



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

Vyvěšeno dne: 3. 11. 2021

Rozhodnutí nabylo právní moci dne:

Praha 3. listopadu 2021
Č. j.: MZDR 6355/2020-2/OLZP
Zn.: L12/2020
K sp. zn.: SUKLS231130/2017



MZDRX01CW1GI

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví jako příslušný správní orgán podle § 89 odst. 1 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), a ve spojení s § 13 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, v řízení, jehož účastníky jsou:

- **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234
- **Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321
- **RBP, zdravotní pojišťovna,**
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036
- **Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975
- **Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**
se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182
- **Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,**
se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304

všichni výše uvedení společně zastoupení Ing. Marcelou Malinovou,
datum narození: 25. 6. 1965, trvalé bydliště: Polní 331, 273 53 Hostouň

- **Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,**
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518

▪ **FERRING Pharmaceuticals CZ s.r.o.,**

se sídlem K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, IČO: 27086941

▪ **Dr. Falk Pharma GmbH,**

se sídlem Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg im Breisgau, Spolková republika Německo, ev. č.: HRB 3266,

zastoupena: EWOPHARMA, spol. s r.o., se sídlem Rybná 682/14, 11005 Praha 1, IČO: 49354957

▪ **Tillotts Pharma GmbH,**

se sídlem Warmbacher Straße 80, 79618 Rheinfelden (Baden), Spolková republika Německo, ev. č.: HRB 71007,

zastoupena: Tillotts Pharma Czech s.r.o., se sídlem Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, IČO: 24685348

r o z h o d l o o odvolání účastníků řízení

▪ Dr. Falk Pharma GmbH, se sídlem Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg im Breisgau, Spolková republika Německo, ev. č.: HRB 3266, zastoupené: EWOPHARMA, spol. s r.o., se sídlem Rybná 682/14, 11005 Praha 1, IČO: 49354957 (dále jen „**odvolatel Dr. Falk Pharma**“)

▪ Tillotts Pharma GmbH, se sídlem Warmbacher Straße 80, 79618 Rheinfelden (Baden), Spolková republika Německo, ev. č.: HRB 71007, zastoupené: Tillotts Pharma Czech s.r.o., se sídlem Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, IČO: 24685348 (dále jen „**odvolatel Tillotts Pharma**“)

proti rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ze dne 10. 12. 2019, č. j. sukl323132/2019, sp. zn. SUKLS231130/2017 (dále také jen „napadené rozhodnutí“), vydanému v rámci hloubkové revize ve společném správním řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky budesonid pro terapii ulcerózní kolitidy (A07EA06), tj.:

Kód Ústavu:	Název:	Doplňek názvu:
0134861	BUDENOFALK	2MG RCT SPM 1X14DÁV
0208791	ENTOCORT KLYZMA 2 MG	2MG RCT TBL SUS 7+7XDÁV
0206461	CORTIMENT	9MG TBL PRO 30

(dále také společně „předmětné léčivé přípravky“)

t a k t o:

Podle § 90 odst. 5 správního řádu se odvolání zamítají a napadené rozhodnutí se potvrzuje.

Odůvodnění:

I.

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „odvolací orgán“ nebo „ministerstvo“) zjistilo z obsahu spisu následující skutečnosti.

Ústav dne 30. 9. 2017 zahájil z moci úřední v rámci hloubkové revize systému úhrad ve smyslu § 39l zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ nebo „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), správní řízení o změně výše a podmínek úhrady předmětných léčivých přípravků.

Ústav vydal dne 10. 12. 2019 napadené rozhodnutí, ve kterém rozhodl tak, že Ústav:

„1.

Stanovuje na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 5 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky budesonid pro terapii ulcerózní kolitidy (A07EA06) základní úhradu ve výši 72,9283 Kč za obvyklou denní terapeutickou dávku (dále jen „ODTD“).**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem ke všem dalším výrokům uvedeným v tomto rozhodnutí, tj. k výrokům č. 2-4, které jsou ve vztahu k tomuto výroku navazujícími.

2.

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0134861	BUDENOFALK	2MG RCT SPM 1X14DÁV

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky budesonid pro terapii ulcerózní kolitidy (A07EA06)

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění mění dosavadní výši úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, že nově činí 1 021,00 Kč

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **nemění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, které zůstávají stanoveny takto:**

L/GIT, INT, GER

3.

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208791	ENTOCORT KLYZMA 2 MG	2MG RCT TBL SUS 7+7XDÁV

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky budesonid pro terapii ulcerózní kolitidy (A07EA06)

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění dosavadní výši úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, že nově činí 510,50 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **nemění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, které zůstávají stanoveny takto:**

L/GIT, INT, GER

4.

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0206461	CORTIMENT	9MG TBL PRO 30

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky budesonid pro terapii ulcerózní kolitidy (A07EA06)

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění dosavadní výši úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, že nově činí 2 187,85 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 1 a 2 vyhlášky

č. 376/2011 Sb. mění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, že je nově stanovuje takto:
L/GIT, INT, GER“

II. Odvolání

Odvolatel Dr. Falk Pharma podal dne 20. 12. 2019 proti napadenému rozhodnutí elektronicky se zaručeným elektronickým podpisem odvolání. Odvolání bylo podáno včas. Odvolatel Dr. Falk Pharma napadá rozhodnutí v celém rozsahu a domáhá se jeho zrušení a nového projednání věci Ústavem. Odvolatel Dr. Falk Pharma je ve vztahu k výroku č. 2 držitelem rozhodnutí o registraci předmětného přípravku BUDENOFALK, který je v tomto výroku uveden a k napadenému rozhodnutí uvádí následující námitky:

1.

Odvolatel Dr. Falk Pharma namítá nezákonnost napadeného rozhodnutí spočívající v nesprávném posouzení terapeutické zaměnitelnosti posuzovaných léčivých přípravků. Dle názoru odvolatele Dr. Falk Pharma bylo zařazení léčivého přípravku CORTIMENT v perorální lékové formě do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky budesonid založeno na nepřezkoumatelném vyhodnocení terapeutické zaměnitelnosti přípravku CORTIMENT s léčivými přípravky obsahujícími léčivou látku budesonid v rektální formě (BUDENOFALK a ENTOCORT).

Pro zařazení jakéhokoli přípravku do skupiny terapeuticky zaměnitelných přípravků postupem dle § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. je nezbytné, aby bylo prokázáno, že takový přípravek má obdobnou nebo blízkou účinnost a bezpečnost a obdobné klinické využití, a to na základě přezkoumatelných a odborně odůvodněných skutečností. Ústav vzhledem k nedostupnosti studie přímo porovnávající léčivé přípravky CORTIMENT a BUDENOFALK provedl sám nepřímé srovnání, nicméně sám Ústav přiznává, že zde byly určité limity, spočívající v hodnocení rozdílných populací a odlišné definici hodnocených parametrů účinnosti. Přesto Ústav dospěl k závěru, že je přípravek CORTIMENT v zásadě terapeuticky zaměnitelný s rektálními formami budesonidu.

Odvolatel Dr. Falk Pharma v této souvislosti namítá, že k vyjasnění otázky terapeutické zaměnitelnosti je v tomto případě nezbytné, aby Ústav vyzval odbornou společnost k poskytnutí informací o reálné klinické praxi a využití těchto dvou rozdílných lékových forem budesonidu.

2.

Odvolatel Dr. Falk Pharma dále uvádí, že výše uvedená povinnost vyžádat si stanovisko odborné společnosti, popř. znalecký posudek, vyplývá z § 50 odst. 2 správního řádu, dle něž má správní orgán povinnost obstarat podklady pro vydání rozhodnutí, a z § 50 odst. 3 správního řádu, dle kterého je správní orgán v souladu se zásadou materiální pravdy (dle § 3 správního řádu) povinen zjistit všechny rozhodné okolnosti svědčící ve prospěch i neprospěch toho, komu má být uložena povinnost. Odvolatel Dr. Falk Pharma namítá, že Ústav měl v předmětném správním řízení povinnost odstranit diskutované rozpory dalšími

důkazy a nikoli pouze vlastními hypotézami. V důsledku opačného postupu je napadené rozhodnutí nezákonné.

Odvolatel Tillotts Pharma podal dne 27. 12. 2019 proti napadenému rozhodnutí elektronicky se zaručeným elektronickým podpisem odvolání. Odvolání bylo podáno včas. Odvolatel Tillotts Pharma napadá napadené rozhodnutí v části výroků č. 1 a 3 a domáhá se zrušení rozhodnutí v napadeném rozsahu a nového projednání věci Ústavem. Odvolatel Tillotts Pharma je ve vztahu k výroku č. 3 držitelem rozhodnutí o registraci předmětného přípravku ENTOCORT, který je v tomto výroku uveden, a k napadenému rozhodnutí uvádí následující námitky:

1.

Odvolatel Tillotts Pharma namítá, že vyhodnocení přípravku CORTIMENT s obsahem budesonidu pro perorální podání jako v zásadě terapeuticky zaměnitelného s přípravky ENTOCORT a BUDENOFALK s obsahem budesonidu pro rektální podání je nesprávné a nepřezkoumatelné, protože bylo založeno na nesprávném vyhodnocení shromážděných podkladů. Ústav na základě vlastního porovnání dospěl k závěru, že mezi přípravky lze provést pouze nepřímé srovnání, a to na základě studií, které mají odlišné populace pacientů, přípravky porovnávány v těchto studiích se dávkuje odlišně od v ČR registrovaných přípravků a parametry účinnosti byly definovány odlišně. Dle odvolatele Tillotts Pharma je také zřejmé, že přípravky mají odlišnou bezpečnost. Proto nesouhlasí se závěrem Ústavu, že jsou posuzované přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné. Ústav tento svůj názor dle jeho názoru řádně neodůvodnil a odlišnostmi v porovnávaných studiích se vůbec nezabýval, proto je napadené rozhodnutí nepřezkoumatelné.

2.

Odvolatel Tillotts Pharma namítá, že všechny vady uvedené v předchozí námitce se promítají i do stanovení ODTD léčivého přípravku ENTOCORT. Jelikož výše ODTD je pak zásadním parametrem pro stanovení základní úhrady za ODTD skupiny přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných, je stejnými vadami jako stanovení ODTD následně stiženo i samotné stanovení základní úhrady skupiny posuzovaných léčivých přípravků.

3.

Odvolatel Tillotts Pharma na závěr namítá, že Ústav zcela nedostatečně odůvodnil svůj postup, kdy v napadeném rozhodnutí mění podmínky úhrady léčivého přípravku CORTIMENT tak, že zcela odstraňuje indikační podmínky úhrady.

Ministerstvo na základě předložených odvolání a spisové dokumentace Ústavu přezkoumalo napadené rozhodnutí v souladu s § 89 odst. 2 správního řádu, jakož i řízení, které mu předcházelo, a dospělo k následujícím skutkovým zjištěním a právním závěrům.

III. Vypořádání odvolacích námitek

Na úvod odvolací orgán objasní základní okolnosti vyplývající z předmětného správního řízení, jež jsou důležité pro vypořádání odvolacích námitek.

Předmětné správní řízení bylo zahájeno z moci úřední v souladu s § 39I zákona č. 48/1997 Sb. jako hloubková revize systému úhrad ve společném řízení pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky budesonid pro terapii ulcerózní kolitidy (A07EA06) (dále také jen jako „předmětná skupina v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků“). Všechny předmětné léčivé přípravky byly napadeným rozhodnutím zařazeny do předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

Předmětné léčivé přípravky mají následující základní charakteristiky.

U předmětného léčivého přípravku BUDENOFALK 2MG RCT SPM 1X14DÁV, kód Ústavu: 0134861 (dále jen jako „LP BUDENOFALK“ či „LP BUDENOFALK RCT“) každá jedna léková forma odpovídající jedné dávce obsahuje 2 mg budesonidu ve formě rektální pěny, jedno balení LP BUDENOFALK pak obsahuje 14 takových dávek. Rektální pěna se podává jednou denně, a to právě v dávce 2 mg (jedno stlačení pumpy na den) – vystačí tedy na 14 dnů terapie.

U předmětného léčivého přípravku ENTOCORT KLYZMA 2MG RCT TBL SUS 7+7DÁV, kód Ústavu: 0208791 (dále jen jako „LP ENTOCORT“ či „LP ENTOCORT RCT“) každá jedna léková forma sestávající z dispergovatelné tablety s obsahem 2,3 mg budesonidu a roztoku pro rektální suspenzi odpovídá jedné dávce ve formě klysmatu s obsahem přibližně 2mg budesonidu, jedno balení LP ENTOCORT pak obsahuje 7 takových dávek. Klyzma se podává jednou denně, a to právě v dávce 2 mg (jedna dispergovatelná tableta na den) – vystačí tedy na 7 dnů terapie.

