

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Sekce cenové a úhradové regulace

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

V Řeži dne 12. 7. 2019

Podnět k zahájení řízení o opatření obecné povahy ke stanovení výše úhrady nového individuálně připravovaného léčivého přípravku

Společnost **RadioMedic s.r.o.** se sídlem na adrese Husinec-Řež 289, 250 68 Řež, Česká republika, IČO 28389638 (dále jen RadioMedic) **předkládá** v souladu s § 15, odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění ve znění pozdějších předpisů **podnět k zahájení řízení ke stanovení výše úhrady** a zařazení nového kódu do seznamu individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP), podskupiny 13 individuálně připravovaná radiofarmaka (IPRF) opatřením obecné povahy pro nové diagnostické radiofarmakum [¹⁸F]FMISO.

Přípravek [¹⁸F]FMISO je neregistrovaný léčivý přípravek, jehož dodání na trh v České republice je umožněno na základě Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví České republiky (MZ ČR) o povolení Specifického léčebného programu (SpLP), které bylo vydáno na základě souhlasného stanoviska SÚKL (sp.zn. suklS431511/2018) ze dne 7.5.2019.

Rozhodnutí MZ ČR se souhlasem k provedení SpLP s využitím neregistrovaného léčivého přípravku (č.j. MZDR 55047/2018-4-OLZP) bylo vydáno dne 17. 6. 2019, s nabytím právní moci ke dni 4. 7. 2019 (*Příloha 1*).

Informace o léčivém přípravku

Název přípravku: [¹⁸F]FMISO

Léčivá látka: Fluoromisonidazolum (18F)

Síla: 1-8 GBq

Léková forma: injekční roztok

Cesta podání: intravenózní aplikace

Velikost balení: 1 GBq; 1,25 GBq; 1,5 GBq; 1,75 GBq; 2 GBq; 2,25 GBq; 2,5 GBq; 3 GBq; 3,5 GBq; 4 GBq; 4,5 GBq; 5 GBq; 6 GBq; 7 GBq; 8 GBq

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka V09

[¹⁸F]FMISO je pozitronové diagnostické radiofarmakum, které se v klinické praxi používá pro zobrazení míry hypoxie solidních nádorů pomocí pozitronové tomografie (PET).

Vzhledem k rostoucímu počtu nádorových onemocnění a výraznému rozvoji cílených léčebných možností je stále důležitější podrobná charakteristika nádorových tkání u konkrétního pacienta, aby bylo možno aplikovat cílenou personalizovanou terapii. Jednou z významných charakteristik nádorových buněk je stav jejich zásobení kyslíkem. Je známo, že kyslík je významný radiosenzibilizátor, zatímco hypoxie v nádorové tkáni má negativní vliv na výsledek protinádorové

terapie a zhoršuje prognózu onemocnění. Maligní nádory jsou totiž při nedostatku kyslíku v jejich tkáni relativně resistantní na chemoterapii a ozařování. [¹⁸F]FMISO tak neslouží pouze k průkazu ischemie v nádoru, ale používá se také k odhadu prognózy onemocnění. Slouží také k určení reakce nádorů na léčbu, zejména u radioterapie, a může se použít také časně po započetí léčby k hodnocení jejího efektu. [¹⁸F]FMISO je klíčový marker pro stanovení míry hypoxie nádorové tkáně, což výrazně snižuje zbytečné ozařování resistantních nádorů a tím neopodstatněné prodlužování léčby a zhoršování zdravotního stavu pacientů.

Radiofarmakum [¹⁸F]FMISO patří chemicky do skupiny derivátů nitroimidazolů a má podobnou farmakokinetiku i farmakodistribuci. Akumuluje se pasivně v hypoxických buňkách prostou difuzí, jeho koncentrace v cílové tkáni není ovlivněna stupněm perfuze. V normálně okysličených buňkách je molekula [¹⁸F]FMISO reoxidována, volně difunduje zpět do krevního řečiště, je metabolizována v játrech a vylučována spolu s radioaktivním fluorem-18 ledvinami do moči. V hypoxické buňce k reoxidaci nedochází, takže radioaktivní [¹⁸F]FMISO v buňce zůstává a gama záření emitované anihilací pozitronů je možné zaznamenat pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). [¹⁸F]FMISO se akumuluje pouze v živých hypoxických buňkách s funkčními nitroreduktázovými systémy, nikoliv v nekrotických buňkách. [¹⁸F]FMISO se váže na intracelulární molekuly v koncentraci nepřímě úměrné nitrobuněčné koncentraci kyslíku. V hypoxických buňkách je vázáno kovalentně, což umožňuje stanovení hypoxie buněk pomocí PET zobrazení.

[¹⁸F]FMISO se využívá především pro odhad odezvy maligních nádorů na chemoterapii a radioterapii, protože se vzrůstající hypoxií jsou nádory vůči terapii resistantnější. Na chemorezistenci a agresivnějším chování nádorů se podílí i jejich hypoxie. Prakticky ve všech solidních nádorech jsou v důsledku neadekvátní angiogeneze přítomny hypoxické oblasti. Změny exprese genů indukovaných hypoxií, které se podílejí na jejich vzniku a progresi byly prokázány u řady nádorů. Hypoxií indukovaný transkripční faktor (HIF) je hlavní transkripční faktor aktivovaný hypoxií, který se podílí na dediferenciaci a agresivnějším fenotypu buněk. Hypoxie je jednou z příčin snížení cytostatiky indukované apoptózy, zvýšení rezistence a genetické nestability.

Z tohoto faktu vyplývá, že s vyšší hypoxií vzrůstá i progresse onemocnění a zkracuje se doba přežití nemocných. Pokud je protinádorová terapie úspěšná, hypoxie nádorové tkáně obvykle klesá. Včasná diagnostika hypoxie nádorové tkáně je tedy velmi potřebná, především před započatím radioterapie. Ischemické oblasti nádorů je totiž potřeba pro stejnou klinickou efektivitu ozářit větší dávkou.

