

ADRESÁTMinisterstvo zdravotnictví ČR
doc. MUDr. Jan Blatný, Ph.D.
Ministr zdravotnictvíPalackého náměstí 4
Praha 2
128 01Na vědomí
Oddělení léčiv a zdravotnických prostředků
Mgr. Daniela Rrahmaniová
vedoucí OLZPVaše podání / ze dne č. j.
MZDR 9157/2020-1/OLZP, 5.3.2021 sukl65497/2021Datum
5. 3. 2021

Vážený pane ministře,

na základě Vaší žádosti ze dne 5. 3. 2021 vydává Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) jako správní orgán příslušný dle § 13 odst. 2 písm. a) bod 6. 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“) v souladu s § 8 odst. 6 tohoto zákona a v souladu s částí čtvrtou zákona č. 500/2004 Sb., správní řád ve znění pozdějších předpisů, následující

Doplnění stanoviska č.j. sukl62052/2021 ze dne 3. 3. 2021 o stanovisko k povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaných humánních léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ivermektin, které jsou registrovány v jiné zemi EU, při poskytování ambulantní péče, pro léčbu pacientů s onemocněním COVID-19, při potvrzeném šíření původce onemocnění COVID-19, a to dle § 8 odst. 6 zákona o léčivech

Stanovisko Ústavu bylo vypracováno na základě následující dokumentace:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC) IVERMECTIN SUBSTIPHARM 3 mg, tablets, https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3952_001_FinalSPC.pdf (použito jako modelové nejaktuálnější SmPC léčivého přípravku s léčivou látkou ivermektin)
- NIH (National Institute of Health) Treatment COVID-19 guidelines, Ivermectin, 11. 2. 2021 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>
- IDSA (Infections Diseases Society of America), Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, Recommendations 18 – 19: ivermectin vs. no ivermectin for hospitalised patients and outpatients outside the context of clinical trial, 13. 2. 2021: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-14>, dále jen „stanovisko IDSA“
- Preprint: Hill et al, Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection, 19. 1. 2021, <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1>
- Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of
- FLCCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance): Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/11/FLCCC-Ivermectin-in-the-prophylaxis-and-treatment-of-COVID-19.pdf>
- FLCCC Alliance (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance): MATH+ Hospital Treatment Protocol for COVID-19, Verze 8, 12. 1. 2021: <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2021/01/FLCCC-Alliance-MATHplus-Protocol-ENGLISH.pdf>
- Ivermectin is effective for COVID-19: real-time meta analysis of 42 studies, Covid Analysis, Nov 26, 2020 (Version 37, Feb 27, 2021) <https://ivmmeta.com/>
- Mezioborové stanovisko ČSARIM, ČSIM, SIL, ČPFS ČLS JEP a SPL, 25. 2. 2021, <https://www.infekce.cz/zprava21-13.htm>

- Tisková zpráva, Slovensko: Minister zdravotníctva povolil ďalší dovoz liekov na liečbu COVID-19 <https://www.health.gov.sk/Clanok?covid-19-22-02-2021-lieky>
- Tisková zpráva, Slovensko, Ministerstvo zdravotníctva schválilo používanie lieku Ivermectin, 27. 1. 2021: <https://www.health.gov.sk/Clanok?covid-19-27-01-2021-ivermectin>
- López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online March 04, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071 (dále jen López-Medina E et al, 2021)
- Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EClinicalMedicine **2020**: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720> (dále jen Chaccour C et al, 2020)
- Bukhari SKHS, Asghar A, Perveen N, et al. Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease. medRxiv **2021**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21250840> [Preprint 5 February 2021] (dále jen “Bukhari SKHS et al, 2021”)
- Ravikirti, Roy R, Pattadar C, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19– A double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv **2021**: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249310> [Preprint 9 January 2021] (dále jen “Ravikirti et al, 2021”)

Velikost balení a typ balení: **humánní léčivé přípravky s obsahem léčivé látky ivermektin v perorální lékové formě** jsou zpravidla registrovány v EU v síle 3 mg; toto stanovisko se však týká i jiných perorálních lékových forem, pokud je možné dosáhnout zamýšlené terapeutické dávky.