U předmětného léčivého přípravku CORTIMENT 9MG TBL PRO 30, kód Ústavu: 0206461 (dále jen jako „LP CORTIMENT“ či „LP CORTIMENT TBL“) každá jedna léková forma odpovídající jedné dávce ve formě tablety s prodlouženým uvolňováním k perorálnímu podání obsahuje 9 mg budesonidu, jedno balení LP CORTIMENT pak obsahuje 30 takových dávek. Tableta se podává jednou denně, a to právě v dávce 9 mg (jedna perorální tableta na den) – vystačí tedy na 30 dnů terapie.

Tablety LP CORTIMENT jsou připravovány tzv. multimatrix technologií (jinde také jen jako „MMX“), která oddaluje uvolňování léčivé látky v tenkém střevě a zajišťuje postupné uvolňování léčivé látky po celé délce tlustého střeva. Léková forma LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT (rektální pěna a rektální suspenze) na rozdíl od LP CORTIMENT neumožňuje, aby jimi bylo ošetřeno tlusté střevo v celé jeho délce.

Všechny předmětné přípravky tedy shodně obsahují léčivou látku budesonid, přičemž předmětné přípravky LP BUDENOFALK RCT a LP ENTOCORT RCT jsou určeny

k rektálnímu podání a předmětný přípravek LP CORTIMENT TBL je určen k podání perorálnímu. Místem terapeutického účinku jsou různě rozsáhlé části tlustého střeva.

Výše uvedené základní okolnosti stran charakteru předmětných přípravků vyplývají ze souhrnu údajů o léčivém přípravku (dále také jen „SPC“) předmětných přípravků, které byly do předmětné spisové dokumentace vloženy dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019.

Aby mohly být všechny předmětné léčivé přípravky zařazeny do předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, musela být především prokázána jejich v zásadě terapeutická zaměnitelnost. Posouzením v zásadě terapeutické zaměnitelnosti předmětných přípravků dle díkce § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. se Ústav zabýval na stranách 18 až 22 napadeného rozhodnutí, přičemž dle § 39c odst. 1 tohoto zákona mimo jiného platí, že *„Referenčními skupinami jsou skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím“* – čili přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné musí vykazovat obdobnou či blízkou bezpečnost, účinnost a obdobné klinické využití. Lze dodat, že splnění podmínky obdobného klinického využití léčivých přípravků je ve správních řízeních systému úhrad obvykle spojeno s identifikací jejich jedné společné indikace – referenční indikace, která je v souladu s § 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. *„společná pro všechny přípravky zařazené do referenční skupiny a od které se odvíjí stanovení základní úhrady dané referenční skupiny“*. Na okraj je vhodné poznamenat, že žádný platný právní předpis nevylučuje situaci, že i léčivé přípravky s různou cestou podání (například perorální a rektální) mohou být v zásadě terapeuticky zaměnitelné – čili že mohou i přes rozdílnou cestu podání vykazovat obdobnou či blízkou bezpečnost, účinnost a obdobné klinické využití. Národním příkladem takových přípravků mohou být nepředemětné přípravky z referenční skupiny č. 38/1 – androgeny k substituční terapii, které i přes rozdílné lékové formy (perorální, injekční) náležejí do stejné referenční skupiny, o čemž bylo pravomocně rozhodnuto např. ve správním řízení sp. zn. SUKLS258672/2017.

Nejprve se bude odvolací orgán zabývat otázkou splnění dílčí podmínky obdobného klinického využití předmětných přípravků.

Ústav se zabýval otázkou obdobného klinického využití předmětných přípravků, a tedy i posouzením společné referenční indikace pro všechny předmětné přípravky, ve které vykazují obdobné klinické využití, např. na stranách 18 až 22 napadeného rozhodnutí.

Ústav přitom na straně 18 napadeného rozhodnutí nejprve vycházel zejména z registrovaných terapeutických indikací předmětných přípravků dle jejich SPC. Zejména na základě posouzení registrovaných terapeutických indikací tak Ústav došel k závěru, že společnou registrovanou indikací všech posuzovaných přípravků je léčba akutní ulcerózní kolitidy (jinde také jen „UC“) postihující rektum a sigmoideum.

Porovnáním působení jednotlivých předmětných přípravků a jejich lékových forem v tlustém střevě se Ústav zabýval i na straně 19 napadeného rozhodnutí, přičemž zde konstatoval následující dílčí rozdíly v rozsahu jejich klinického využití: *„Odlišné lékové formy*

korespondují s odlišnou šíří registrovaných indikací předmětných přípravků: u distální kolitidy (proktitidy, proktosigmoitidy) lze použít pěnu, klyzma i p. o. přípravek, u levostranné kolitidy klyzma nebo p. o. přípravek a u extenzivní kolitidy či pankolitidy p. o. přípravek“. Tyto dílčí rozdíly jsou přitom také patrné z SPC předmětných přípravků a svědčí v zásadě o tom, že co do rozsahu postižení tlustého střeva má nejširší klinické využití předmětný přípravek LP CORTIMENT TBL, poněkud užší klinické využití má předmětný přípravek LP ENTOCORT RCT a nejužší má předmětný přípravek LP BUDENOFALK RCT, a proto je také na straně 22 napadeného rozhodnutí jako referenční indikace předmětných přípravků zvolena léčba akutní ulcerózní kolitidy postihující jen rektum a sigmoideum (nikoliv třeba postihující celé tlusté střevo).

Lze dodat, že byť je co do rozsahu postižení tlustého střeva klinické využití předmětného přípravku LP CORTIMENT TBL nejširší, neuvádí se v jeho SPC nic o tom, že je tento přípravek určen pouze pro léčbu rozsáhlého postižení tlustého střeva (například specificky jen pro pankolitidu), a proto je v souladu se svým SPC fakticky registrován i pro klinické využití u pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří mají např. postiženo pouze rektum a sigmoideum. Tomu ostatně nasvědčuje i okolnost, že hlavní klinické studie s přípravkem LP CORTIMENT TBL, které jsou zmiňovány i v SPC tohoto přípravku (jako studie CB-01-02/01 a studie CB-01-02/02), zahrnovaly i pacienty jen s postižením rekta a sigmoidea, což Ústav trefně poznamenal na straně 19 napadeného rozhodnutí, když uvedl, že „Uvedené studie zahrnovaly také pacienty s proktosigmoitidou: v CORE I šlo o 34 pacientů léčených registrovanou dávkou LP CORTIMENT (9 mg) a v CORE II o 58 pacientů (9), (10).“ O těchto studiích pojednávají spisové podklady „9_Sandborn_CORE_I.pdf“ a „10_Travis_CORE_II.pdf“, které byly do předmětné spisové dokumentace vloženy dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019 (dále jen jako „CORE I“ a „CORE II“). Z přehledové tabulky na straně 1221 podkladu CORE I je pak zřejmé, že v popisované klinické studii (studie CB-01-02/01) figurovalo asi 28,6 % pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří měli postižené jen rektum a sigmoideum. Nejednalo se sice o majoritní sledovanou skupinu (ostatní sledované skupiny dle rozsahu postižení představovaly asi 29 % a 40,5 % sledovaných pacientů), nicméně v žádném případě ji nelze označit za okrajovou, minoritní či početně nevýznamnou skupinu. Podle přehledové tabulky ze strany 436 podkladu CORE II byli sledovaní pacienti s ulcerózní kolitidou, kteří měli postižené jen rektum a sigmoideum, dokonce majoritní skupinou sledovaných pacientů v popisované klinické studii (studie CB-01-02/02). Odvolací orgán tedy nemá žádných pochyb o tom, že předmětný přípravek LP CORTIMENT TBL je registrován i pro klinické využití u pacientů s postižením jen rekta a sigmoidea.

Podobně jako u předmětného přípravku LP CORTIMENT TBL platí i u předmětného přípravku LP ENTOCORT RCT, že jej lze dle údajů uvedených v jeho SPC sice použít i v léčbě většího rozsahu postižení tlustého střeva, než jen postižení rekta a sigmoidea, avšak fakticky je registrován i pro použití u pacientů s postižením jen rekta a sigmoidea, což je jinak rozsah postižení tlustého střeva, pro který lze v souladu s SPC použít předmětný přípravek LP BUDENOFALK RCT.

Ústav na straně 18 napadeného rozhodnutí například uvedl, že „Forma léku, dávkování a jednotlivé kombinace se řídí anatomickým rozsahem (proktitida, proktosigmoitida a levostranná kolitida, extenzivní kolitida a pankolitida), tíží postižení (mírná, střední a těžká)

a přítomností komplikací“, přičemž tato informace se vyskytuje na straně 277 ve spisovém podkladu „3_Gabalec_2009.pdf“, který byl do předmětné spisové dokumentace vložen dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019 (dále také jen jako „GABALEC 2009“). Z toho pak obecně vyplývá, že rozdíl ve formě léku (např. forma MMX pro perorální podání či forma rektální pěny či klysmatu pro rektální podání) nemusí být v léčbě ulcerózní kolitidy, jsou-li jinak rozdílné lékové formy vhodné k léčbě určitého obdobného anatomického rozsahu postižení (např. postižení v oblasti rekta a sigmoidea), obdobné tíže postižení a při obdobných komplikacích, z pohledu jejich klinického využití významný.

Na straně 20 napadeného rozhodnutí Ústav s odkazem na zahraniční a tuzemské odborné podklady uvedl, že „*lokální kortikosteroidy mají své místo v terapii UC v běžné klinické praxi.*“ V případě zahraničních odborných podkladů se přitom konkrétně jednalo o podklady „14_ECCO_2017.pdf“ a „15_NICE_ulcerative-colitis-management.pdf“, v případě tuzemských odborných podkladů se konkrétně jednalo o podklady „5_Hrabak_2017.pdf“, „16_Bortlik_2015.pdf“ a „17_Hrdlicka_2018.pdf“, které byly všechny vloženy do předmětné spisové dokumentace dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019 (dále jen jako „ECCO 2017“, „NICE 2019“, „HRABAK 2017“, „BORTIK 2015“ a „HRDLICKA 2018“).

Podklad ECCO 2017 pojednává o diagnostice a léčbě ulcerózní kolitidy. Mimo jiné je na straně 770 tohoto podkladu, kde se pojednává i o léčbě ulcerózní kolitidy postihující rektum a sigmoideum, např. uvedeno doporučení, že „*topical steroids should be prescribed to patients who have an inadequate response, or who are intolerant to topical 5-ASA.*“ Lze přitom seznat, že uvedené doporučení neuvádí nic o tom, jaká konkrétní léková forma topického kortikosteroidu má být použita, platí to tedy obecně i pro budesonidové přípravky ve formě MMX, rektální pěny či klysmatu. Podklad ECCO 2017 tedy nasvědčuje obdobnému klinickému využití předmětných přípravků.

Podklad NICE 2019 se také zabývá problematikou ulcerózní kolitidy. Na jeho stranách 6 a 7 jsou uvedena doporučení, jaké léčivé přípravky podat v případě, že u pacientů s postižením rekta, sigmoidea a jednostranným postižením tlustého střeva nedojde (nebo pro určité lékové netolerance nemůže dojít) po určité době k dosažení remise s využitím topických aminosalicylátů. Konkrétně je zde uvedeno, že „*If remission is not achieved within 4 weeks, consider switching to a high-dose oral aminosalicylate and a time-limited course of a topical corticosteroid. [2019]*“ a „*For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time-limited course of a topical or an oral corticosteroid. [2019].*“ Lze přitom seznat, že uvedené doporučení pro léčbu takto omezeného rozsahu tlustého střeva používá obecný termín topické (nebo také jinak „lokálně působící“) kortikoidy, což je případ všech předmětných přípravků – platí to tedy obecně i pro budesonidové přípravky ve formě MMX, rektální pěny či klysmatu. Podklad NICE 2019 tedy nasvědčuje obdobnému klinickému využití předmětných přípravků.