Vzhledem k tomu, že buněčná oxygenace hraje důležitou roli ve fyziologii nádorů, představuje [¹⁸F]FMISO klinicky významné radiofarmakum zejména s důrazem na individualizovanou léčbu pacienta, stanovení správné dávky radioterapie či chemoterapie, stanovení reakce na léčbu, určení stupně malignity i pro další klinickou prognózu pacientů.

Nejcitlivějšími nádory k hypoxii a v současnosti hlavními indikacemi pro vyšetření pomocí [¹⁸F]FMISO jsou zejména nádory mozku (gliomy), nádory v oblasti hlavy a krku (zejména dlaždicobuněčné karcinomy, HNSCC), nemalobuněčné bronchogenní karcinomy (NSCLC), karcinomy renálních buněk (RCC), karcinomy prsu a sarkomy.

Cenové podklady

Následující tabulka shrnuje ceny původce pro jednotlivé velikosti balení přípravku včetně obchodní přírážky a DPH.

kód SÚKL	název LP	velikost balení (GBq)	cena původce (Kč)	obchodní přírážka (%)	cena bez DPH (Kč)	DPH (%)	konečná cena (Kč)
242816	[¹⁸ F]FMISO	1	37700	27	47850	10	52635
242817	[¹⁸ F]FMISO	1,25	42800	27	54300	10	59730
242818	[¹⁸ F]FMISO	1,5	48800	27	61950	10	68145
242819	[¹⁸ F]FMISO	1,75	53850	27	68350	10	75185
242820	[¹⁸ F]FMISO	2	60300	27	76550	10	84205
242821	[¹⁸ F]FMISO	2,25	64550	27	81950	10	90145
242822	[¹⁸ F]FMISO	2,5	70000	27	88850	10	97735
242823	[¹⁸ F]FMISO	3	79650	27	101150	10	111265
242824	[¹⁸ F]FMISO	3,5	89150	27	113200	10	124520
242825	[¹⁸ F]FMISO	4	99050	27	125750	10	138325
242826	[¹⁸ F]FMISO	4,5	108150	27	137300	10	151030
242827	[¹⁸ F]FMISO	5	116400	27	147800	10	162580
242828	[¹⁸ F]FMISO	6	132950	27	168800	10	185680
242829	[¹⁸ F]FMISO	7	147050	27	186750	10	205425
242830	[¹⁸ F]FMISO	8	158750	27	201600	10	221760

Podklady ke stanovení úhrady

[¹⁸F]FMISO je dodáván výrobcem na trh jako hromadně vyráběný léčivý přípravek. K přípravě individuální dávky pro pacienta dochází až na radiofarmaceutickém pracovišti konkrétního oddělení nukleární medicíny.

Vzhledem k diagnostickému charakteru přípravku bude pacientům aplikován léčivý přípravek [¹⁸F]FMISO jednorázově.

Doporučená aplikovaná aktivita [¹⁸F]FMISO pro dospělé je dle údajů uvedených v dokumentu Informace pro zdravotnické pracovníky (v rozsahu SmPC) 300-550 MBq, průměrně 400 MBq pro 70kg pacienta, dávku je však vždy třeba upravit v závislosti na tělesné hmotnosti, na typu použité zobrazovací techniky, klinické potřebě a stavu pacienta (*Příloha 2*).

Maximální aplikovatelný objem je 5 ml.

Na základě farmakokinetických údajů pro [¹⁸F]FMISO u člověka je optimální doba pro provedení PET vyšetření 2-3 hodiny po aplikaci, což je delší časový úsek než je běžné pro jiná diagnostická PET radiofarmaka. Z této skutečnosti je také odvozena vyšší průměrná aplikovaná aktivita [¹⁸F]FMISO než je klinicky zavedená dávka pro nejčastěji používané PET diagnostické radiofarmakum 18F-FDG.

Snímání se provádí standardně PET kamerou, případně hybridní PET/CT nebo PET/MRI kamerou k upřesnění lokalizace tumorózních ložisek.

Radionuklid fluor-18 má poločas rozpadu 110 minut. Přeměňuje se emisí pozitronu na stabilní kyslík-18. Pozitron zaniká anihilací za emise dvou fotonů gama s energií 511 keV.

Dle metodiky SÚKL pro stanovení výše úhrady IPRF SP-CAU-004-W (vydání 9) se náklady spojené s přípravou radiofarmaka do aplikační formy řídí zařazením radiofarmaka [¹⁸F]FMISO do skupiny 1 - Pozitronová radiofarmaka s ultrakrátkým poločasem přeměny.

Vzhledem k charakteristice přípravku a podobnosti přípravy s jinými rutinně používanými PET radiofarmaky (18F-FDG, 18F-FLT apod.) navrhujeme použít pro výpočet výše úhrady:

korekční faktor na klinické využití: 0,8

korekční faktor na rychlý rozpad: 0,55.

Podklady pro přímé materiálové náklady (PMN) radiofarmaceutického pracoviště, včetně kalkulace časové náročnosti, minutového využití přístrojů a režijních nákladů pro návrh stanovení výše úhrady za 1 MBq přípravku v aplikační formě byly po konzultaci s RF sekci České společnosti pro nukleární medicínu (ČSNM) použity hodnoty pro 18F-FLT dle Přílohy č. 1 Kalkulační list úhrad OOP 02-2019. Detailní rozpis jednotlivých položek PMN nemá RadioMedic při podání podnětu k dispozici.

Předpokládané použití radiofarmaka [¹⁸F]FMISO jako zvlášť použitého LP k výkonům:

47351 Pozitronová emisní tomografie (PET) trupu

47353 Pozitronová emisní tomografie (PET) limitované oblasti

47355 Hybridní výpočetní a pozitronová emisní tomografie (PET/CT)

47357 Hybridní vyšetření magnetickou rezonancí a pozitronovou emisní tomografií (PET/MRI)

Návrh stanovení výše úhrady

Návrh stanovení výše úhrady je zpracován v souladu s Cenovým předpisem MZ ČR 1/2019/FAR o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní účely a Metodikou SÚKL SP-CAU-004-W (vydání 9) pro stanovení úhrady individuálně připravovaných radiofarmak.