Plánovaný počet balení přípravku: bez omezení, SÚKL navrhuje časové omezení na dobu 3 měsíců

Označení vnějšího obalu v jazyce původu přípravku. Musí být zajištěn překlad příbalové informace daného přípravku do českého jazyka. **Pacient musí být informován, že je léčen neregistrovaným léčivým přípravkem, který není používán v souladu s rozhodnutím o registraci a bude obeznámen s jeho přínosy a riziky.** Pacient musí mít k dispozici tištěnou informaci v českém jazyce s informacemi o léčivém přípravku v rozsahu odpovídajícím příbalové informaci. Poskytovatel zdravotních služeb, který se rozhodne léčivý přípravek s léčivou látkou ivermektin se musí seznámit s možnými přínosy a riziky této léčby (zdroje informací jsou uvedeny v úvodu tohoto stanoviska). Musí být zajištěn překlad souhrnu údajů o přípravku do českého jazyka.

Ústav se v rámci tohoto stanoviska vyjadřuje k výše uvedenému neregistrovanému léčivému přípravku, dále k jeho distribuci, výdeji a používání následovně:

1) Předmět žádosti

Ivermektin je léčivá látka, určena původně k léčbě parazitárních onemocnění u člověka (filariáza, svrab, strongyloidóza, onchocerkóza) a u zvířat. V perorální lékové formě pod různými názvy (Stromectol, Mectizan, Scabioral, Ivermectine Pharmaki Generics, Vona, Romitu, Huvemec, Ivermectine EG, Ivermectine Cisters, Ivermectine Biogaran, Ivermectine Gerda, Driponin, Ivermectine Pierre Fabre, Ivermectine Mylan, Ivermectine Zentiva, Ivermectine Sandoz, Scratol, Ivermectine Arrow Lab, Bibovel, Ivergalen, Ivermectine Gerda, Ivermectin

Liconsal je registrována v několika zemích EU/EHP (FR, NL, DE, AT, DK, SE, FI, NO, GR, ES, HU). Přehled je uveden v příloze č. 1.

Odborné stanovisko Ústavu k použití ivermektinu k léčbě COVID-19 je založeno zejména na předpokladu možného snížení míry hospitalizace, clearance virémie a zlepšení klinických příznaků u ambulantních pacientů starších 18 let. Možný vliv na zlepšení průběhu COVID-19 vychází z řady publikovaných klinických studií, nicméně řada z těchto studií nedosahuje požadované úrovně medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine). Některé z nedávno publikovaných studií účinek ivermektinu vyvrací.

Hodnocení Ústavu vychází zejména ze čtyř studií u dospělých pacientů s mírným nebo středně závažným COVID-19, které uváděly výsledky úmrtnosti, řešení symptomů, virové clearance a nežádoucích účinků u ambulantních pacientů, kdy 3 z těchto studií byly hodnoceny také ve stanovisku IDSA. Tyto studie srovnávaly léčbu ivermektinem s placebem nebo v porovnání se standardní péčí.

Studie, které Ústav posoudil v rámci tohoto stanoviska, a které splňovaly požadavek na to, že se jednalo o randomizované, placebem kontrolované studie a které informovaly o doporučeních pro ambulantní pacienty nebo pacienty hospitalizované s mírným nebo středně závažným COVID-19, zahrnovaly čtyři studie (Chaccour C et al, 2020, Bukhari SKHS et al, 2021, Ravikirti et al, 2021, López-Medina E et al, 2021). Studie, které srovnávaly ivermektin s jinou terapií (např. hydroxychlorochinem), byly vyloučeny, protože přítomnost srovnávací léčby, může zkreslit data o účinnosti ivermektinu. Stejně tak byly z posouzení vyloučeny neintervenci studie. Poslední uvedená studie (López-Medina E et al, 2021) byla publikována až 4. 1. 2021, v porovnání s ostatními studiemi byla prováděna na větším skupině pacientů.