Podklad HRABAK 2017 se zabývá novinkami v léčbě idiopatických střevních zánětů (mezi něž se řadí i ulcerózní kolitidy). Na straně 244 je pojednáváno o kortikosteroidní terapii u ulcerózní kolitidy, přičemž žádné podstatné rozdíly u přípravků s obsahem budesonidu, které by značily jejich rozdílné klinické využití, zde popsány nejsou. Podstatné klinické rozdíly jsou zde činěny jen mezi kortikosteroidními přípravky obecně, kdy některé

kortikosteroidy mají více a jiné zase méně vyjádřené systémové kortikosteroidní nežádoucí účinky, přičemž budesonidové přípravky zde jsou souhrnně řazeny do tzv. druhé generace kortikosteroidů s méně vyjádřenými systémovými kortikosteroidními nežádoucími účinky. O budesonidových přípravcích se zde přitom obecně pojednává jako o alternativě k systémovým kortikosteroidům. MMX forma budesonidových přípravků je zde uvedena jako určitá novinka v klinické praxi, nicméně není zde nijak upřednostňována či upozadována ve vztahu k budesonidovým přípravkům ve formě rektální pěny či klysmatu. Podklad HRABAK 2017 tedy nasvědčuje obdobnému klinickému využití předmětných přípravků.

Podklad BORTIK 2015 se zabývá vývojem léčby idiopatických střevních zánětů. Na několika místech (např. na straně 342) se v něm hovoří o budesonidu, jakožto topickém kortikosteroidu v léčbě idiopatických střevních zánětů, přičemž o perorální formě budesonidu (konkrétně o formě MMX) se na straně 345 pojednává jako o určité novince v paletě budesonidových přípravků v rámci léčby ulcerózní kolitidy, avšak žádné zvláštní klinické postavení MMX formy u budesonidových přípravků oproti formě rektální pěny či klysmatu v terapii ulcerózní kolitidy zde poznamenáno není. I zde je přitom zdůrazněn klinický rozdíl v užívání tzv. systémových a topických kortikosteroidů, přičemž budesonidové přípravky náležejí právě mezi topické kortikosteroidy. Podklad BORTIK 2015 tedy nasvědčuje obdobnému klinickému využití předmětných přípravků.

Podklad HRDLICKA 2018 se zabývá otázkou dlouhodobého podávání MMX formy budesonidu, nicméně pro takový způsob klinického využití nejsou předmětné přípravky registrovány ani hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Jsou totiž registrovány jen za účelem navození remise u ulcerózní kolitidy, což obvykle trvá v řádu jednotek týdnů, a nikoliv jako dlouhodobá udržovací léčba ulcerózní kolitidy (viz SPC předmětných přípravků). Zde je tedy význam podkladu HRDLICKA 2018 značně limitován – v zásadě zde neprokazuje nic týkající se obdobného klinického využití předmětných přípravků (perorálních a rektálních). Je však vhodné dodat, že podklad HRDLICKA 2018 nijak nevyvrací informace (resp. doporučení) uvedené ve výše zmiňovaných odborných podkladech ECCO 2017, NICE 2019, HRABAK 2017 a BORTIK 2015, kde je zohledněna role topických kortikosteroidů při navození remise.

Na základě všech výše uvedených okolností odvolací orgán shledává klinické využití předmětných přípravků, co se jejich lokálního působení v oblasti rekta a sigmoidea při léčbě ulcerózní kolitidy týče, za obdobné.

Dále se bude odvolací orgán zabývat otázkou splnění dílčí podmínky obdobné či blízké bezpečnosti a účinnosti předmětných přípravků.

Hlavním parametrem účinnosti předmětných přípravků je schopnost dosažení remise (tj. klidového období) u pacientů s ulcerózní kolitidou. Vzhledem k tomu, že obdobné klinické využití předmětných přípravků lze shledávat jen u pacientů s postižením rekta a sigmoidea, jde zde především o schopnost dosažení remise u této skupiny pacientů. Terapeutický cíl spočívající v dosažení remise u pacientů s ulcerózní kolitidou přitom Ústav zřetelně vymezil například již tím, když na straně 18 napadeného rozhodnutí s odkazem na SPC předmětných

přípravků správně uvedl, že „*Předmětné přípravky s obsahem budesonidu jsou indikovány k navození remise UC (1).*“

Hlavním parametrem bezpečnosti předmětných přípravků je nižší míra systémových kortikosteroidních nežádoucích účinků, které se jinak ve vyšší míře vyskytují v souvislosti s používáním jiných kortikosteroidních přípravků (např. přípravků s prednisonem) v léčbě ulcerózní kolitidy. S tím koreluje např. informace ze strany 19 napadeného rozhodnutí, že „*Díky vysokému first-pass efektu, kdy je při prvním průchodu játry budesonid metabolizován z 90 %, je jeho systémová koncentrace, a tedy i nežádoucí účinky minimální (5).*“ Tato informace se přitom konkrétně opírá o podklad HRABAK 2017 (je uvedena na straně 244).

Porovnání účinnosti a bezpečnosti předmětných přípravků provedl Ústav v několika krocích.

Na straně 19 napadeného rozhodnutí Ústav uvedl k předmětným přípravkům v lékové formě rektální pěny (LP BUDENOFALK) a klysmatu (LP ENTOCORT), že v hloubkové revizi úhrad sp. zn. SUKLS204466/2013, ve které bylo dne 27. 3. 2015 vydáno rozhodnutí, jež bylo vloženo do předmětné spisové dokumentace dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019 (dále jen jako „předcházející revizní rozhodnutí“), byly posuzované pouze předmětné léčivé přípravky ve formě klysmatu (LP ENTOCORT) a pěny (LP BUDENOFALK) a nikoliv tedy perorální léčivé přípravky ve formě MMX. Přípravky podávané ve formě klysmatu a pěny tam byly vyhodnoceny jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné v indikaci terapie akutní ulcerózní kolitidy postihující rektum a sigmoideum. Ústav k tomu na straně 19 napadeného rozhodnutí konstatoval, že „*Kromě SPC předmětných přípravků byla podkladem terapeutické zaměnitelnosti především práce Gross et al. 2006 – studie non-inferiority pěny a klysmatu u pacientů s proktitidou nebo proctosigmoiditidou (8).*“ Odvolací orgán pak upřesňuje, že Ústavem zmiňovaná práce Gross et. al. 2006 byla do předmětné spisové dokumentace vložena pod názvem dokumentu „8_Gross et al_2006.pdf“ dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019 (dále jen jako „GROSS 2006“). Např. na straně 303 podkladu GROSS 2006 je přitom konstatováno, že „*Budesonide foam is as effective as budesonide enema in the treatment of active ulcerative proctitis or proctosigmoiditis. Both budesonide formulations are safe, and most patients prefer foam.*“ Lze dodat, že práce GROSS 2006 je zmiňována třeba i v odborném článku „6_Lukas_2012.pdf“, který byl do předmětné spisové dokumentace vložen dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019 (dále jen jako „LUKAS 2012“), přičemž se v něm konkrétně na straně 413 uvádí, že „*Grossova studie také potvrdila srovnatelnou účinnost budesonidu rektální pěny v porovnání s budesonidem aplikovaným v rektálním klysmatu. Účinnost podávané pěny u nemocných s aktivní ulcerózní kolitidou byla hodnocena podle klinických, endoskopických a histologických kritérií.*“ Odvolací orgán má tedy bez dalšího za to, že obdobná či blízká účinnost a bezpečnost předmětných přípravků LP BUDENOFALK (čili rektální pěna s budesonidem) a LP ENTOCORT (čili klysmata s budesonidem) zde byla prokázána. Logicky tedy zbývá k řešení již jen otázka prokázání obdobné či blízké účinnosti mezi přípravkem LP CORTIMENT vůči přípravkům LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT.

Porovnání klinických dat předmětného LP CORTIMENT (čili budesonidu podávaného perorálně v rámci MMX lékové formy) a budesonidu ve formě rektální pěny shrnuje Ústav v tabulce na stranách 20 až 21 napadeného rozhodnutí. Ústav přitom upozornil, že se z jeho

strany jedná o nepřímé porovnání, jelikož žádnou studii přímo porovnávající podání budesonidu perorálně ve formě MMX oproti podávání budesonidu rektálně nemá k dispozici. Při tomto nepřímém porovnání vychází Ústav z podkladů „18_Sandborn et al_2015_pooled analysis.pdf“ a „19_Naganuma et al_2016.pdf“, které byly do předmětné spisové dokumentace vloženy dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019 (dále také jen jako „SANBORN 2015“ a „NAGANUMA 2016“). Ústav přitom z podkladů SANBORN 2015 a NAGANUMA 2016 vhodně vyseletoval data vztahující se posuzovanému způsobu klinického využití předmětných přípravků (např. zohlednil jen podávání rektální pěny pouze jednou denně, a nikoliv dvakrát denně či podávání MMX budesonidového přípravku pouze v dávce 9mg/den a nikoliv v dávce 6mg/den). Žádné zásadní rozdíly v účinnosti a bezpečnosti přípravků v MMX formě a ve formě rektální pěny při jejich klinickém využití v terapii pacientů s ulcerózní kolitidou postihující rektum a sigmoideum přitom Ústav neshledal, když na straně 22 napadeného rozhodnutí uvedl, že *„Ústav nepovažuje uvedené výsledky za zásadně odlišné, co se týká účinnosti i bezpečnosti“*. Ani odvolací orgán na základě posouzení podkladů SANBORN 2015 a NAGANUMA 2016 žádné zásadní rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi MMX formou a formou rektální pěny bez dalšího neshledal.

Žádné podobné nepřímé porovnání mezi podáním budesonidu perorálně ve formě MMX oproti podávání budesonidu rektálně ve formě klysmatu již následně Ústav neprovedl. To nicméně není dle názoru odvolacího orgánu při využití možnosti nepřímého porovnávání nezbytné, neboť přípravky ve formě klysmatu jsou díky podkladu GROSS 2006 považovány za obdobně či blízce účinné a bezpečné jako přípravky ve formě rektální pěny, čili Ústavem provedené porovnání MMX formy a formy rektální pěny zde v zásadě supluje neprovedené podobné porovnání MMX formy a formy klysmatu.

Nad rámec výše uvedeného ministerstvo poznamenává, že např. v podkladu HRABAK 2017 se o přípravcích s obsahem budesonidu obecně pojednává jako o přípravcích s nevýraznými (či minimálními) systémovými nežádoucími účinky v léčbě ulcerózní kolitidy. Není zde přitom vyjádřena žádná zjevná preference u nějaké konkrétní lékové formy budesonidu týkající se její zásadně vyšší bezpečnosti či zásadně vyšší účinnosti v terapii ulcerózní kolitidy. Žádnou takovou zjevnou preferenci odvolací orgán neshledal ani v žádném jiném odborném spisovém podkladu. Ve spise dostupné odborné podklady svědčí o tom, že klinická praxe nečiní mezi různými formami budesonidu (MMX, rektální pěna, klysma) při jejich klinickém využití v terapii ulcerózní kolitidy s postižením lokalizovaným do oblasti rekta a sigmoidea žádné podstatné rozdíly.

Odvolací orgán má s ohledem na výše uvedené okolnosti a bez dalšího za prokázané, že předmětné léčivé přípravky při splnění dílčí podmínky obdobného klinického využití (viz výše) splňují také dílčí podmínky obdobné či blízké účinnosti a bezpečnosti. **Odvolací orgán má tedy bez dalšího předmětné léčivé přípravky za v zásadě terapeuticky zaměnitelné.**

Ústav pak na straně 22 napadeného rozhodnutí konstatuje, že *„Ústav považuje hodnocení LP CORTIMENT jako v zásadě terapeuticky zaměnitelného s rektálními formami budesonidu (LP BUDENOFALK, LP ENTOCORT KLYZMA 2 MG) za dostatečně odůvodněné. Jedná se o přípravky s tou samou léčivou látkou, jejichž léková forma zajišťuje přívod léčiva na místo účinku s minimální systémovou expozicí, a u kterých lze důvodně očekávat obdobnou*

účinnost a bezpečnost. Z dostupných studií nelze mít za prokázané, že terapeutický efekt je při použití p. o. MMX přípravku ve srovnání s rektálními přípravky zásadně odlišný“. Tento závěr Ústavu se jeví odvolacímu orgánu jako správný, a to zejména ve vztahu k výše uvedeným okolnostem.