Položka	Cena za přípravu RF v aplikační formě (Kč / 1 MBq)
Průměrná cena za 1 DJ RF (DF = 1 MBq)	38,09
Přímé materiálové náklady (PMN)	0,042
Minutové využití přístrojů	0,4
Úhrada času pracovníků	0,27
Režie radiofarmaceutického pracoviště	0,18
Korekční faktor na klinické využití	0,8
Korekční faktor na rychlý rozpad	0,55
Celkem úhrada v Kč / 1 MBq	87,46

Na českém trhu není dostupná jiná alternativa pro stanovení hypoxie tkání. V době podání podnětu není zkušenost s použitím tohoto typu diagnostika a nelze zcela odhadnout preferovanou velikost balení radiofarmaka.

Podklad pro kalkulaci ceny za 1 definovanou jednotku (DJ) pro výpočet úhrady není proto určen na základě váženého průměru, ale je stanoven na základě průměrné ceny za 1 MBq (včetně OP a DPH) ze všech schválených velikostí balení.

Farmakoekonomické údaje

Do specifického léčebného programu budou zařazeni pacienti z věkové skupiny 2-80 let, kterým byl diagnostikován solidní tumor s podezřením na hypoxii tkáně tohoto nádoru.

Fyziologické pochody v nádorech se liší od procesů v normálních tkáních. Podmínky, které panují uvnitř nádorové tkáně, mohou vést až k hypoxii. To nastává zejména tehdy, kdy buněčná proliferace přesáhne kapacitu angiogenese, proto nároky na množství kyslíku rychle rostoucích nádorových buněk přesáhnou jeho lokální dostupnost. Nepříjemným důsledkem hypoxie nádorové tkáně je skutečnost, že hypoxické buňky se stávají rezistentními k radioterapii i chemoterapii a komplikují tak léčbu. Proto je důležité v rané fázi terapie identifikovat tyto hypoxické oblasti nádoru, aby bylo možné odhadnout riziko selhání léčby. Hypoxické buňky mohou ozáření přežít a zachovat si schopnost dalšího růstu.

Stupeň akumulace [^{18}F]FMISO hodnocený pomocí SUV (standardized uptake value) predikuje lokální recidivu nádoru. Při $\text{SUV} \geq 2$ je pravděpodobnost lokální recidivy vysoká. Rovněž charakter akumulace [^{18}F]FMISO v nádorové tkáni má vztah k prognóze a reakci na léčbu.

Klinická účinnost [^{18}F]FMISO byla prokázána řadou studií publikovaných v odborné literatuře i vlastním klinickým hodnocením provedeným předkladatelem žádosti o SpLP.

Dle přiloženého odborného posudku předsedy výboru Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP (Příloha 3) je na základě korespondenčního průzkumu v onkologických centrech přibližný odhad počtu vyšetřených pacientů okolo 200/rok.

Rozložení jednotlivých vyšetření v čase bude zřejmě nerovnoměrné podle toho, jak budou pacienti na vyšetření indikováni onkologickými nebo jinými klinickými pracovišti.

Odhad využitelnosti radiofarmaka [^{18}F]FMISO:

Doporučené rozmezí aplikovaného RF v MBq: 300-550 MBq v závislosti na tělesné hmotnosti, na typu použité zobrazovací techniky, klinické potřebě a stavu pacienta.

Vzhledem k vyšší aplikované aktivitě plynoucí z farmakokinetiky a delšího času potřebného k akumulaci radiofarmaka v hypoxických oblastech nádoru před snímáním pacienta na PET kameře, se odhaduje, že z 2 GBq balení [^{18}F]FMISO bude možné připravit individuální dávku pro vyšetření 3 pacientů.

Závěr

Ve fázi rozhodování o nejvhodnější terapii pro konkrétního pacienta je znalost míry hypoxie tumorů pro ošetřujícího onkologa klíčovou informací. Tuto informaci mu může poskytnout právě PET vyšetření s diagnostickým radiofarmakem [^{18}F]FMISO. Žádná jiná dostupná a takto minimálně invazivní metoda pro stanovení hypoxie není v současnosti lékařům k dispozici.

Seznam příloh:

Příloha 1: Rozhodnutí MZ ČR se souhlasem k provedení SpLP

Příloha 2: Informace pro zdravotnické pracovníky (v rozsahu SmPC)

Příloha 3: Stanovisko výboru Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP

Příloha 4: Cenové podklady ve formátu xls



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

V Praze 17. června 2019
Č. j.: MZDR 55047/2018-4/OLZP



MZDRX016C153

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví, oddělení léčiv a zdravotnických prostředků (dále jen „Ministerstvo“) jako orgán příslušný k rozhodnutí podle § 11 písm. a) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), na základě žádosti podané společností RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 250 68 Řež, IČO: 28389638, a na základě ustanovení § 49 odst. 3 zákona o léčivech, rozhodlo v souladu s ustanovením § 67 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) tak, že

souhlasí se specifickým léčebným programem s využitím neregistrovaných humánních léčivých přípravků

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 1GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 1,25GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 1,5GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 1,75GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 2GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 2,25GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 2,5GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 3GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 3,5GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 4GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 4,5GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 5GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 6GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 7GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež

[¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq (fluoromisonidazolum (¹⁸F), injekční roztok; 8GBq,
výrobce: RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 25068 Řež,
(dále jen „léčivé přípravky [¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq“).

Tento souhlas je platný do 30. 6. 2021 za níže uvedených podmínek:

1. Výdej léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis, ošetřující lékař je povinen informovat pacienta o skutečnosti, že mu má být podán neregistrovaný léčivý přípravek v rámci specifického léčebného programu.