Důkazy o účinnosti u ambulantních pacientů jsou nejisté. Ve studii Ravikirti et al, 2021 (dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie) bylo zařazeno 55 pacientů do ramene s ivermektinem a 57 pacientů do ramene s placebem. Ve studii nebyl statisticky významný rozdíl v primárním cíli studie – negativní RT-PCR test ve dni 6, nicméně signifikantně vyšší byl vliv na mortalitu (žádné úmrtí v nemocnici ve skupině s ivermektinem oproti 4 úmrtím ve skupině s placebem). Ve studii Bukhari SKHS et al, 2021 bylo zařazeno 50 pacientů do ramene s ivermektinem oproti 50 pacientů, kteří dostávali placebo. Ve skupině s ivermektinem (jednorázová dávka 12 mg ivermektinu) došlo k rychlejší clearance virémie (3 dny po zahájení léčby došlo k vymizení virémie u 17 pacientů, kteří dostávali ivermektin, oproti 2 pacientům, kteří dostávali placebo. Ve studii Chaccour C et al, 2020 bylo léčeno pouze 12 pacientů ivermektinem ve srovnání s 12 pacienty na placebo. Ve skupině s ivermektinem dostali pacienti jednorázovou dávku 0,4 mg/kg. Ve skupině s placebem a ivermektinem nebyl prokázán vliv na clearance virémie, nicméně ve skupině s ivermektinem byly hlášeno zmírnění příznaků (kašel, ztráta čichu) a náznaky nižší tvorby protilátek. Tato studie má však limitace vzhledem k možnému zkreslení subjektivně hlášených příznaků.

López-Medina et al, 2021: Studie provedená u 476 pacientů, kdy 238 dostávalo ivermektin v dávce 0,3 mg/kg/den po dobu 5 dnů a 238 dostávalo placebo. Doba do vymizení příznaků nebyl statisticky významná u pacientů, kteří dostávali ivermektin a u pacientů, kteří dostávali placebo (medián, 10 dnů oproti 12 dnům; rozdíl: -2 dny [IQR, -4 to 2]; HR (Hazard Ratio) pro vymizení příznaků, 1.07 [95% CI, 0.87 - 1.32; p=0,51]. U skupiny s ivermektinem došlo k vymizení příznaků u 82% pacientů a u skupiny s placebem u 79% pacientů nejpozději do dne 21. U dospělých s mírným COVID-19 5denní léčba ivermektinem ve srovnání s placebem významně nezlepšila čas do vymizení příznaků. Zjištění z této studie nepodporují použití ivermektinu k léčbě mírného

COVID-19, i když k pochopení účinků ivermektinu na další klinicky relevantní výsledky mohou být zapotřebí rozsáhlejší studie.

Úroveň evidence je nedostatečná ve srovnání se standardy pro posuzování účinnosti léčby, nicméně jak je správně uvedeno i v mezioborovém stanovisku ČSARIM, ČSIM, SIL, ČPFS ČLS JEP a SPL ze dne 25. 2. 2021, při klinickém uvážení lékaře však ani toto stanovisko experimentální léčbu ivermektinem nevyklučuje. **Vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu a nedostatku jiných léčebných alternativ je možné použití neregistrovaného léčivého přípravku povolit za předpokladu, že se k takovému použití vyjádří příslušné odborné společnosti a předejit tak neuváženému používání ivermektinu získaného na černém trhu nebo užíváním nevhodných veterinárních přípravků nebo nevhodných lékových forem (krém, pasta). Ústav nevidí benefit přípravku v účinnosti, kterou považuje pro léčbu mírného a středně závažného COVID-19 u ambulantních pacientů za nedoloženou, nicméně při dávce 0,2 mg/kg/den podaných 1. a 3. den a maximální denní dávce 24 mg lze toto dávkování na základě rozhodnutí lékaře léčit COVID-19 ivermektinem lze tuto léčbu považovat za bezpečnou. Přínosem tedy zůstává omezení rizika užívání ivermektinu získaného z černého trhu nebo léčba veterinárními přípravky.**

V souvislosti s nepříznivým vývojem epidemiologické situace týkající se výskytu onemocnění COVID-19 způsobeném virem SARS-CoV-2 v České republice je přijatelné zajistit dostupnost léčivé látky ivermektin na území České republiky pouze za předpokladu, že se k takovému použití vyjádří i příslušné odborné společnosti, v jejichž gesci je vydání doporučených postupů. V případě vydání rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví Ústav doporučuje, po zhodnocení možných rizik a přínosu léčby, omezit použití pouze pro pacienty starší 18 let **za předpokladu, že jsou zvažena velmi omezená data pro účinnost v indikaci léčby COVID-19 a za nejvhodnější považuje u ambulantních pacientů podání ivermektinu v dávce 0,2 mg/kg/den podaných 1. a 3. den a maximální denní dávce 24 mg nebo pouze podání jedné jednorázové dávky 12 mg.** Toto dávkování Ústav posoudil z možných dávkovacích schémat jako bezpečné.