Pro úplnost odvolací orgán uvádí, že nepřímé porovnání účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků je ve správním řízení systému úhrad možné, a v situaci, kdy není dostupná klinická studie, ve které bylo provedeno přímé porovnání hodnocených léčivých přípravků (tzv. head-to-head studie), je v zásadě i vhodnou alternativou k takovému přímému porovnání. Je třeba připomenout, že § 39b odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. sice ukládá Ústavu povinnost posoudit terapeutickou účinnost a bezpečnost u posuzovaných přípravků, neukládá však Ústavu, jakým způsobem má takové posouzení provést – čili provedení nepřímého porovnání není dle zákona vyloučeno. Vyloučení využití jiných metod posouzení terapeutické účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků než jen využití přímého porovnávání (čili nutnost rozhodovat jen na základě head-to-head klinických studií) by ani nebylo logické a racionální pro účely vedení správného řízení systému úhrad, neboť i v odborné praxi se zcela běžně pracuje s odbornými podklady, které nemají charakter head-to-head klinických studií. Ilustrativním příkladem budiž § 45 odst. 3 písm. d) vyhlášky č. 376/2011 Sb., který v rámci demonstrativního výčtu možností předkládaných klinických hodnocení připouští široký rozsah odborných podkladů (zdaleka nejen head-to-head studie). Využití možnosti provedení nepřímého porovnání ze strany Ústavu v případě porovnání účinnosti a bezpečnosti předmětných přípravků LP CORTIMENT a LP BUDENOFALK tak nepovažuje odvolací orgán za vadu v postupu Ústavu či napadeném rozhodnutí. Stejně tak nepovažuje odvolací orgán za vadu, že u přípravků LP CORTIMENT a LP BUDENOFALK a přípravků LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT Ústav použil jinou metodu porovnání (nepřímé a přímé porovnání), jelikož to je dáno konkrétní důkazní situací v tomto správním řízení – pro srovnání rektální pěny a klysmatu existuje head-to-head studie („GROSS 2006“), přičemž pro srovnání MMX formy vůči rektální pěně či klysmatu zde žádná náležitá head-to-head studie dostupná není.

Po předestření důležitých okolností předmětného správného řízení nyní odvolací orgán přistoupí k vypořádání jednotlivých námitek odvolatelů.

K námitce č. 1 odvolatele **Dr. Falk Pharma**, že je napadené rozhodnutí nezákonné z důvodu nesprávného posouzení terapeutické zaměnitelnosti posuzovaných léčivých přípravků, uvádí odvolací orgán následující.

Dle názoru odvolatele **Dr. Falk Pharma** bylo zařazení léčivého přípravku CORTIMENT v perorální lékové formě do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky budesonid již v nepředmětném správním řízení sp. zn. SUKLS60152/2015, v němž Ústav vydal dne 30. 11. 2015 pravomocné rozhodnutí vložené do předmětné spisové dokumentace např. dne 14. 9. 2017 pod č. j. sukl231151/2017 (dále také jako „předchozí rozhodnutí ke CORTIMENTU“), založeno na nepřezkoumatelném vyhodnocení terapeutické zaměnitelnosti přípravku LP CORTIMENT s léčivými přípravky obsahujícími léčivou látku budesonid v rektální formě (LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT).

Odvolací orgán k tomu předně uvádí, že nemůže v rámci předmětného správního řízení přezkoumávat jiná, pravomocně ukončená správní řízení. Námitky odvolatele směřující do jiných správních řízení tedy nelze považovat za relevantní.

Pro úplnost odvolací orgán poznamenává, že Ústav na straně 17 ve zmíněném předchozím rozhodnutí ke CORTIMENTU uvedl, že „*Ačkoliv nejsou dostupná data porovnávající účinnost LP CORTIMENT a budesonidu pro rektální podání a Ústav nedohledal ani žádné podklady umožňující jejich relevantní nepřímé srovnání, dá se s odkazem na stejnou účinnou látku a stejné místo účinku (sliznice tlustého střeva) usuzovat na obdobnou účinnost i bezpečnost zmíněných léčivých přípravků*“. Oproti tomu v předmětném správním řízení na stranách 20 až 21 napadeného rozhodnutí Ústav provedl nepřímé srovnání předmětného přípravku LP CORTIMENT MMX s předmětným přípravkem LP BUDENOFALK RCT, a to na základě porovnání výsledků pooled analýzy SANDBORN 2015 a studie NAGANUMA 2016, což již zmínil odvolací orgán i výše. Situace v nepředmětném správním řízení sp. zn. SUKLS60152/2015 týkající se posouzení v zásadě terapeutické zaměnitelnosti budesonidových přípravků v různých lékových formách (MMX, rektální pěna a klysma) tak nebyla identická se situací, která je zde nyní v předmětném správním řízení (zde je navíc třeba ono nepřímé porovnání). Toho si je ostatně dobře vědom i sám odvolatel, když na Ústavem provedené nepřímé porovnání ve svém odvolání jinde upozorňuje.

Odvolatel **Dr. Falk Pharma** tak např. ve svém vyjádření ze dne 31. 5. 2018 k druhé finální hodnotící zprávě, vložené do spisové dokumentace téhož dne pod č. j. sukl225904/2018, uvedl námitku, že Ústav v předmětném správním řízení terapeutickou zaměnitelnost LP CORTIMENT nehodnotí a pouze odkazuje na předchozí rozhodnutí ke CORTIMENTU. Ústav na to reagoval ve třetí finální hodnotící zprávě ze dne 19. 11. 2019 vložené do předmětné spisové dokumentace stejného dne pod č. j. sukl302589/2019 (dále jen jako „3FHZ“) tak, že na stranách 10 až 14 3FHZ mimo jiného uvedl doporučené postupy ECCO 2017 a NICE 2019 srovnávající postavení budesonidu v klinické praxi a rovněž zde Ústav uvedl tabulku, kde provedl nepřímé porovnání terapeutické účinnosti a bezpečnosti předmětného LP CORTIMENT a budesonidu ve formě rektální pěny pomocí údajů pooled analýzy SANDBORN 2015 a studie NAGANUMA 2016 (validitou uvedených podkladů se již odvolací orgán zabýval výše). Stejně podklady Ústav rovněž uvádí na stranách 19 až 22 napadeného rozhodnutí. Odvolatel pak v dalším průběhu předmětného správního řízení činil námitky mimo jiné i na toto nepřímé porovnání LP CORTIMENT provedené Ústavem.

Odvolací orgán k tomu uvádí, že Ústav reagoval na námitku odvolatele Dr. Falk Pharma z jeho vyjádření ze dne 31. 5. 2018 doplněním a vyhodnocením odborných podkladů ve 3FHZ, čímž dle názoru odvolacího orgánu postavil na jisto, že předmětný LP CORTIMENT je v zásadě terapeuticky zaměnitelný s rektálními formami budesonidu. Odvolací orgán tak shledává postup Ústavu v souladu se zásadou materiální pravdy dle § 3 správního řádu. Odvolací orgán tedy považuje část námítky odvolatele směřující na nepřezkoumatelnost rozhodnutí Ústavu ve správním řízení sp. zn. SUKLS60152/2015 a na to navazující nepřezkoumatelnost napadeného rozhodnutí za **nedůvodnou**.

Dále odvolatel **Dr. Falk Pharma** poukazuje na to, že pro zařazení jakéhokoli přípravku do skupiny terapeuticky zaměnitelných přípravků postupem dle § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. je nezbytné, aby bylo prokázáno, že takový přípravek má obdobnou nebo blízkou účinnost a bezpečnost a obdobné klinické využití, a to na základě přezkoumatelných a odborně odůvodněných skutečností. Ústav vzhledem k nedostupnosti studie přímo porovnávající léčivé přípravky CORTIMENT a BUDENOFALK provedl sám nepřímé srovnání, nicméně sám Ústav přiznává, že zde byly určité limitace, spočívající v hodnocení rozdílných populací a odlišné definici hodnocených parametrů účinnosti. Přesto Ústav dospěl k závěru, že je přípravek CORTIMENT v zásadě terapeuticky zaměnitelný s rektálními formami budesonidu, s čímž odvolatel bez dalšího nesouhlasí, a to právě pro existenci Ústavem identifikovaných limitací.

K tomu odvolací orgán uvádí, že dle § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. mimo jiného platí, že *„Referenčními skupinami jsou skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím“*. Jak již odvolací orgán předestřel výše, Ústav se zabýval posouzením v zásadě terapeutické zaměnitelnosti předmětných přípravků na stranách 18 až 22 napadeného rozhodnutí s tím, že mezi předmětnými přípravky LP CORTIMENT (obsahující budesonid MMX) a LP BUDENOFALK (obsahující budesonid ve formě rektální pěny) provedl nepřímé porovnání na podkladě pooled analýzy SANDBORN 2015 a studie NAGANUMA 2016. Výsledky porovnání Ústav shrnul do tabulky na stranách 20 a 21 se závěrem uvedeným na straně 22 napadeného rozhodnutí, že *„Přímé porovnání účinnosti a bezpečnosti LP CORTIMENT s rektálními formami budesonidu není pro absenci relevantní studie možné. Nepřímé porovnání je ovlivněno odlišností populací pacientů zahrnutých do různých studií (v parametrech, jako jsou anatomický rozsah onemocnění, tíže postižení, přípustná/nepřípustná konkomitantní terapie atp.), odlišností v dávkování budesonidu použitým ve studiích oproti v ČR registrovaným přípravkům (počet denních dávek, délka terapie), a v neposlední řadě odlišnými definicemi hodnocených parametrů účinnosti. S vědomím těchto skutečností Ústav přesto dospěl k závěru, že na LP CORTIMENT a rektální pěnu a klyzma s obsahem budesonidu je možno nahlížet jako na přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné“*. Z výše uvedeného je tedy patrné, že Ústav identifikoval oblasti limitující použití dat z podkladů SANDBORN 2015 a NAGANUMA 2016 pro nepřímé porovnání LP CORTIMENT s LP BUDENOFALK. Odvolací orgán tedy dále osvětlí, že i přes tyto limitace nepřímého porovnání Ústav prokázal v zásadě terapeutickou zaměnitelnost předmětných přípravků.

Odvolací orgán uvádí, že z Ústavem provedeného nepřímého porovnání je zjevné, že Ústav přihlédl k výsledkům, které jsou relevantní pro situaci v předmětném správním řízení, když pro porovnání LP CORTIMENT zvolil skupinu pacientů léčenou budesonidem MMX v dávce 9 mg 1x denně po dobu 8 týdnů a pro porovnání LP BUDENOFALK zvolil skupinu pacientů léčenou budesonidem ve formě rektální pěny v dávce 2 mg 1x denně po dobu 6 týdnů. Pro doplnění odvolací orgán uvádí, že studie SANDBORN 2015 rovněž uvádí výsledky podávání budesonidu MMX v dávce 6 mg 1x denně po dobu 8 týdnů a studie NAGANUMA 2016 uvádí také výsledky podávání 2 mg budesonidu ve formě rektální pěny 2x denně po dobu 6 týdnů. Ústav však tyto údaje nezahrnul do předmětného nepřímého porovnání, jelikož neodpovídají

použití těchto přípravků v běžné klinické praxi ani doporučenému dávkování dle SPC předmětných přípravků.

Ostatně i sám Ústav k tomu na straně 14 napadeného rozhodnutí uvedl, že „*zvolil pro porovnání výsledky léčby dosažené ve skupinách, u nichž dávkovací režim odpovídá v ČR registrovaným a hrazeným přípravkům (tj. LP Cortiment: 9 mg 1x denně, budesonid rektální pěna: 2 mg 1x denně). Skutečnost, že uvedené studie zahrnovaly mimo to skupiny pacientů, u nichž použitý dávkovací režim neodpovídá v ČR registrovaným a hrazeným přípravkům, nepovažuje Ústav za důvod, který by znemožňoval porovnání výsledků relevantních skupin*“. Odvolací orgán souhlasí se závěrem Ústavu, že pokud uvedené studie zahrnují populace pacientů, u kterých bylo hodnoceno dávkování odpovídající platnému SPC v ČR registrovaných předmětných přípravků, lze tyto výsledky zahrnout do nepřímého porovnání obdobné účinnosti a bezpečnosti předmětných přípravků.

Co se týče anatomického rozsahu a míry závažnosti UC, Ústav zde rovněž vhodně vyseletoval pouze skupiny pacientů, jejichž anatomický rozsah odpovídá registrovaným terapeutickým indikacím předmětných přípravků. Konkrétně zde v případě LP CORTIMENT Ústav uvádí skupinu 81 pacientů s proktosigmoiditou a v případě LP BUDENOFALK skupinu 26 pacientů s proktitidou a skupinu 29 pacientů se sigmoiditou. V obou případech jsou pak zohledněna stadia UC s mírnou až střední závažností. Míra závažnosti a hodnocení účinnosti léčby byla v případě LP CORTIMENT definována pomocí UCDAI skóre (Ulcerative colitis disease activity index – pozn. odvolacího orgánu) a v případě LP BUDENOFALK pomocí MMDAI skóre (Modified Mayo disease activity index – pozn. odvolacího orgánu). Významu těchto hodnotících skóre UC se Ústav věnoval na např. na straně 13 předchozího rozhodnutí ke CORTIMENTU tak, že „*k definování účinnosti jednotlivých intervencí bylo ve výše uvedených studiích použito UCDAI indexu. V klinické praxi se však používá především Mayo index. Ústav dohledal tabulky pro hodnocení aktivity UC jak pomocí UCDAI, tak Mayo indexu (10, 11). Oba dva systémy sledují klinické i endoskopické parametry – pracují se 4 shodnými veličinami, které je možné hodnotit na škále 0–3 s obdobnou charakteristikou*“. Odvolací orgán tak akceptuje Ústavem provedené porovnání účinnosti předmětných přípravků i přes rozdílné skóre hodnotící závažnost UC a účinnost léčby UC, neboť platná legislativa připouští určitou variabilitu mezi účinností a bezpečností mezi přípravky zařazenými v téže referenční skupině. Proto se také v § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. hovoří o obdobné či blízké účinnosti a bezpečnosti (nikoliv jen o identické účinnosti a bezpečnosti).