2. Předkladatel léčebného programu (RadioMedic s.r.o., Řež) je povinen:

- zajistit, aby na vnějším obalu každého balení přípravku bylo uvedeno sdělení, že přípravek je používán v rámci specifického léčebného programu (např. formou štítku), a aby pacienti, kterým bude přípravek podáván, měli k dispozici informaci pro pacienty jejíž součástí bude formulář informovaného souhlasu pacienta (*Specifický léčebný program - Diagnostika hypoxie tkání solidních tumorů pomocí [¹⁸F]FMISO - Informace pro pacienty*),

- zajistit, aby lékaři, kteří budou přípravky předepisovat, měli k dispozici odbornou informaci o přípravku (*Specifický léčebný program - Diagnostika hypoxie tkání solidních tumorů pomocí [¹⁸F]FMISO - Informace pro zdravotnické pracovníky*),
- v intervalu 3 měsíců předkládat Ministerstvu a Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv zprávu o průběhu programu (vyhodnocení výskytu všech nežádoucích účinků, počty použitých balení přípravku) a po ukončení programu pak předložit zprávu závěrečnou.

3. Cíl schváleného programu:

včasná diagnostika hypoxie tkání solidních nádorů metodou pozitronové emisní tomografie (PET) u pacientů od 2 do 80 let věku.

Pracoviště: Kliniky (oddělení) nukleární medicíny poskytovatelů zdravotních služeb formou ambulantní a lůžkové péče s přístrojovým vybavením pro PET, PET/CT nebo PET/MRI zobrazení.

4. Distributor přípravků:

RadioMedic s.r.o., Husinec-Řež 289, 250 68 Řež.

5. Počet balení přípravků:

900 (platí kumulativně pro všechny přípravky).

Odůvodnění

Dne 14. 12. 2018 byla Ministerstvu doručena žádost (doplněná podáním ze dne 7. 5. 2019) společnosti RadioMedic s.r.o., se sídlem Husinec-Řež 289, 250 68 Řež, IČO: 283899638 (dále jen „předkladatel“), o vydání souhlasu se specifickým léčebným programem s využitím neregistrovaných humánních léčivých přípravků [¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq.

V rámci posuzování žádosti zjišťovalo Ministerstvo, zda jsou splněny podmínky pro vydání souhlasu stanovené právními předpisy. Předkladatel v plánu specifického léčebného programu upozornil, že vzhledem k rostoucímu počtu nádorových onemocnění a výraznému rozvoji cílených léčebných možností, je stále důležitější podrobná charakteristika nádorových tkání u konkrétního pacienta, aby bylo možno aplikovat cílenou personalizovanou terapii. Jednou z významných charakteristik nádorových buněk je stav jejich zásobení kyslíkem. Je známo, že kyslík je významný radiosenzibilizátor, zatímco hypoxie v nádorové tkáni má negativní vliv na výsledek protinádorové terapie a zhoršuje prognózu onemocnění. Maligní nádory jsou totiž při nedostatku kyslíku v jejich tkáni relativně rezistentní na chemoterapii a ozařování. Léčivé přípravky [¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq jsou pozitronová radiofarmaka, která se v klinické praxi používají pro zobrazení hypoxie nádorů pomocí pozitronové tomografie (PET). Nejcitlivějšími nádory k hypoxii a v současnosti hlavními indikacemi pro vyšetření pomocí léčivých přípravků [¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq jsou zejména nádory mozku (gliomy), nádory v oblasti hlavy a krku (zejména dlaždicobuněčné karcinomy), nemalobuněčné bronchogenní karcinomy, karcinomy renálních buněk, karcinomy prsu a sarkomy. Léčivé přípravky [¹⁸F]FMISO 1 – 8GBq se využívají především pro odhad rezervy maligních nádorů na chemoterapii a radioterapii, protože vzrůstající hypoxií jsou nádory vůči terapii rezistentnější. Na chemorezistenci a agresivnější chování nádorů se podílí i jejich hypoxie. Prakticky ve všech solidních nádorech jsou v důsledku neadekvátní angiogeneze přítomny hypoxické oblasti. Změny exprese genů indukovaných hypoxií, které se podílejí na jejich

vzniku a progresi byly prokázány u řady nádorů. Hypoxií indukovaný transkripční faktor (HIF) je hlavní transkripční faktor aktivovaný hypoxií, který se podílí na dediferenciaci a agresivnějším fenotypu buněk. Hypoxie je jednou z příčin snížení cytostatiky indikované apoptózy, zvýšení rezistence a genetické nestability. S vyšší hypoxií vzrůstá i progres onemocnění a zkracuje se doba přežití nemocných.

Předkladatel dále uvedl, že pokud je protinádorová terapie úspěšná, hypoxie nádorové tkáně obvykle klesá. Včasná diagnostika hypoxie nádorové tkáně je tedy velmi potřebná, především před započatím radioterapie. Ischemické oblasti nádorů je totiž potřeba pro stejnou klinickou efektivitu ozářit větší dávkou. Léčivé přípravky [^{18}F]FMISO 1 – 8GBq se váží na intracelulární molekuly v koncentraci nepřímo úměrné nitrobuněčné koncentraci kyslíku. V hypoxických buňkách je vazba kovalentní, což umožňuje stanovení hypoxie buněk pomocí PET zobrazení. Vzhledem k tomu, že buněčná oxygenace hraje důležitou roli ve fyziologii nádorů, představují léčivé přípravky [^{18}F]FMISO 1 – 8GBq klinicky významná radiofarmaka zejména s důrazem na individualizovanou léčbu pacienta, stanovení správné dávky radioterapie, stanovení reakce na léčbu, určení stupně malignity i pro další klinickou prognózu pacientů.