Ivermektin není registrován pro léčbu COVID-19 v žádném státě, v současnosti je schváleno jeho nouzové použití na Slovensku (Ivermex tbl. 4 x 3 mg, Ermetin tbl. 10x 3 mg, a Ivermectin Tablet USP Iver-John 6 tbl, 100 x 6 mg). Vzhledem k dobrému bezpečnostnímu profilu, potenciálním, byť robustně nedoloženým klinickým efektem při léčbě COVID-19 představuje ivermektin možnou alternativu při podpůrné léčbě ambulantních pacientů s COVID-19. Používání ivermektinu bylo rovněž plošně zavedeno v Peru, kde byl po zavedení plošného používání ivermektinu pozorován pokles úmrtnosti na COVID-19 (jedná se však o nepřímou korelaci, kterou Ústav uvádí pouze pro ucelenou informaci) (Chamie-Quintero JJ et al, 2021: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3765018).

K posouzení jakosti (kvality) uvádí Ústav následující: stanovisko se týká pouze léčivých přípravků v perorální lékové formě, které jsou registrované v jiné zemi EU. V takovém případě považuje Ústav kvalitu léčivého přípravku za dostatečně doloženou.

Ústav posoudil data o bezpečnosti v zamýšlené indikaci, dávce a délce léčby a konstatuje, že při uvedeném dávkování je léčba bezpečná (v indikaci infekce *Wuchereria bancrofti* je možná léčba až 0,4 mg/kg/den jednorázově). Poločas eliminace je 12 h (z ohledem na delší poločas eliminace je vhodné dávkování obden). Preklinické studie nenaznačují, že by ivermektin významně ovlivňoval CYP3A4 nebo jiné enzymy CYP (2D6, 2C9, IA2 a 2E1). Nepředpokládají se tedy zásadní lékové interakce.

Ústav uvádí, že dostupný registrovaný léčivý přípravek Veklury (remdesivir), je inhibitor polymerázy nukleosidové ribonukleové kyseliny, který prokázal antivirovou aktivitu proti SARS-CoV-2. Schválená indikace Veklury je omezena na léčbu COVID-19 u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg) vyžadujících hospitalizaci. Dostupný léčivý přípravek Fortecortin a Dexamethasone Krka (léčivá látka dexamethason) je indikován k léčbě onemocnění způsobeného koronavirem 2019 (COVID-19) u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a starších, s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří vyžadují suplementární oxygenoterapii, což jsou v obou případech skupiny pacientů pro zamýšleném použití ivermectinu. Ústav doporučuje, aby byl pacient seznámen se všemi možnostmi a riziky léčby před podáním ivermectinu.

Ústav nemá informace o možných interakcích výše uvedených léčivých přípravků v případě současného podávání.

Jelikož se jedná o použití neregistrovaného léčivého přípravku, doporučuje Ústav v rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví zdůraznit:

- Při dodávkách a distribuci léčivého přípravku musí být dodržen zákon o léčivech a příslušné prováděcí právní předpisy
- Při dodávce léčivého přípravku musí být zajištěn překlad příbalové informace do českého jazyka a tato příbalová informace poskytnuta pacientovi (jednotlivé léčivé přípravky se mohou lišit složením, pomocnými látkami a informacemi k použití a skladování)
- Při dodávce léčivého přípravku musí být zajištěn překlad souhrnu údajů o přípravku do českého jazyka a tento souhrn údajů o přípravku poskytnut předepisujícímu lékaři (jednotlivé léčivé přípravky se mohou lišit složením, pomocnými látkami a informacemi k použití a skladování)
- Pacient musí podepsat informovaný souhlas, že je léčen neregistrovaným léčivým přípravkem použitým v neschválené indikaci a musí být informován o odlišnostech v dávkování a použití v indikaci COVID-19 oproti příbalové informaci a souhrnu údajů o přípravku daného přípravku
- Při léčbě ivermektinem je potřeba sledovat jaterní funkce před léčbou a po ukončení léčby
- Vzhledem k riziku teratogenity nepodávat u těhotných
- Nepoužívat u dětí do 18 -ti let věku
- Nepoužívat přípravky určené pro veterinární použití
- povinnost lékařů hlásit nežádoucí účinky v souladu s § 93b odst. 1 zákona o léčivech a s ohledem na specifickou situaci a ochranu veřejného zdraví též uvést požadavek hlásit jakékoli nežádoucí účinky, které se vyskytnou v souvislosti s podáním neregistrovaného léčivého přípravku, a to způsobem stejným jako v § 93b odst. 1 zákona o léčivech (tzn. přes webové rozhraní SÚKL: www.sukl.cz - Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku)
- Požadavek na retrospektivní sběr dat o účinnosti léčby a předložení souhrnné zprávy o léčbě po 3 měsících (návrh sběru dat je doporučeno předložit v podobě oznámení neintervenční studie přes webové rozhraní SÚKL), pro zapojení do neintervenční studie je vhodné zapojení více pracovišť