Pro doplnění odvolací orgán dodává, že např. léčivé přípravky zařazené v téže referenční skupině, které disponují vyšší účinností či bezpečností oproti ostatním léčivým přípravkům referenční skupiny, lze v souladu s § 27, resp. § 28 vyhlášky č. 376/2011 Sb. bonifikovat oproti základní úhradě, nikoliv však vyřadit z dané referenční skupiny. Ostatně i Ústav k výsledkům porovnání účinnosti předmětných přípravků uvedl na straně 22 napadeného rozhodnutí, že „*Dle souhrnné analýzy registračních studií LP CORTIMENT (CORE I a II) byla kombinovaná klinická a endoskopická remise (primární endpoint) dosažena u 23,5 % pacientů s proktosigmoiditou léčených budesonidem MMX. V práci Naganuma et al. 2016 nebyl hodnocen kombinovaný klinický a endoskopický endpoint: při samostatném hodnocení bylo úplného zhojení sliznic dosaženo u 23,6 % pacientů a klinické remise u 50,9 % pacientů*

(9), (10), (18), (19). *Ústav nepovažuje uvedené výsledky za zásadně odlišné, co se týká účinnosti i bezpečnosti*". Odvolací orgán s ohledem na **prokázání obdobné či blízké účinnosti** předmětných přípravků s výše uvedeným závěrem Ústavu souhlasí.

Odvolací orgán tak po přezkoumání postupu Ústavu při provedení nepřímého srovnání předmětných přípravků LP CORTIMENT s LP BUDENOFALK, i s ohledem na určité limitace Ústavem shromážděných odborných podkladů, neshledal vady či nedostatky, které by byly v rozporu s § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. a s § 3 správního řádu. Ostatně ani odvolatel ve svém odvolání blíže neobjasňuje, proč by výše zmíněné limitace měly způsobovat vadu v postupu Ústavu. Námitku odvolatele **Dr. Falk Pharma** k nepřímému porovnání předmětných přípravků a jeho limitací tak odvolací orgán shledává **nedůvodnou**.

Dále odvolatel **Dr. Falk Pharma** v této souvislosti namítá, že k vyjasnění otázky terapeutické zaměnitelnosti je v tomto případě nezbytné, aby Ústav vyzval odbornou společnost k poskytnutí informací o reálné klinické praxi a využití těchto dvou rozdílných lékových forem budesonidu.

Odvolací orgán s odkazem na výše uvedené uvádí, že obsah předmětné spisové dokumentace plně postačuje k prokázání v zásadě terapeutické zaměnitelnosti předmětných léčivých přípravků, což ostatně odvolací orgán předestřel i v tomto rozhodnutí v úvodu vypořádání námitek odvolatelů se závěrem, že **odvolací orgán má bez dalšího předmětné léčivé přípravky za v zásadě terapeuticky zaměnitelné**. Dalšího dokazování v otázce v zásadě terapeutické zaměnitelnosti v předmětném správním řízení v souladu s § 3 správního řádu tedy nebylo třeba. K otázce povinnosti Ústavu vyzvat odbornou veřejnost k poskytnutí informací ohledně řešení otázky v zásadě terapeutické zaměnitelnosti léčivých přípravků odvolací orgán uvádí, že žádný platný právní předpis neukládá Ústavu povinnost se při řešení otázky v zásadě terapeutické zaměnitelnosti léčivých přípravků vždy obracet na odbornou veřejnost. Námitce odvolatele **Dr. Falk Pharma** k nezbytnému opatření odborného stanoviska tak **nelze přisvědčit**.

V námitce č. 2 odvolatel **Dr. Falk Pharma** namítá, že Ústav měl v předmětném správním řízení povinnost odstranit rozpory dalšími důkazy a nikoli pouze vlastními hypotézami, v opačném případě je napadené rozhodnutí nezákonné. Odvolatel Dr. Falk Pharma konkrétně uvádí, že výše uvedené povinnost vyžádat si stanovisko odborné společnosti, popř. znalecký posudek, vyplývá z § 50 odst. 2 správního řádu, dle něž má správní orgán povinnost obstarat podklady pro vydání rozhodnutí, a z § 50 odst. 3 správního řádu, dle kterého je správní orgán v souladu se zásadou materiální pravdy (dle § 3 správního řádu) povinen zjistit všechny rozhodné okolnosti svědčící ve prospěch i neprospěch toho, komu má být uložena povinnost. Odvolací orgán k tomu uvádí následující.

Jak již bylo uvedeno výše v odůvodnění tohoto rozhodnutí, je odvolací orgán toho názoru, že podklady shromážděné v předmětné spisové dokumentaci jsou svým rozsahem i obsahem plně postačující k prokázání v zásadě terapeutické zaměnitelnosti předmětných léčivých přípravků. Odvolací orgán má za to, že všechny údajné rozpory namítané odvolatelem Dr. Falk Pharma lze na základě těchto podkladů spolehlivě vyvrátit, což Ústav v napadeném

rozhodnutí učinil a odvolací orgán se následně, po přezkoumání spisové dokumentace i celého správního řízení, které vydání napadeného rozhodnutí předcházelo, se závěry Ústavu ztotožnil a napadené rozhodnutí shledal plně přezkoumatelným. Požadavek odvolatele na to, aby si Ústav vyžádal nad rámec shromážděných důkazů stanovisko odborné společnosti, popř. znalecký posudek, neshledal odvolací orgán odůvodněným.

Pakliže některé ze shromážděných podkladů Ústav pro výsledné hodnocení předmětné otázky terapeutické zaměnitelnosti přímo neaplikoval, nebylo to z důvodu jejich přímého rozporu s hodnocením Ústavu, nýbrž pouze pro jejich nepřipadnost. Jako příklad uvádí odvolací orgán tuzemský spisový podklad HRDLICKA 2018, který, jak bylo uvedeno výše, v zásadě neprokazuje nic týkající se obdobného klinického využití předmětných přípravků (perorálních a rektálních), přesto však nijak nevyvrací informace (resp. doporučení) uvedené v dalších shromážděných odborných podkladech, jako například ECCO 2017, NICE 2019, HRABAK 2017 a BORTIK 2015.

Rovněž například v otázce prokázání obdobné či blízké účinnosti mezi přípravkem LP CORTIMENT vůči přípravkům LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT, které Ústav provedl pouze na základě nepřímého posouzení, neshledal odvolací orgán pochybení, neboť, jak již uvedl výše, považuje jeho závěry vyplývající z vyhodnocení studií SANBORN 2015 a NAGANUMA 2016 za dostatečné. Odvolací orgán opakuje, že § 39b odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. sice ukládá Ústavu povinnost posoudit terapeutickou účinnost a bezpečnost u posuzovaných přípravků, neukládá však Ústavu, jakým způsobem má takové posouzení provést, čili provedení nepřímého porovnání není dle zákona vyloučeno a nijak samo o sobě nesnižuje správnost a přezkoumatelnost takového porovnání.

Ministerstvo tedy opakuje, že v Ústavem shromážděných spisových podkladech neshledal žádný rozpor, který by odůvodňoval nutnost pořízení dalších důkazů, odborných stanovisek či znaleckých posudků.

Odvolací orgán tak bez dalšího neshledal v postupu Ústavu rozpor s ustanoveními správního řádu a konstatuje, že námitka odvolatele Dr. Falk Pharma je **nedůvodná**.

K námitce č. 1 odvolatele **Tillotts Pharma**, že vyhodnocení terapeutické zaměnitelnosti přípravku CORTIMENT s obsahem budesonidu pro perorální podání s přípravky ENTOCORT a BUDENOFALK s obsahem budesonidu pro rektální podání je nesprávné a nepřezkoumatelné, odkazuje odvolací orgán odvolatele na své vypořádání k této problematice uvedené výše, přičemž k tomu dodává následující.

Odvolatel **Tillotts Pharma** namítá, že vyhodnocení přípravku CORTIMENT s obsahem budesonidu pro perorální podání jako v zásadě terapeuticky zaměnitelného s přípravky LP ENTOCORT a LP BUDENOFALK s obsahem budesonidu pro rektální podání je nesprávné a nepřezkoumatelné, protože bylo založeno na nesprávném vyhodnocení shromážděných podkladů. Ústav na základě vlastního porovnání dospěl k závěru, že mezi přípravky lze provést pouze nepřímé srovnání, a to na základě studií, které mají odlišné populace pacientů, přípravky porovnávány v těchto studiích se dávkují odlišně od v ČR registrovaných přípravků a parametry účinnosti byly definovány odlišně. Dle odvolatele **Tillotts Pharma** je

také zřejmé, že přípravky mají odlišnou bezpečnost. Proto nesouhlasí se závěrem Ústavu, že jsou posuzované přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné. Ústav tento svůj názor dle názoru odvolatele řádně neodůvodnil a odlišnostmi v porovnávaných studiích se vůbec nezabýval, proto je napadené rozhodnutí nepřezkoumatelné. K tomu uvádí odvolací orgán následující.

Jak již odvolací orgán přdestřel v úvodu vypořádání námitek odvolatelů a rovněž při vypořádání námitek odvolatele **Dr. Falk Pharma**, po přezkoumání průběhu předmětného správního řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, jakož i samotného napadeného rozhodnutí, došel odvolací orgán k závěru, že neshledává žádné podstatné vady v postupu Ústavu při zařazení předmětného LP CORTIMENT do stejné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků jako předmětné LP BUDENOFALK a ENTOCORT. **Odvolací orgán tak považuje předmětné přípravky LP CORTIMENT, LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT za v zásadě terapeuticky zaměnitelné.**

K argumentaci odvolatele **Tillotts Pharma**, že vyhodnocení přípravku LP CORTIMENT jako v zásadě terapeuticky zaměnitelného s přípravky LP ENTOCORT a LP BUDENOFALK je nesprávné a nepřezkoumatelné, protože bylo založeno na nesprávném vyhodnocení shromážděných podkladů, přičemž Ústav provedl nepřímé srovnání, a to na základě studií, které mají odlišné populace pacientů, přípravky porovnávané v těchto studiích se dávkuje odlišně od v ČR registrovaných přípravků a parametry účinnosti byly definovány odlišně, uvádí odvolací orgán následující.

Jak již uvedl odvolací orgán k části námítky odvolatele **Dr. Falk Pharma** výše, Ústav se k určitým limitacím parametrů studií SANDBORN 2015 a NAGANUMA 2016 použitých pro nepřímé porovnání LP CORTIMENT a LP BUDENOFALK vyjádřil mimo jiného na straně 14 napadeného rozhodnutí, přičemž konkrétně k populacím pacientů v těchto studiích Ústav uvedl, že *„si je vědom skutečnosti, že populace pacientů ve studiích CORE I a II vs. v práci Naganuma et al. 2016 nejsou totožné (např. do studií CORE byly zařazení kromě pacientů s proktosigmoiditou také pacienti s levostrannou kolitidou a extenzivní UC/pankolitidou), nicméně jsou si dostatečně blízké na to, aby bylo možné provést relevantní vzájemné porovnání, co se týče léčby akutní ulcerózní kolitidy postihující rektum a sigmoideum (referenční indikace, ve které je terapeutická zaměnitelnost hodnocená)“*. S výše uvedeným vypořádáním Ústavu odvolací orgán souhlasí, jelikož Ústav uvádí konkrétní počty pacientů s proktosigmoiditou, resp. s proktitidou a sigmoiditou v tabulce na straně 20 napadeného rozhodnutí. Ústav tedy zvolil pro porovnání dle názoru odvolacího orgánu pouze skupiny pacientů s anatomickým rozsahem UC dle indikací předmětných přípravků a odpovídajícím běžné klinické praxi.