V rámci specifického léčebného programu budou používány léčivé přípravky identické s přípravky použitými v klinickém hodnocení EudraCT 2011-000839-84 schváleném Státním ústavem pro kontrolu léčiv (rozhodnutí ze dne 24. 1. 2013, sp. zn. sukls232732/2012).

Ministerstvu, v souvislosti s podáním žádosti o vydání souhlasu se specifickým léčebným programem s využitím léčivých přípravků [^{18}F]FMISO 1 – 8GBq, bylo doručeno, ve smyslu ustanovení § 49 odst. 3 zákona o léčivech, stanovisko Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ze dne 7. 5. 2019, sp.zn. sukls431511/2018. Z hlediska skutečností rozhodných pro posouzení žádosti uvedl Ústav v části svého stanoviska 7. léčivý přípravek, že v rámci posuzování farmaceutické dokumentace odhalil nedostatky pro chemický prekurzor NITTP, konkrétně se jedná o absenci testu na obsah („assay“) NITTP a předložení nevalidovaných analytických metod HPLC a GC pro testování prekurzoru NITTP. Ústav proto svolal konzultaci za účasti zástupců předkladatele a odborných posuzovatelů farmaceutické dokumentace. Vzhledem k tomu, že se jedná o přípravek určený pro diagnostické použití, a že je i přes zmíněné nedostatky riziko pro pacienty minimální a s ohledem na výše zmíněné klinické hodnocení, považuje Ústav jeho jakost, účinnost a bezpečnost za dostatečně doložené.

Předkladatel byl v rámci konzultace Ústavem upozorněn, že v případě dalšího předložení nového klinického hodnocení nebo navazujícího specifického léčebného programu musí být nedostatky farmaceutické dokumentace odstraněny.

V části svého stanoviska Závěr Ústav uvedl, že žádost zohledňuje dostatečným způsobem všechny prvky požadované pro specifický léčebný program zákonem o léčivech a s ohledem na povahu léčivého přípravku a jeho terapeutickou potřebnost Ústav doporučil udělení souhlasu při zohlednění Ústavem navržených požadavků.

Sdělením ze dne 3. 6. 2019 (předkladateli léčebného programu doručeno do jeho datové schránky dne 4. 6. 2019) Ministerstvo oznámilo předkladateli léčebného programu, že bylo ukončeno zjišťování podkladů pro rozhodnutí ve správním řízení vedeném pod č. j. MZDR 55047/2018/FAR. V souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu stanovilo Ministerstvo předkladateli léčebného programu lhůtu k vyjádření se k shromážděným podkladům

pro rozhodnutí v délce 7 dnů od doručení tohoto sdělení. Předkladatel se ve lhůtě ke shromážděným podkladům nevyjádřil.

Oproti požadavku předkladatele na délku doby platnosti specifického léčebného programu na dobu 3 let, Ministerstvo stanovilo platnost specifického léčebného programu na dobu 2 let vzhledem k tomu, že souhlasy vydávané na základě ustanovení § 11 písm. a) zákona o léčivech mají charakter určité výjimky, u níž je v rámci rozhodovací praxe Ministerstva obvykle udáváná délka doby platnosti 1 - 2 roky. S ohledem na to považuje Ministerstvo délku doby platnosti požadovaného souhlasu do 30. 6. 2021 za přiměřenou.

Po provedení tohoto posouzení, s přihlédnutím ke stanovisku Ústavu ze dne 7. 5. 2019, sp. zn. sukls431511/2018, podle ustanovení § 49 odst. 3 zákona o léčivech, Ministerstvo konstatuje, že nebyly shledány důvody pro zamítnutí žádosti.

Proto bylo rozhodnuto tak, jak je uvedeno ve výroku tohoto rozhodnutí.

Toto rozhodnutí nezakládá bez dalšího žádná práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, ohledně stanovení nebo změny nebo zrušení maximální ceny nebo výše a podmínek úhrady daného léčivého přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Poučení

Proti tomuto rozhodnutí je možné podat v souladu s ustanovením § 152 odst. 1 správního řádu u Ministerstva rozklad, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne doručení. O rozkladu rozhoduje ministr zdravotnictví.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. Daniela Rrahmaniová
vedoucí oddělení léčiv
a zdravotnických prostředků

Specifický léčebný program
Diagnostika hypoxie tkání solidních tumorů pomocí [¹⁸F]FMISO

Informace pro zdravotnické pracovníky

Předkladatel	RadioMedic s.r.o. Husinec-Řež 289, 250 68 Řež Česká republika
Název přípravku	[¹⁸ F]FMISO
Plné označení přípravku	[¹⁸ F]FMISO 1-8 GBq injekční roztok
Datum vydání	30.4.2019
Verze	1.1
Osoba odpovědná za kontrolu průběhu	Ing. Veronika Kocurová, Ph.D.
Pracoviště, na kterých bude SpLP probíhat	Kliniky (oddělení) nukleární medicíny poskytovatelů zdravotních služeb formou ambulantní nebo lůžkové péče s přístrojovým vybavením pro PET, PET/CT nebo PET/MRI zobrazení.

Informace pro zdravotnické pracovníky

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

[¹⁸F]FMISO 1-8 GBq injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka

Fluoromisonidazolum (¹⁸F) 1-8 GBq k datu a hodině kalibrace.

Fyzikální charakteristika

Radionuklid Fluor-18 má poločas rozpadu 110 minut. Přeměňuje se emisí pozitronu ($\beta_{\text{max}} = 633$ keV, 97%) a záchytem elektronu (3%) na stabilní kyslík-18. Pozitron zaniká anihilací za emise dvou fotonů gama s energií 511 keV (194 %), vzájemně opačně orientovaných.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok. Čirý, bezbarvý nebo žlutě zbarvený roztok, prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

[¹⁸F]FMISO se používá při diagnostických zobrazovacích metodách v onkologii, slouží k zobrazení hypoxických tkání solidních tumorů prostřednictvím pozitronové emisní tomografie (PET). Hypoxie v nádorové tkáni zvyšuje jejich rezistenci k následné chemoterapii a radioterapii a zhoršuje prognózu onemocnění.