Jedná se o zajištění léčivého přípravku pro léčbu závažného zdravotního stavu dospělých v důsledku šíření původce onemocnění, pro které nemusí být dostatečně účinná nebo vhodná léčba registrovanými léčivými přípravky, a kteří jsou hospitalizováni s infekcí SARS-CoV-2. Jelikož se Ústav nemůže jednoznačně vyjádřit

k účinnosti této léčby, je třeba, aby Ministerstvo zdravotnictví ČR konzultovalo s odbornými společnostmi možný přínos této léčby, indikační omezení, kontraindikace, dávkovací režim, doporučení podávat v kombinaci s jinými léčivými přípravky a rozsah informace pro předepisující lékaře i pacienty v českém jazyce.

2) Zajištění distribuce

V ČR neregistrovaný léčivý, s platnou registrací v některém členském státě Evropské unie, bude zajištěn prostřednictvím schváleného distributora, který je vybaven příslušnými oprávněními. Distribuce musí být prováděna dle zákona o léčivech, a o uskutečněných dodávkách do lékáren, zdravotnických zařízení nebo jiným distributorům informovat Ústav nejpozději do 48 hodin na adresu marketreport@sukl.cz, s uvedením data, počtu balení, šarže a odběratele, kterému byl léčivý přípravek dodán.

V případě, že léčivý přípravek bude nakoupen prostřednictvím nemocniční lékárny, kterou k tomu pověří Ministerstvo zdravotnictví ČR ve svém rozhodnutí. Pověřená lékárna může dodávat přípravek do nemocničních lékáren dalších poskytovatelů zdravotních služeb, provozujících zdravotnická zařízení s lůžkovou péčí a specializovanými pracovišti zabývajícími se léčbou onemocnění COVID-19. Ústav doporučuje, aby Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí stanovilo povinnost lékárny informovat Ústav o uskutečněných dodávkách do zdravotnických zařízení nejpozději do 48 hodin na adresu marketreport@sukl.cz, s uvedením data, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl léčivý přípravek dodán.

3) Zajištění výdeje a používání

Výdej předmětného léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Závěr:

Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o léčivý přípravek, který nemá na trhu ČR žádnou alternativu a jedná se o zajištění léčivého přípravku pro podpůrnou léčbu závažného zdravotního stavu, Ústav připouští udělení výjimky povolující použití neregistrovaných humánních léčivých přípravků v perorální lékové formě s obsahem léčivé látky ivermektin u ambulantních pacientů s COVID-19, pouze za předpokladu, že se k léčebnému přínosu pozitivně vyjádří relevantní odborné společnosti. V případě vydání rozhodnutí musí být dodrženy podmínky výše uvedené a při zvážení dobrého bezpečnostního profilu, avšak nedostatečně doložené účinnosti u ambulantních pacientů s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, kdy jsou pouze omezená data o účinnosti v předmětné indikaci a dávce (0,2 mg/kg/den podaných 1. a 3. den, při maximální denní dávce 24 mg nebo 12 mg ivermektinu jako jedna jednorázová dávka). Při distribuci, výdeji a zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné, s výjimkou výše uvedených odlišností, dodržovat ustanovení zákona o léčivech. Toto stanovisko odpovídá aktuálnímu stavu poznání, není však vyloučeno, že se poznatky o léčbě COVID-19 ivermektinem mohou změnit. V takovém případě bude Ústav neprodleně informovat Ministerstvo zdravotnictví k přijetí příslušných opatření.

S pozdravem

Mgr. Irena Storová, MHA
ředitelka Státního ústavu pro kontrolu léčiv