K dávkování budesonidu ve formě tablet MMX a rektální pěny uvedl Ústav na straně 14 napadeného rozhodnutí, že *„zvolil pro porovnání výsledky léčby dosažené ve skupinách, u nichž dávkovací režim odpovídá v ČR registrovaným a hrazeným přípravkům (tj. LP Cortiment: 9 mg 1x denně, budesonid rektální pěna: 2 mg 1x denně)“*, toto dávkování spolu s délkou podávání Ústav rovněž uvedl v tabulce na straně 20 napadeného rozhodnutí, přičemž takovéto dávkování skutečně odpovídá registrovaným přípravkům v ČR (viz SPC

předmětných přípravků). Odvolací orgán i v tomto případě souhlasí s Ústavem a jeho zvoleným dávkovacím režimem předmětných přípravků, který odpovídá běžné klinické praxi.

K parametrům účinnosti se Ústav také vyjadřuje na straně 14 napadeného rozhodnutí, a to tak, že „*Ústav si je vědom rovněž skutečnosti, že parametry účinnosti nebyly ve studiích CORE I a II vs. v práci Naganuma et al. 2016 definovány totožně (viz tabulka v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“), nicméně pro účely vyhodnocení terapeutické zaměnitelnosti, kde platná legislativa uvádí pouze podmínku obdobné či blízké (a nikoliv naprosto stejné) účinnosti, považuje srovnání za proveditelné a mající dostatečnou vypovídající hodnotu*“. I s tímto vypořádáním Ústavu odvolací orgán souhlasí, jelikož § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. definuje požadavek na **obdobnou či blízkou účinnost a bezpečnost** v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, nikoliv tedy naprosto stejnou účinnost či bezpečnost. Odvolací orgán souhlasí se závěrem Ústavu, že pokud uvedené studie zahrnují populace pacientů, u kterých bylo hodnoceno dávkování odpovídající platnému SPC v ČR registrovaných předmětných přípravků, lze tyto pacienty zahrnout do nepřímého porovnání obdobné účinnosti a bezpečnosti předmětných přípravků. Námitku odvolatele **Tillotts Pharma**, že vyhodnocení terapeutické zaměnitelnosti přípravku LP CORTIMENT, LP ENTOCORT a LP BUDENOFALK je nesprávné a nepřezkoumatelné, tak odvolací orgán považuje za **nedůvodnou**.

Dále odvolatel **Tillotts Pharma** argumentuje tím, že je také zřejmé, že přípravky mají odlišnou bezpečnost. K tomu odvolací orgán uvádí, že Ústav na straně 14 napadeného rozhodnutí k rozdílné bezpečnosti uvedl, že „*platná legislativa uvádí stejně jako v případě účinnosti pouze podmínku obdobné či blízké (a nikoliv naprosto stejné) bezpečnosti. Ústav nepovažuje zjištěné rozdíly za natolik významné, aby byly důvodem pro terapeutickou nezaměnitelnost LP Cortiment a rektálních forem budesonidu*“.

S výše uvedeným vypořádáním Ústavu odvolací orgán souhlasí. Jak již bylo několikrát uvedeno výše, podle dikce § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. je mimo jiného důležité prokázat **obdobnou nebo blízkou účinnost a bezpečnost** v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků, nikoliv tedy naprosto stejnou bezpečnost či účinnost.

Pro určité dokreslení situace odvolací orgán dodává, že platná legislativa připouští určitou variabilitu mezi účinností a bezpečností mezi přípravky zařazenými v téže referenční skupině – proto se také v § 39c odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. hovoří o obdobné či blízké účinnosti a bezpečnosti (nikoliv jen o identické účinnosti a bezpečnosti). Např. léčivé přípravky zařazené v téže referenční skupině, které disponují vyšší účinností či bezpečností oproti ostatním léčivým přípravkům referenční skupiny, lze v souladu s § 27, resp. § 28 vyhlášky č. 376/2011 Sb. bonifikovat oproti základní úhradě, nikoliv však vyřadit z dané referenční skupiny. Odvolací orgán tak shledává část námítky odvolatele **Tillotts Pharma** k odlišné bezpečnosti předmětných přípravků **nedůvodnou**.

K námitce č. 2 odvolatele **Tillotts Pharma**, že všechny vady uvedené v předchozí námitce se promítají do stanovení ODTD, respektive do stanovení základní úhrady skupiny posuzovaných léčivých přípravků, uvádí odvolací orgán následující.

Odvolatel **Tillotts Pharma** uvádí, že jelikož výše ODTD je zásadním parametrem pro stanovení základní úhrady za ODTD skupiny přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných, je stejnými vadami jako stanovení ODTD následně stíženo i samotné stanovení základní úhrady skupiny posuzovaných léčivých přípravků.

Odvolací orgán předně opakuje, že předmětné přípravky považuje za v zásadě terapeuticky zaměnitelné a žádné podstatné vady týkající se řešení otázky v zásadě terapeutické zaměnitelnosti předmětných přípravků v postupu Ústavu neshledal. Odvolací orgán se tak dále bude zabývat pouze souladem postupu Ústavu při stanovení ODTD budesonidu MMX a budesonidu pro rektální použití (také jako „budesonid rct.“) obsaženém v předmětných přípravcích s platnými právními předpisy.

Podle § 15 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. platí, že *„Obvyklá denní terapeutická dávka je standardní udržovací dávkou se srovnatelnou účinností pro běžného pacienta v referenční indikaci“*. Jelikož v předmětném správním řízení odvolací orgán neshledal postup Ústavu jakkoliv vadným či nedostatečným v posouzení předmětných přípravků jako v zásadě terapeuticky zaměnitelných v referenční indikaci léčba akutní ulcerózní kolitidy postihující rektum a sigmoideum, má bez dalšího odvolací orgán společnou referenční indikaci předmětných přípravků za dostatečně odůvodněnou.

Dále se bude odvolací orgán zabývat posouzením stanovení ODTD budesonidu MMX obsaženém v předmětném v LP CORTIMENT. Jelikož pro předmětný LP CORTIMENT před vydáním napadeného rozhodnutí neproběhlo žádné revizní správní řízení, nelze zde využít institutu fixace ODTD podle § 15 odst. 7 a 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Pro stanovení ODTD budesonidu MMX se tak využije § 15 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., podle kterého se ODTD stanoví podle definované denní dávky (dále také „DDD“) doporučené Světovou zdravotnickou organizací (WHO) nebo, není-li určeno jinak, podle doporučeného dávkování uvedeného v SPC, nebo podle obvyklého dávkování v běžné klinické praxi. DDD dle WHO pro budesonid MMX byla stanovena ve výši 9 mg, jak dokládá spisový podklad „22_DDD.png“ vložený do předmětné spisové dokumentace dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019. SPC předmětného LP CORTIMENT v části „Dávkování a způsob podání“ uvádí *„Doporučená denní dávka pro navození remise je 1 tableta obsahující 9 mg budesonidu ráno po dobu až 8 týdnů“* a rovněž např. spisový poklad HRABAK 2017 uvádí k budesonidu MMX na straně 244, že *„podání celých 9 mg budesonidu v jedné ranní dávce je výrazným posunem v komfortu užívání tohoto glukokortikoidu“*. Postup Ústavu při stanovení výše ODTD pro budesonid MMX ve výši 9 mg 1x denně, tak jak je uvedeno na straně 24 napadeného rozhodnutí, považuje odvolací orgán za souladný s platnými právními předpisy.

Pro doplnění odvolací orgán uvádí, že ODTD budesonidu MMX byla stanovena ve stejné výši již v rámci individuálního správního řízení sp. zn. SUKLS601152/2015, jehož pravomocné rozhodnutí (předchozí rozhodnutí ke CORTIMENTU) je součástí předmětné spisové dokumentace.

Dále se bude odvolací orgán zabývat stanovením ODTD budesonidu rct., jež obsahují předmětné LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT. V předchozí revizi systému úhrad v předmětné skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, sp. zn. SUKLS204466/2013 (pravomocné rozhodnutí ze dne 27. 3. 2015 bylo vloženo pod názvem „7_NPM_ROZHODNUTI_revize_budesonid_rct_SUKLS204466_2013.pdf“ do předmětné spisové dokumentace dne 19. 11. 2019 pod č. j. sukl302562/2019), byla ODTD léčivé látky budesonid rct. stanovena ve výši 2,0 mg podaných v jedné denní dávce. Dle § 15 odst. 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. platí, že *„Obvyklá denní terapeutická dávka se v rámci revize úhrad změní pouze, je-li ve správním řízení prokázáno, že obvyklé dávkování v běžné klinické praxi je odlišné od obvyklé denní terapeutické dávky stanovené v předchozí revizi úhrad“*. Dle spisového podkladu „2_DDD.png“ nebyla pro budesonid rct. DDD dle WHO stanovena, což dokládá chybějící údaj ve výše uvedeném spisovém podkladě pro budesonid k rektálnímu použití. Jak uvedl odvolací orgán v úvodu vypořádání námitek odvolatelů v rámci charakteristik jednotlivých předmětných přípravků, SPC LP BUDENOFALK uvádí podání budesonidu ve formě rektální pěny jednou denně, a to v dávce 2 mg. U předmětného LP ENTOCORT uvádí jeho příslušné SPC podání budesonidu ve formě rektálního klysmu jednou denně, a to v dávce 2 mg (jedna dispergovatelná tableta na den). Spisový podklad LUKAS 2012 pak na straně 414 k dávkování budesonidu ve formě rektální pěny (LP BUDENOFALK) uvádí následující: *„V jednom balení je tlaková nádoba a 14 aplikátorů na 14 dávek, tj. na dva týdny terapie. Jedna dávka obsahuje 2 mg budesonidu“*, z čehož lze usoudit na podávání budesonidu ve formě rektální pěny v dávce 2 mg 1x denně.

Odvolací orgán uvádí, že stanovená ODTD budesonidu rct. v LP BUDENOFALK a LP ENTOCORT v předmětném správním řízení odpovídá ODTD této léčivé látky stanovené v předchozí revizi sp. zn. SUKLS204466/2013, přičemž v předmětném správním řízení se neprokázalo, že by se stanovená ODTD budesonidu rct. nějak lišila od dávkování v běžné klinické praxi. Odvolací orgán tak považuje rozhodnutí Ústavu ponechat ODTD budesonidu rct. ve výši 2 mg 1x denně, tak jak je uvedeno na straně 24 napadeného rozhodnutí, za dostatečně odůvodněné a podložené odbornými důkazy. Vzhledem k tomu, že zde nebylo prokázáno, že by dříve stanovená výše ODTD budesonidu rct. v rámci předcházejícího revizního řízení byla v současné době nesouladná s dávkováním v běžné klinické praxi, nebylo ji zde možno měnit a její zachování v rámci napadeného rozhodnutí je tedy souladné s § 15 odst. 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Odvolací orgán shledává námitku odvolatele **Tillotts Pharma** ke stanovení ODTD **nedůvodnou**.

K námitce č. 3 odvolatele **Tillotts Pharma**, že Ústav zcela nedostatečně odůvodnil svůj postup, kdy v napadeném rozhodnutí mění podmínky úhrady léčivého přípravku CORTIMENT tak, že zcela odstraňuje indikační podmínky úhrady, uvádí odvolací orgán následující.

Nejprve je vhodné ozřejmit, k jakým změnám podmínek úhrady vydáním napadeného rozhodnutí došlo. Před vydáním napadeného rozhodnutí měl předmětný LP CORTIMENT výrokem č. 2 pravomocného rozhodnutí ke CORTIMENTU ze dne 30. 11. 2015 stanoveny tyto podmínky úhrady:

„**L/ INT, GIT**

P: Přípravek je hrazen v léčbě dospělých pacientů s mírnou až středně aktivní ulcerózní kolitidou k indukci remise, u kterých není léčba 5-ASA dostačující“.

Výrokem č. 4 napadeného rozhodnutí byly předmětnému LP CORTIMENT změněny podmínky úhrady následovně: „**L/GIT, INT, GER**“.

Odvolací orgán uvádí, že vydáním napadeného rozhodnutí je nově preskripce předmětného LP CORTIMENT umožněna také lékařům specializace geriatrie (GER) s možností přenositelnosti preskripce na lékaře jiné odbornosti a zároveň je zrušeno indikační omezení úhrady předmětného přípravku, čímž je předmětný LP CORTIMENT hrazen v plném rozsahu svých registrovaným terapeutických indikací dle platného SPC. Pro úplnost odvolací orgán dodává, že podmínky úhrady jsou shodné pro celou předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků.