Mezi hlavní indikace v současné době patří:

Nádory mozku (gliomy)

Nádory v oblasti hlavy a krku (zejména dlaždicobuněčné karcinomy)

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

Karcinom ledviny

Karcinom prsu

Sarkom

[¹⁸F]FMISO slouží jednak k průkazu ischemie v nádoru, což má význam zejména pro způsob léčby, ale používá se také k odhadu prognózy onemocnění. Zejména u radioterapie slouží také k určení reakce nádorů na léčbu a může se použít také časně po započetí léčby k hodnocení jejího efektu.

Stupeň akumulace [¹⁸F]FMISO hodnocený pomocí SUV predikuje lokální recidivu nádoru. Při SUV ≥ 2 je pravděpodobnost lokální recidivy vysoká. Rovněž charakter akumulace [¹⁸F]FMISO v nádorové tkáni má vztah k prognóze a reakci na léčbu. U nádorů, které [¹⁸F]FMISO v čase akumulují, je pravděpodobnost lokální recidivy vysoká, zatímco nádory, které [¹⁸F]FMISO rychle vyplavují, mají frekvenci lokální recidivy zanedbatelnou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená aplikovaná aktivita [¹⁸F]FMISO pro dospělé je 300-550 MBq, průměrně 400 MBq pro 70 kg pacienta, dávku je třeba upravit v závislosti na tělesné hmotnosti, na typu použité zobrazovací techniky, klinické potřebě a stavu pacienta.

Pediatrická populace

Aplikovaná aktivita pro pediatrického pacienta se vždy musí snížit dle jeho hmotnosti. Následující tabulka obsahuje doporučené aktivity pro aplikaci pediatrickým pacientům s ohledem na jejich hmotnost a typ požadovaného zobrazení. Data vychází z Paediatric Dosage Card EANM (verze k 5.7.2016) a Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology (2008).

Hmotnost [kg]	Aktivita (MBq)		Hmotnost [kg]	Aktivita (MBq)		Weight [kg]	Aktivita (MBq)	
	2D	3D		3D	3D		2D	3D
3	26	14	22	137	74	42	237	128
4	30	16	24	148	80	44	248	134
6	44	24	26	159	86	46	259	140
8	55	30	28	167	90	48	267	144
10	70	38	30	178	96	50	277	150
12	81	44	32	189	102	52-54	292	158
14	92	50	34	200	108	56-58	311	168
16	104	56	36	207	112	60-62	329	178
18	115	62	38	218	118	64-66	348	188
20	126	68	40	229	124	68	363	196

Způsob podání

[¹⁸F]FMISO je aplikován přímou intravenózní injekcí.

Aplikace je jednorázová.

Maximální aplikovatelný objem je 5 ml.

PET zobrazení se provede za 2–3 hodiny po aplikaci.

Aktivita [¹⁸F]FMISO musí být změřena pomocí měřiče aktivity bezprostředně před aplikací.

Injekce musí být striktně intravenózní, aby se zabránilo ozáření v důsledku lokální extravazace a stejně tak artefaktům na snímku.

Příprava pacienta

Pacient nemusí být lačný. Pro získání snímků nejvyšší kvality a snížení radiační zátěže močového měchýře, by měl být v průběhu vyšetření pacient vyzván k pití dostatečného množství tekutin. Doporučuje se vypít 0,5 l tekutiny před aplikací [¹⁸F]FMISO a 1 l tekutiny mezi aplikací a snímkováním. Měření krevní hladiny cukru (glykémie) není nutné.

Aplikace je jednorázová.

PET zobrazení se provede za 2–3 hodiny po aplikaci. Těsně před snímkováním se pacient vymočí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Relativní kontraindikací je těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Radioaktivní léčiva mohou přijímat, používat a podávat jenom osoby, které k tomu byly oprávněné příslušnými úřady. Příjem, skladování, používání, výdej a likvidace odpadu těchto produktů podléhají příslušným zplnomocněním a předpisům příslušných úřadů.

Příprava radiofarmak musí být v souladu s příslušnými předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením a musí splňovat požadavky správné výrobní praxe.

Přípravek může být výhradně na pracovišti nukleární medicíny v souladu s platnými předpisy. Pracoviště musí být držitelem platného povolení vydaného Státním úřadem pro jadernou bezpečnost pro danou činnost v rozsahu zahrnujícím používání příslušného radionuklidu. S přípravkem smí nakládat pouze kvalifikovaný personál. Musí být dodržovány zásady bezpečnosti práce se zdroji ionizujícího záření.

Zvláštní péči při přípravě a aplikaci léčiva je třeba věnovat vyšetřením dětí, dospívajících, žen ve fertilním věku a kojících matek (viz 4.6).

U pacientů se sníženou funkcí ledvin je nutné velmi pečlivě určit indikaci, protože u těchto pacientů může dojít ke zvýšené radiační zátěži.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou známy žádné informace o podání přípravku [¹⁸F]FMISO těhotným ženám.

Radiofarmaceutický přípravek by se neměl podávat těhotným ženám nebo osobám mladším 18 let, pokud přínos vyšetření nevyváží plně potenciální riziko. Každá žena, u níž došlo k vynechání menstruace, by měla být považována za těhotnou, není-li prokázán opak.

O aplikaci přípravku u žen s pozitivním těhotenským testem musí rozhodnout lékař na základě očekávaného přínosu vyšetření při maximálním snížení rizika pro plod. Je-li odhad dávky plodu nižší než 1 mSv, je podání radiofarmaka ve zdůvodněných případech akceptovatelné.

Kojení

Před aplikací přípravku kojícím matkám je nutné zvážit možnost odkladu zamýšleného vyšetření na dobu po ukončení kojení. Je-li vyšetření nezbytné, je nutné přerušit kojení na dobu 12 hodin po injekci a mléko produkované během tohoto období je nutné odsát a znehodnotit.

