací v oboru vnitřní lékařství, neurologie, kardiologie, angiologie a hematologie. Snížená dávka *apixabanu*, a to 2,5mg 2 x denně perorálně, je indikována pro dlouhodobou primární prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu, a to za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů: symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší podle klasifikace NYHA, věk vyšší nebo rovný 75 let, diabetes mellitus, hypertenze.

Fibrilace síní je nejčastější setrvalou poruchou srdečního rytmu, která je diagnostikována u 1 – 2 % populace a její výskyt stále roste. Je provázena zvýšenou morbiditou a mortalitou, přičemž mezi nezávažnější komplikace, která zvyšuje morbiditu i mortalitu, patří cévní mozková příhoda. Nemocní s fibrilací síní mají více než pětinasobné riziko mozkové cévní příhody. U některých podskupin nemocných je toto riziko ještě větší, např. u nemocných s fibrilací síní při revmatické chlopenní vadě až 17 krát. Antikoagulační léčba je důležitou součástí léčby nemocných se všemi formami fibrilace síní. Placebem kontrolované klinické studie naznačují, že antikoagulační léčba snižuje u nemocných s fibrilací síní riziko tromboembolických příhod o cca 75%. V současné době jsou k dispozici pro antikoagulační léčbu léčivé přípravky obsahující léčivou látku *warfarin* (Warfarin PMCS® a Warfarin Orion®)

a tzv. nová perorální antikoagulancia (NPA), jejichž zástupci na současném trhu jsou přímé inhibitory trombinu (dabigatran – Pradaxa®), nebo inhibitory faktoru Xa (rivaroxaban – Xarelto®; apixaban – Eliquis®, edoxaban – Lixiana®). Léčivý přípravek WARFARIN (léčivá látka warfarin) je dominantním perorálním antikoagulačním léčivem již více než 50 let. Warfarin je antagonistou vitamínu K. Zasahuje do procesu srážení krve tím, že brání syntéze koagulačních (srážecích) faktorů, závislých právě na vitamínu K. Účinek nastupuje pozvolna (několik dní), dávkování je individuální a je nutná pravidelná kontrola léčby. Nevýhody antikoagulační léčby léčivým přípravkem WARFARIN jsou časté kontroly krevní srážlivosti, interakce s některými léčivými přípravky a potravou.

„Nová“, přímo působící antikoagulancia (tzv. gafrany a xabany), jsou selektivními inhibitory konkrétního koagulačního faktoru (tzn. působí přímo na konkrétní typ srážecího faktoru). Výhodou těchto léčivých přípravků je, že není nutné pravidelně monitorovat parametry koagulace (srážlivosti), že tyto léčivé přípravky nevykazují interakce s potravou a rovněž riziko lékových interakcí s jinými léčivy je nižší než u warfarinu. Dalším důležitým aspektem antikoagulace je perioperační léčba. Léčbu warfarinu je třeba vysadit 5 dní před rizikovější operací a období do operace i po operaci překlenout injekční aplikací nízkomolekulárním heparinem. Vzhledem k rychlému nástupu i ústupu účinků „nových“ přímo působících antikoagulancií není nutná u většiny intervencí překlenovací léčba nízkomolekulárním heparinem a jejich podávání lze zahájit po operaci, jakmile je dosaženo účinné hemostázy.

Výběr optimálního antikoagulancia pro konkrétního pacienta je vždy individuální, a to na základě přítomných komorbidit, souběžné medikace a compliance nemocného, přitom je třeba respektovat informace pro správné užívání předmětných léčivých přípravků dle jejich souhrnu údajů o přípravku (SPC) jednotlivých léčiv a současně podmínky (indikační a preskripční omezení) umožňující předepsání přípravků k úhradě z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Stejná indikační omezení pro uplatnění úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (tj. prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě při kontraindikaci warfarinu) má i léčivý přípravek LIXIANA v síle 30 mg nebo 60 mg (léčivá látka *edoxaban*).

S ohledem na individualitu nastavené antikoagulační léčby u konkrétního pacienta léčeného dlouhodobě léčivým přípravkem ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168, by mohlo převedení na jiný typ antikoagulačního léčivého přípravku obsahujícího jinou léčivou látku, a to z důvodu nedostupnosti přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168, představovat ohrožení již nastavené antikoagulační léčby konkrétního pacienta.

Vzhledem k výše uvedenému je léčivý přípravek ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 z hlediska použití v terapeutické praxi **významný** pro poskytování zdravotních služeb v České republice, neboť se jedná o léčivý přípravek **nenahraditelný** zejména u některých pacientů a případný vývoz či distribuce do zahraničí by tak mohly způsobit nedostupnost tohoto léčivého přípravku 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 léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 by mohla být 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 léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168 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 léčivého přípravku ELIQUIS 2,5MG TBL FLM 168, 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: 10. května 2019