K dílčí námitce odvolatele **Tillotts Pharma**, že považuje odůvodnění Ústavu ke zrušení indikačního omezení úhrady za zcela nedostatečné, přičemž se odvolatel v průběhu řízení k tomuto bodu opakovaně vyjadřoval a uváděl, že shodné znění registrovaných indikací a podmínek úhrady přípravku nemůže být důvodem ke zrušení podmínek úhrady, uvádí odvolací orgán následující.

Ústav navrhl zrušit indikační omezení předmětnému LP CORTIMENT již v první finální hodnotící zprávě ze dne 20. 11. 2017 vložené do předmětné spisové dokumentace stejného dne pod č. j. sukl323528/2017 (dále jen jako „1FHZ“), přičemž na straně 19 1FHZ k tomu Ústav uvedl: „Ústav u přípravku s obsahem budesonidu s prodlouženým uvolňováním pro terapii UC zrušil celé stávající znění indikačního omezení, jelikož toto znění je identické se zněním terapeutických indikací uvedených dle aktuálně platného SPC¹, plně reflektuje aktuální odborná doporučení^{5,6} i použití předmětných léčivých přípravků v klinické praxi. Ústav uvádí, že zrušením aktuálního indikačního omezení předmětného přípravku nedojde k rozšíření skupiny ani počtu pacientů, kteří v reálné klinické praxi předmětný léčivý přípravek užívají. Dále Ústav dodává, že ani předmětné přípravky BUDENOFALK, ENTOCORT KLYZMA 2MG, které byly shledány za v zásadě terapeuticky zaměnitelné s léčivým přípravkem CORTIMENT, v současné době nejsou omezeny žádným indikačním omezením“. Prakticky totožné odůvodnění Ústav uvedl rovněž na straně 18 druhé finální hodnotící zprávy ze dne 17. 5. 2018 vložené do předmětné spisové dokumentace stejného dne pod č. j. sukl214248/2018 (dále jen jako „2FHZ“).

Ve 3FHZ, na straně 24 obdobně, tak jako na straně 26 napadeného rozhodnutí, Ústav k indikačnímu omezení již jen uvedl: „Ústav u přípravků s obsahem budesonidu v lékové formě rektální pěny a rektálního klyzmatu zachoval podmínky úhrady bez indikačního omezení, budou tedy nadále hrazeny v rozsahu indikací dle platných SPC. V případě přípravku CORTIMENT Ústav navrhuje zrušení stávajícího indikačního omezení, které prakticky kopíruje terapeutické indikace dle SPC a je proto nadbytečné. Přípravek CORTIMENT tak bude hrazen v rozsahu indikací dle platného SPC. Použití předmětných přípravků je v souladu s platnými doporučenými postupy pro léčbu ulcerózní kolitidy (14), (15) i další odbornou literaturou (16)“.

Odvolací orgán uvádí pro srovnání část "4.1 Terapeutické indikace" z SPC předmětného LP CORTIMENT: *„Cortiment je indikován u dospělých k navození remise u pacientů s mírnou nebo středně těžkou aktivní formou ulcerózní kolitidy (UC) v případech, kdy je léčba pomocí 5-ASA nedostatečná“*. Z výše uvedeného lze tedy seznat, že podmínky úhrady před vydáním napadeného rozhodnutí, resp. indikační omezení úhrady, v podstatě odpovídá terapeutickým indikacím dle SPC LP CORTIMENT. V situaci, kdy indikační omezení úhrady není užší (a ani širší), co se klinických indikací týče v porovnání s SPC léčivého přípravku, a v podstatě tak pouze odpovídá klinickým indikacím dle platného SPC, nelze se domnívat, že by jeho zrušením došlo k nárůstu počtu léčených pacientů. Zrušení takového indikačního omezení je tedy logickým krokem, neboť původní indikační omezení bylo v zásadě nadbytečné (i bez podmínek úhrady lze přípravek LP CORTIMENT hradit ve stejném rozsahu). Zrušení indikačního omezení nemá ani žádný zjevný dopad do právní sféry účastníků předmětného správního řízení (fakticky jim nemění žádná práva a ani povinnosti). Vzhledem k tomu, že stanovení podmínek úhrady u posuzovaných přípravků je fakultativním aktem (srov. se zněním *„lze i bez návrhu stanovit“* v § 39b odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb.), je zcela správné, že Ústav zbytné indikační omezení předmětnému přípravku LP CORTIMENT nestanovoval.

Odvolací orgán vzhledem k výše uvedenému neshledává vady na postupu Ústavu při zrušení indikačního omezení úhrady předmětnému přípravku LP CORTIMENT a považuje zrušení indikačního omezení LP CORTIMENT za dostatečně odůvodněné. Tuto část dílčí námítky odvolatele **Tillotts Pharma** tak odvolací orgán shledává **nedůvodnou**.

K části námítky odvolatele **Tillotts Pharma**, že Ústav v individuálním řízení o stanovení úhrady přípravku LP CORTIMENT, které reviznímu řízení předcházelo, za prakticky shodných okolností podmínky úhrady stanovil, a to s odůvodněním, že *„takto stanovené podmínky úhrady jsou v souladu se zákonem o veřejném zdravotním pojištění, jelikož přípravek má terapeutickou hodnotu právě pro skupinu pacientů s ulcerózní kolitidou“*, přičemž nyní za srovnatelných okolností došel k opačnému závěru, uvádí odvolací orgán následující.

Předně odvolací orgán uvádí, že v souladu s § 89 odst. 2 správního řádu platí, že *„Odvolací správní orgán přezkoumává soulad napadeného rozhodnutí a řízení, které vydání rozhodnutí předcházelo, s právními předpisy. Správnost napadeného rozhodnutí přezkoumává jen v rozsahu námítek uvedených v odvolání, jinak jen tehdy, vyžaduje-li to veřejný zájem“*. Případné vady v nepředmětném individuálním správním řízení sp. zn. SUKLS60152/2015 zde odvolací orgán v souladu s § 89 odst. 2 správního řádu nepřezkoumává. Odvolací orgán se tedy bude dále jen zabývat posouzením stanovení podmínek úhrady LP CORTIMENT v předmětném správním řízení a jeho souladu s platnými právními předpisy.

Podle § 39b odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb. lze léčivému přípravku i bez návrhu stanovit podmínky úhrady v situacích definovaných tímto ustanovením, přičemž v rámci pravidelné revize systému úhrad Ústav hodnotí mimo jiného jednotnost a účelnost stanovených podmínek úhrady a soulad stanovené výše a podmínek úhrad léčivých přípravků se zákonem č. 48/1997 Sb. (srov. § 39l odst. 1 zákona).

Jak již odvolací orgán uvedl ve vypořádání předchozí námitky odvolatele **Tillotts Pharma**, Ústav navrhl zrušit indikační omezení LP CORTIMENT již v rámci 1FHZ, jelikož odpovídá terapeutickým indikacím uvedeným v SPC, a rovněž plně reflektuje aktuální odborná doporučení. K preskripčnímu omezení LP CORTIMENT Ústav na straně 19 1FHZ uvedl, že *„rozšířil preskripční omezení u přípravku s obsahem budesonidu s prodlouženým uvolňováním pro terapii UC také o odbornost GER (geriatrie). Léčba pacientů s UC v klinické praxi je běžně prováděna a indikována nejen internistou či gastroenterologem, ale také geriatrem. Ústav uvádí, že tímto rozšířením dojde pouze ke sjednocení preskripčního omezení v rámci všech v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Zároveň nedojde k rozšíření skupiny ani počtu pacientů užívajících předmětný léčivý přípravek, jelikož pacienti, kteří jsou v současné době tímto přípravkem léčeni, jsou odesíláni k odbornosti GIT nebo INT. Rozšířením preskripčního omezení o odbornost GER, tak dojde pouze ke zlepšení dostupnosti tohoto léčivého přípravku pacientům, kteří jsou jím již v současné době léčeni“*.

V napadeném rozhodnutí na straně 26 Ústav uvedl k preskripčnímu omezení LP CORTIMENT, že *„rozšířil stávající preskripční omezení (L/GIT, INT) o geriatrii. Tím bude zajištěn soulad preskripčních omezení všech přípravků, které byly vyhodnoceny jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné. Ústav neshledal důvody, proč by mělo být indikační omezení budesonidu ve formě MMX užší než v případě budesonidu v rektálních lékových formách. Zahrnutím odbornosti GER do preskripčního omezení přípravku CORTIMENT nedochází k rozšíření jeho podmínek úhrady oproti ostatním v zásadě terapeuticky zaměnitelným léčivým přípravkům, a proto není zapotřebí farmakoekonomické hodnocení této změny“*. K indikačnímu omezení LP CORTIMENT pak na téže straně napadeného rozhodnutí Ústav uvedl, že *„zrušil stávající indikační omezení, které prakticky kopíruje terapeutické indikace dle SPC, a je proto nadbytečné. Přípravek CORTIMENT tak bude hrazen v rozsahu indikací dle platného SPC“*.

Co se týče rozšíření preskripčního omezení LP CORTIMENT o lékaře specializace GER, k tomu odvolací orgán uvádí, že Ústav tak postupoval v souladu s § 39l odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb. a sjednotil tak pouze podmínky úhrady všech v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků. Nejedná se tedy ani o takové rozšíření podmínek úhrady, jež by vedlo ke zvýšení počtu léčených pacientů ve smyslu § 39b odst. 2 písm. c), a jež by vyžadovalo farmakoekonomické hodnocení.

Ke zrušení indikačního omezení LP CORTIMENT odvolací orgán uvádí, že např. spisový podklad „6_Lukas - moznosti lecbby.pdf“ vložený do předmětné spisové dokumentace dne 14. 9. 2017 pod č. j. sukl231151/2017 na straně 425 k použití topických kortikosteroidů k léčbě UC uvádí, že *„U nemocných s ohraničeným tvarem ulcerózní kolitidy se topické (budesonid) nebo systémově působící kortikosteroidy (prednison, metylprednisolon) mohou uplatňovat také v lokální terapii ve formě klyzmat jako druhá volba při selhání lokální terapie aminosalicyláty“*, z čehož je patrné, že topické kortikosteroidy jsou v klinické praxi až druhou volbou po selhání terapie aminosalicyláty (jinde také jako „5-ASA“). Rovněž SPC LP CORTIMENT obsahuje podmínku použití tohoto přípravku v návaznosti na předchozí léčbu aminosalicyláty *„...v případech, kdy je léčba pomocí 5-ASA nedostatečná...“*. Vzhledem k tomu odvolací orgán považuje vypuštění indikačního omezení u LP CORTIMENT, jež rovněž obsahovalo vazbu na předchozí nedostatečnou léčbu 5-ASA za logický krok, jelikož

v situaci, kdy terapeutické indikace daného přípravku plně reflektují postavení tohoto přípravku v klinické praxi, bylo by již nadbytečné toto uvádět ještě v indikačním omezení úhrady. Jinou situací by bylo, kdyby terapeutické indikace takového přípravku byly co do rozsahu léčených pacientů širší či užší než reálné postavení tohoto přípravku v klinické praxi v ČR (např. SPC přípravku by umožňovalo použití přípravku v primární terapii pacientů s UC, nebo kdyby byl přípravek užíván pro jeho neregistrovaný způsob klinického využití), pak by indikační omezení mělo určitý smysl, k takové situaci zde však reálně nedošlo.

Odvolací orgán vzhledem k výše uvedenému neshledává žádné vady na postupu Ústavu při stanovení podmínek úhrady předmětnému LP CORTIMENT, dílčí námitka odvolatele **Tillotts Pharma** k předcházejícím a novým podmínkám úhrady je tak **nedůvodná**.

Odvolatel **Tillotts Pharma** dále namítá, že při odstranění podmínek úhrady bude předmětný LP CORTIMENT hrazen i v indikacích, které nemá uvedeny v SPC, pokud bude v těchto indikacích předepsán. Konkrétně se má jednat např. o pediatrickou indikaci, ve které je možné aktuálně předepisovat přípravek ENTOCORT KLYZMA. Přípravek ENTOCORT KLYZMA nemá stanoveny podmínky úhrady a aktuálně je v praxi předepisován i pro léčbu ulcerózní kolitidy u dětských pacientů. Přípravek ENTOCORT KLYZMA má však tuto indikaci uvedenou v SPC a je podložena výsledky klinických hodnocení, která jsou rovněž ve stručnosti v SPC uvedena. Lze tedy očekávat, že po zavedení přípravku CORTIMENT do praxe bude rovněž předepisován pro léčbu ulcerózní kolitidy u dětských pacientů, stejně jako je tomu v případě přípravku ENTOCORT KLYZMA, a s ohledem na to, že mu Ústav napadeným rozhodnutím odstranil indikační podmínky úhrady, bude rovněž hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Odvolatel namítá, že Ústav tak napadeným rozhodnutím rozšířil podmínky úhrady přípravku CORTIMENT o indikaci, která není uvedena v jeho SPC. K tomu uvádí odvolací orgán následující.