Z důvodů ochrany před ionizujícím zářením je doporučeno vyhýbat se kontaktu mezi matkou a dětmi během prvních 12 hodin po injekci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

[¹⁸F]FMISO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky nebyly popsány.

Vzhledem k malému množství podané léčivé látky hlavní riziko spočívá v radiační zátěži. Radiační zátěž pacienta musí být v souladu s očekávaným klinickým prospěchem z vyšetření. Aplikovaná aktivita musí být tedy volena tak, aby výsledná úroveň absorbované dávky byla tak nízká, jak je rozumně dosažitelné vzhledem k zamýšlenému diagnostickému výsledku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili neočekávané nežádoucí účinky, očekávané závažné nežádoucí účinky a závažné neočekávané nežádoucí účinky s poznámkou „SpLP“ či „LP schválen v SpLP“ na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Žádáme dále zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoliv podezření na nežádoucí účinek přímo na farmakovigilanční kontakty předkladatele RadioMedic s.r.o. nebo případně osobě odpovědné za monitoring SpLP.

email: pharmacovigilance@radiomedic.cz

fax: +420 220 940 151

kvalifikovaná osoba odpovědná za farmakovigilanci (QPPV):

Ing. Kateřina Kontrová, Ph.D.

mobil: +420 725 932 628

zástupce QPPV:

Ing. Martin Kropáček, Ph.D.

mobil: +420 725 015 369

osoba odpovědná za monitoring SpLP:

Ing. Veronika Kocurová, Ph.D.

mobil: +420 777 214 313

4.9 Předávkování

Na základě dávek používaných k diagnostickým účelům je předávkování ve farmakologickém smyslu nepravděpodobné.

Dojde-li k předávkování přípravkem, musí být radiační zátěž organismu redukována zvýšenou eliminací radionuklidu z těla ve všech případech, kdy je to možné. Při předávkování [¹⁸F]FMISO se doporučuje minimalizovat ozáření zvýšením diurézy a častým močením.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka V09

Mechanismus účinku [¹⁸F]FMISO je společný všem derivátům nitroimidazolů.

[¹⁸F]FMISO prostupuje buněčnou membránou (včetně hematoencefalické bariéry) pasivně volnou difúzí do cytoplazmy, jeho koncentrace v cílové tkáni není ovlivněna stupněm perfuze. V buňkách je ihned redukován intracelulárními reduktázami a vzniká nitro-radikál, který se v hypoxických buňkách dále redukuje na silné alkylační činidlo (R-NH₂). Následně dochází ke kovalentní vazbě [¹⁸F]FMISO k buněčným makromolekulám (např. DNA, RNA, bílkoviny), a to rychlostí, která je nepřímo úměrná intracelulární koncentraci kyslíku. V dostatečně oksyločených buňkách je produkt rychle reoxidován a metabolity se v buňce neakumulují.

K akumulaci [¹⁸F]FMISO dochází pouze u buněk s funkčními nitroreduktázovými systémy, jeho výskyt lze tedy detekovat pouze v živých hypoxických, nikoliv však nekrotických buňkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Radiofarmakum [¹⁸F]FMISO patří chemicky do skupiny derivátů nitroimidazolů a má podobnou farmakokinetiku i farmakodistribuci.

Distribuce

[¹⁸F]FMISO má molekulovou hmotnost okolo 190 Da. Rozdělovací koeficient v systému oktanol/voda pro [¹⁸F]FMISO se pohybuje kolem hodnoty 0,41. Tomu odpovídá jeho lipofilita a také schopnost volné difúze a homogenní distribuce v celém těle již 1 hodinu po aplikaci nezávisle na krevním průtoku. Na krevní proteiny se váže méně než 5 % molekul [¹⁸F]FMISO, což umožňuje účinný transport přípravku z krve do tkání. Distribuční kinetika nitroimidazolů obecně odpovídá lineárnímu dvoukompartimentovému otevřenému modelu.

Kvantifikaci výskytu [¹⁸F]FMISO poměrem tumor/plazma je optimální provést 2 - 3 hodiny po aplikaci, kdy jsou již hodnoty [¹⁸F]FMISO v normální tkáni vyrovnány s hodnotami v plazmě a hypoxické tkáně pokračují v selektivní retenci [¹⁸F]FMISO.

Eliminace

Běžný způsob eliminace [¹⁸F]FMISO je renální cestou. Malá frakce [¹⁸F]FMISO je glukuronována, čímž je zvýšena jeho rozpustnost ve vodě, a následně je snadno vylučován ledvinami do moče jako konjugát. Malé množství (<5 %) je převedeno na aminoimidazol.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k velmi malé celkové podané dávce a také vzhledem k mechanismu účinku [¹⁸F]FMISO jsou toxicita i farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky velmi nepravděpodobné. Z předklinických experimentů nejsou známy žádné toxikologické údaje po opakovaných diagnostických dávkách, ani údaje o reprodukční toxicitě. Mutagenita ani karcinogenní potenciál [¹⁸F]FMISO nebyly hodnoceny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

voda na injekci, chlorid sodný, ethanol (max.10%), izotonický infuzní roztok chloridu sodného

6.2 Inkompatibility

Žádné inkompatibility nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti je 12 hodin od konce výroby dané šarže.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu, v souladu s požadavky platných předpisů pro uchování radioaktivních látek.

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční lahvička pro opakovaný odběr uzavřená pryžovým uzávěrem a hliníkovou objímkou (zapertlovaná). Vnější obal - kontejner z vhodně stínícího materiálu.

Velikost balení

1 GBq; 1,25 GBq; 1,5 GBq; 1,75 GBq; 2 GBq; 2,25 GBq; 2,5 GBq; 3 GBq; 3,5 GBq; 4 GBq; 4,5 GBq; 5 GBq; 6 GBq; 7 GBq; 8 GBq/lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je určen k přímému intravenóznímu podání pacientům.