Odvolací orgán nejprve uvede terapeutické indikace, pro které jsou předmětné LP ENTOCORT a LP CORTIMENT registrované v souladu s § 25 zákona o léčivech, a jež uvádí jejich platné SPC.

Registrované indikace pro předmětný LP ENTOCORT:

„Ulcerózní kolitida v oblasti konečníku, colon sigmoideum a colon descendens a eventuálně Crohnova choroba v této lokalizaci“

Použití u pediatrické populace dle SPC:

„Zkušenosti s podáváním přípravku dětem jsou omezené“

Registrované indikace pro předmětný LP CORTIMENT:

„Cortiment je indikován u dospělých k navození remise u pacientů s mírnou nebo středně těžkou aktivní formou ulcerózní kolitidy (UC) v případech, kdy je léčba pomocí 5-ASA nedostatečná“

Použití u pediatrické populace dle SPC:

„Bezpečnost a účinnost přípravku Cortiment tablety u dětí ve věku 0–18 let nebyla dosud stanovena. Jelikož nejsou dostupné žádné údaje, použití přípravku u pediatrické populace se nedoporučuje do doby, než budou dostupné další údaje“.

Podle § 8 odst. 4 zákona o léčivech platí, že „*Ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky*“.

Odvolací orgán s ohledem na výše uvedené ustanovení zákona o léčivech uvádí, že platná legislativa přesně definuje podmínky, při kterých je možné použití léčivého přípravku způsobem, který není v souladu s platným SPC přípravku, tedy tzv. *off-label*. Po posouzení SPC obou předmětných přípravků LP ENTOCORT a LP CORTIMENT, přičemž LP ENTOCORT obsahuje údaje, které sledovaly účinnost a bezpečnost léčby také v pediatrické populaci, došel odvolací orgán k závěru, že nenastal žádný zákonný důvod, který by umožnil použití LP CORTIMENT v pediatrické populaci, a to vzhledem ke skutečnosti, že v téže skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků existuje jiný léčivý přípravek, který je možné v omezené míře použít i v pediatrické populaci, a to konkrétně předmětný LP ENTOCORT.

Pro doplnění odvolací orgán uvádí, že odvolatel **Tillotts Pharma** nepředložil v předmětném správním řízení žádný důkaz, který by podpořil jeho tvrzení, že bude předmětný LP CORTIMENT nasazován rovněž v pediatrické populaci, tedy v *off-label* indikaci. Jedná se tedy o pouhou úvahu odvolatele **Tillotts Pharma**, které odvolací orgán bez dalšího **nemůže přisvědčit**.

Odvolatel **Tillotts Pharma** dále namítá, že použití přípravku CORTIMENT u dětské populace je potom nutné považovat za rozšíření podmínek úhrady. Účinnost a bezpečnost přípravku nebyla u této populace stanovena, jedná se o neregistrovanou indikaci, a pro takové rozšíření je nezbytné splnit zákonná kritéria uvedená v § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb., tedy mj. prokázat, že přípravek je v této indikaci prokazatelně účinný a bezpečný a nákladově efektivní. Ústav se však hodnocením účinnosti a bezpečnosti přípravku a jeho nákladovou efektivitou u této populace vůbec nezabýval a z toho důvodu je dle odvolatele zrušení indikačního omezení podmínek úhrady přípravku CORTIMENT v rozporu se zákonem. Odvolací orgán k tomu uvádí následující.

Podle § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. platí, že „*Ústav může stanovit úhradu u neregistrovaného léčivého přípravku, jestliže je jeho použití dostatečně odůvodněné současným vědeckým poznáním a je jedinou možností léčby, nebo je-li jeho použití nákladově efektivní ve srovnání s dostupnou léčbou, a to na dobu schváleného specifického léčebného programu. Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li použití léčivého přípravku jedinou možností léčby, nebo je-li nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou*“.

Odvolací orgán uvádí, že předmětný LP CORTIMENT je registrovaným léčivým přípravkem ve smyslu § 25 zákona o léčivech. V takovém případě dle dikce § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. může Ústav stanovit úhradu i pro indikace, které nejsou v SPC daného léčivého přípravku uvedené, a to při splnění podmínek definovaných tímto ustanovením zákona č. 48/1997 Sb. Ústav přitom v souladu § 39b odst. 10 téhož zákona stanoví

podmínky úhrady, které umožní hrazení takového léčivého přípravku v klinické praxi. Odvolací orgán konstatuje, že aby mohl být LP CORTIMENT navzdory svému SPC hrazen i při klinickém využití u dětí, musel by pro takové klinické využití mít stanovenou příslušnou podmínku úhrady – příslušné indikační omezení, k tomu zde však nedošlo. Tato část námítky odvolatele **Tillotts Pharma** k neopodstatněnému rozšíření podmínek úhrady o pediatrickou populaci je tak **nedůvodná**.

Odvolatel **Tillotts Pharma** dále nesouhlasí s argumentací Ústavu, že přípravek bez stanovených podmínek úhrady je hrazen v celém rozsahu jeho registrovaných indikací, jelikož takové tvrzení z žádného předpisu nevyplyvá. Pokud přípravek nemá stanoveny podmínky úhrady, zdravotní pojišťovna jej uhradí, kdykoliv je lékařem předepsán, a to bez ohledu na indikaci, v jaké byl předepsán. Zdravotní pojišťovna nemá žádné zákonné nástroje neuhradit přípravek, pokud nemá stanoveny indikační podmínky úhrady a je předepsán v neregistrované indikaci.

K tomu odvolací orgán uvádí že odvolatel **Tillotts Pharma** již ve svém vyjádření ze dne 3. 12. 2019 k 3FHZ vloženém do předmětné spisové dokumentace stejného dne pod č. j. sukl317173/2019 rozporoval argumentaci Ústavu ohledně hrazení přípravku bez stanoveného indikačního omezení, načež odvolatel uvedl, že žádný zákonný předpis výslovně neuvádí, že léčivé přípravky jsou hrazeny dle svých registrovaných indikací, a tudíž pokud léčivý přípravek nemá stanoveny podmínky úhrady, je hrazen kdykoliv je lékařem předepsán, a to bez ohledu na indikaci, v rámci které byl předepsán.

Ústav na to reagoval na straně 16 napadeného rozhodnutí, a to tak, že „z veřejného zdravotního pojištění jsou hrazeny léčivé přípravky, které splňují podmínku účelné terapeutické intervence, což znamená co nejúčinnější a nejbezpečnější léčbu při zachování nákladové efektivity, jak je zřejmé z ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) v návaznosti na ustanovení § 15 odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Na základě vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti v registračním řízení jsou přípravku rozhodnutím o registraci stanoveny terapeutické indikace, v nichž prokázal příznivý poměr risk/benefit a které jsou zahrnuty do jeho souhrnu údajů o přípravku (SPC). V rámci stanovení/změny úhrady je pak účinnost a bezpečnost hodnocena v kontextu s nákladovou efektivitou. Při nestanovení indikačního omezení proto platí, že přípravek je hrazen v rozsahu indikací uvedených v platném SPC, neboť v těchto indikacích byla prokázána jeho účinnost a bezpečnost“.

Odvolací orgán uvádí, že Ústav takto argumentoval v napadeném rozhodnutí přímo na námítku odvolatele **Tillotts Pharma** vznesenou v jeho vyjádření k 3FHZ, tedy že žádný zákonný předpis neuvádí, že léčivé přípravky jsou hrazeny dle svých registrovaných indikací. Odvolací orgán shledává vypořádání Ústavu za věcné a v souladu s § 68 odst. 3 správního řádu, nelze se tedy důvodně domnívat, že by Ústav pouze opakoval své argumenty.

Co se týče argumentace odvolatele **Tillotts Pharma**, že léčivý přípravek bez stanovených podmínek úhrady pojišťovna uhradí, kdykoliv je lékařem předepsán, bez ohledu na jeho terapeutické indikace, odvolací orgán uvádí, že pro hrazení léčivého přípravku v off-label indikaci zákon jasně předpokládá aktivitu Ústavu – Ústav musí aktivně o přiznání úhrady

pro off-label indikaci rozhodnout ve smyslu § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb., což se prakticky projevuje ve znění podmínek úhrady (v indikačním omezení). Nic takového zde však Ústav neučinil, a proto zcela jistě nelze předmětný LP CORTIMENT hradit v jeho off-label indikacích. Pro takové jeho klinické využití jej musí lékaři předepisovat pouze v režimu „*hradí nemocný*“.

Části námitky odvolatele **Tillotts Pharma**, k hrazení LP CORTIMENT bez stanovených podmínek úhrady tak **nelze přisvědčit**.

K argumentaci odvolatele **Tillotts Pharma**, že zdravotní pojišťovna uhradí léčivý přípravek bez stanovených podmínek úhrady, kdykoliv je lékařem předepsán, a to bez ohledu na indikaci, v jaké byl předepsán, jelikož zdravotní pojišťovna nemá žádné zákonné nástroje neuhradit přípravek, pokud nemá stanoveny indikační podmínky úhrady a je předepsán v neregistrované indikaci, uvádí odvolací orgán následující.

Odvolací orgán odkazuje odvolatele na vypořádání jeho dílčí námitky výše a k tomu dodává, že nerozhodl-li Ústav o úhradě léčivého přípravku v off-label indikaci dle § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb., tak lékař léčivý přípravek k úhradě z veřejného zdravotního pojištění v takové off-label indikaci předepsat nemůže (na to nemají pacienti ve smyslu § 11 zákona č. 48/1997 Sb. nárok). Pokud předepisující lékař léčivý přípravek k úhradě ze zdravotního pojištění předepíše a vydávající lékárník následně s úhradou pojišťovny daný léčivý přípravek pacientovi vydá, není již v kompetenci odvolacího orgánu či Ústavu takovou situaci řešit. Takové případy pak následně kontrolují a sankcionují zdravotní pojišťovny.

Pro dokreslení situace odvolací orgán odkazuje odvolatele na sdělení Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP) k nejčastějším chybám při preskripci nebo indikaci léčivých přípravků, se kterými se pojišťovna setkává při kontrolní činnosti, jež je volně dostupné na internetové adrese: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/informace-pro-praxi/poradna/jak-nechybovat-pri-preskripci-lecivych-pripravku>. Mezi nejčastějšími chybami VZP eviduje mimo jiných, že „*lékař použije lék v off-label indikaci, kdy terapeutická indikace není uvedena ani v SPC ani v indikačním omezení (např. použití mykofenolátu po transplantaci plic)*“. Z uvedeného sdělení VZP je tedy zřejmé, že i zdravotní pojišťovny v rámci kontroly vykazované péče kontrolují soulad indikací, ve kterých jsou léčivé přípravky předepsané k úhradě ze zdravotního pojištění s jejich registrovanými indikacemi v SPC či se schválenými off-label indikacemi.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti tedy **nelze přisvědčit** této části námitky odvolatele **Tillotts Pharma**, že pokud přípravek nemá stanoveny podmínky úhrady, zdravotní pojišťovna jej uhradí, kdykoliv je lékařem předepsán, a to bez ohledu na indikaci, v jaké byl předepsán, a že zdravotní pojišťovna nemá žádné zákonné nástroje neuhradit přípravek, pokud nemá stanoveny indikační podmínky úhrady a je předepsán v neregistrované indikaci, neboť na cestě lékařského předpisu od předepisujícího lékaře až k plátcí zdravotní péče existují zákonem stanovené kontrolní mechanismy, jež zajišťují účelné, bezpečné a hospodárné nakládání s hrazenými léčivými přípravky.

Odvolací orgán došel k závěru, že zrušení indikačního omezení úhrady LP CORTIMENT a jeho odůvodnění Ústavem je dostatečné a přezkoumatelné v souladu s § 68 odst. 3 správního řádu. Odvolací orgán tedy neshledal žádné vady na postupu Ústavu při sjednocení podmínek úhrady pro přípravky zařazené do skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky budesonid pro terapii ulcerózní kolitidy (A07EA06). Ústav v předmětném správním řízení postupoval v souladu s § 2 odst. 4 a s § 3 správního řádu.

IV.

Na základě všech výše uvedených skutečností bylo rozhodnuto tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto rozhodnutí.

Poučení:

Proti tomuto rozhodnutí se nelze podle § 91 odst. 1 správního řádu dále odvolat.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. Daniela Rrahmaniová
ředitelka odboru léčiv a zdravotnických prostředků
podepsáno elektronicky