Jedna lahvička je použitelná pro jednu nebo více aplikací.

Při manipulaci s přípravkem a obaly je nutné dbát zásad radiační ochrany před ionizujícím zářením, které vyplývají z příslušných předpisů a vyhlášek v platném znění.

Veškerý materiál použitý k přípravě a podání přípravku, včetně nepoužitého přípravku a jeho obalu musí být zlikvidován jako radioaktivní odpad v souladu s místními požadavky.

7. VÝROBCE

RadioMedic s.r.o.

Husinec-Řež 289, 250 68 Řež, Česká republika

Tel.: +420 266 173 253

Fax.: +420 220 940 151

e-mail: info@radiomedic.cz

8. DOZIMETRIE

Dávková konstanta gama pro ¹⁸F = 154 μGy.m².GBq⁻¹.h⁻¹

Energie E_{gama} = 511 keV

Poločas rozpadu ¹⁸F = 110 min

Orgán	Ekvivalentní dávka [mGy/MBq]	Ekvivalentní dávka [mGy/400MBq]
nadledviny	0,0166	6,64
mozek	0,0086	3,44
prsa	0,0123	4,92
žlučník	0,0148	5,92
tlusté střevo – dolní část	0,0143	5,72
tenké střevo	0,0132	5,28
žaludek	0,0126	5,04
tlusté střevo – horní část	0,0140	5,60
srdce	0,0185	7,40
ledviny	0,0157	6,28
játra	0,0183	7,32
pľíce	0,0099	3,96
sval	0,0142	5,68
vaječníky	0,0176	7,04
slinivka břišní	0,0179	7,16
červená kostní dřeň	0,0109	4,36
povrch kosti	0,0077	3,08
kůže	0,0048	1,92
slezina	0,0163	6,52
varlata	0,0146	5,84
brzlík	0,0155	6,20
štítná žláza	0,0151	6,04
stěna močového měchýře	0,0210	8,40
děloha	0,0183	7,32
oční čočka	0,0154	6,16
Efektivní dávka [mSv/MBq]	0,0137	5,48

*Zdroj: Graham M.et al. Fluorine-18-Fluoromisonidazole Radiation Dosimetry in Imaging Studies. *J Nucl Med* 1997; 38: 1631-1636.

9. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Přípravek je určen k přímému intravenóznímu podání pacientům. Jedna lahvička je použitelná pro jednu nebo pro více aplikací. V případě potřeby je možné zředit léčivý přípravek injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného na požadovanou objemovou aktivitu v souladu s dávkováním a způsobem podání.

Příprava radiofarmak musí být v souladu a příslušnými předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením a musí splňovat požadavky správné výrobní praxe.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

Stanovisko výboru Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP

Stanovisko je vypracováno na žádost firmy RadioMedic s.r.o. pro schvalovací proces uvedení do klinické praxe diagnostického přípravku [^{18}F]FMISO v rámci Specifického léčebného programu (SpLP).

[^{18}F]FMISO je radiodiagnostický léčivý přípravek určený k detekci hypoxie solidních tumorů.

Léčivou látkou přípravku je fluoromisonidazol značený pozitronovým radionuklidem ^{18}F vhodným pro PET diagnostiku (energie záření gama = 511 keV, fyzikální poločas 110 min).

Přípravek [^{18}F]FMISO je izotonický roztok určený k intravenóznímu použití. Specifikace přípravku je plně v souladu s monografií Českého lékopisu v aktuálním znění.

Míra akumulace [^{18}F]FMISO koreluje s mírou hypoxie ve vyšetřovaných nádorech. Této vlastnosti se využívá především pro určení reaktivity maligních nádorů na chemoterapii a radioterapii, protože se vzrůstající hypoxií jsou nádory vůči terapii rezistentnější. Z toho též vyplývá, že s vyšší hypoxií vzrůstá i progres onemocnění a zkracuje se doba přežití nemocných. Pokud je protinádorová terapie úspěšná, hypoxie nádorové tkáně obvykle klesá. Toto vše lze tedy sledovat prostřednictvím stupně akumulace [^{18}F]FMISO.

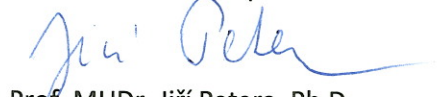
Akumulace [^{18}F]FMISO v nádoru se stanoví pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Průměrná aplikovaná dávka se pohybuje okolo 400 MBq [^{18}F]FMISO v závislosti na hmotnosti pacienta. PET scintigrafie vzhledem k pomalejší pasivní akumulaci radiofarmaka v zájmové oblasti (nádoru) se provádí za 2 – 4 hodiny po aplikaci.

[^{18}F]FMISO PET má nejen prognostický význam, ale lze ho využít také pro plánování léčby zářením, konkrétně k selektivní eskalaci dávky na hypoxické oblasti tumoru. V těchto indikacích se [^{18}F]FMISO již v Evropě používá, zejména u nádorů mozku (gliomy), nádorů v oblasti hlavy a krku a nemalobuněčného plicního karcinomu, ačkoliv jistou míru hypoxie lze očekávat i v jiných typech solidních tumorů. [^{18}F]FMISO PET k zobrazení nádorové hypoxie nemá v současné době alternativu v jiných zobrazovacích metodách.

Využití [^{18}F]FMISO PET umožňuje individualizaci léčby každého konkrétního pacienta a zlepšení výsledků onkologické léčby.

Na základě korespondenčního průzkumu na všech komplexních onkologických centrech lze odhadnout počet pacientů s indikací [^{18}F]FMISO PET na 200/rok.

V Hradci Králové 4. prosince 2018



Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Předseda výboru Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP

ČESKÁ LÉKARSKÁ SPOLEČNOST
J.E. PURKYNĚ
Společnost radiační onkologie,
biologie a fyziky