



# STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHA 10

tel. 272 185 111, fax 271 732 377, e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)

SEVAPHARMA a.s.  
Praha  
Česká republika

adresa pro doručení: **Mgr. Libor Štajer**  
**KMVS**  
**advokátní kancelář, s.r.o.**  
**Hellichova 1**  
**118 00 Praha 1 – Malá Strana**

Vypraveno dnem předání k poštovní přepravě vyznačeným na obálce provozovatelem poštovní služby, dnem odeslání datové zprávy z datové schránky Státního ústavu pro kontrolu léčiv, v případě osobního doručení dnem předání adresátovi.

SP.ZN.  
sukls166227/2012

VYŘIZUJE/LINKA  
Ing. Pavla Rakušanová / 784

DATUM  
28.11.2013

## ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv, se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, jako orgán příslušný k rozhodnutí podle ustanovení § 34a odst. 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“), rozhodl v souladu s tímto ustanovením zákona o léčivech a v souladu s ustanovením § 67 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, takto:

Žádosti účastníka řízení - společnosti SEVAPHARMA a.s., IČ: 251 07 305, se sídlem Průmyslová 1427/11, 102 19 Praha 10, Česká republika, zastoupené Mgr. Liborem Štajerem z advokátní kanceláře KMVS, advokátní kancelář, s.r.o., IČ: 27864898, se sídlem Hellichova 1, 118 00 Praha 1 – Malá Strana, na základě plné moci ze dne 23. 8. 2012, o nepozbytí platnosti registrace léčivého přípravku H-AL PER OS, por.gtt.sol., reg.č. 87/181/81-C z důvodu aplikace ustanovení § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti, se nevyhovuje.

### Odůvodnění

Dne 13. 7. 2012 byla Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) doručena žádost společnosti SEVAPHARMA a.s., Praha, Česká republika, IČ 251 07 305, se sídlem Průmyslová 1427/11, 102 19 Praha 10, Česká republika zastoupené Mgr. Liborem Štajerem z advokátní kanceláře KMVS, advokátní kancelář, s.r.o. se sídlem Hellichova 1, 118 00 Praha 1 – Malá Strana, na základě plné moci ze dne 23. 8. 2012, (dále jen „žadatel“) o vydání rozhodnutí, že rozhodnutí o registraci nepozbývá platnosti z důvodů uvedených v § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti.

Podáním žádosti bylo zahájeno správní řízení, které Ústav vede pod sp.zn. sukls166227/2012.

### V odůvodnění své žádosti žadatel uvedl:

- a) Pro výrobu přípravku H-AL PER OS má držitel po dlouhé době vybudované nové místo výroby s platným GMP certifikátem a povolením výroby (sukls232379/2011).

- b) V současné době se připravuje dokumentace k žádosti o změnu registrace přípravku H-AL PER OS – změna místa výroby léčivé látky a konečného přípravku.
- c) Alergenová imunoterapie s perorálními alergeny H-AL PER OS je považována za výhodný způsob imunoléčby u dětí i dospělých. Perorální léčebné alergeny představují oblíbenou, výhodnou a přijatelnou formu alergenové imunoterapie zejména u dětské populace pro svoji bezbolestnost a současně terapeutickou účinnost.
- d) Společně s přípravkem D-AL PRICK TEST doplní sortiment alergenových přípravků na českém trhu jako dobře zavedený léčebný přípravek s dlouholetou tradicí na českém trhu.

Ústav považuje za nezbytné v prvé řadě odpovídajícím způsobem vymezit rozsah aplikace § 34 odst. 3 zákona o léčivech, ve znění účinném v době podání této žádosti a tedy v době zahájení tohoto správního řízení. Ustanovení § 34 odst. 3 věta druhá tohoto zákona říká, že pokud registrovaný léčivý přípravek uvedený na trh v České republice není v průběhu 3 let v České republice přítomen na trhu, pozbývá rozhodnutí o registraci tohoto léčivého přípravku platnosti. Ústav může za výjimečných okolností a s ohledem na ochranu veřejného zdraví rozhodnout, že rozhodnutí o registraci léčivého přípravku platnosti nepozbývá, a to z vlastního podnětu nebo na základě odůvodněné žádosti držitele rozhodnutí o registraci předložené nejpozději 3 měsíce přede dnem ukončení lhůty podle věty první nebo druhé.

V rámci posuzování výjimečných okolností a ochrany veřejného zdraví je Ústavem posuzována mj. také nahraditelnost předmětného léčivého přípravku.

Při hodnocení kritéria možné nahraditelnosti léčivého přípravku je posuzována nahraditelnost jiným léčivým přípravkem se shodnými nebo obdobnými léčebnými vlastnostmi a účinky. Je-li léčivý přípravek nahraditelný, znamená to, že je z terapeutického hlediska možné zajistit léčbu jiným léčivým přípravkem se shodným či obdobným působením na lidský organismus.

Ústav tedy při posuzování předmětné žádosti o udělení výjimky z aplikace postupoval v souladu s těmito pravidly.

Ústav uvádí k námitkám vzneseným žadatelem následující skutečnosti.

#### **K námitce a) Ústav uvádí:**

Skutečnost, že držitel vybudoval nové místo výroby s platným GMP certifikátem a povolením výroby není skutečností, která by byla v rámci posuzování podmínek pro udělení výjimky z aplikace pravidla Sunset Clause posuzována. Ustanovení § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti stanoví kritéria pro posuzování a udělení výjimky, vztahující se přímo k léčivému přípravku jako takovému, obecně bez ohledu na skutečnosti, týkající se jeho výroby, tj. i místa výroby, způsobu distribuce, propouštění atd. Změna místa výroby není bez dalšího posuzována jako výjimečná okolnost a držitel v daném případě žádným způsobem nedoložil, z jakého důvodu by právě tato změna výrobního místa jako výjimečná okolnost být posuzována měla.

#### **K námitce b) Ústav uvádí následující:**

Na základě výše uvedených podmínek, nezbytných pro posouzení a udělení výjimky z aplikace „Sunset Clause“, Ústav konstatuje, že § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti nepodmiňuje udělení výjimky předložením žádosti o změnu registrace léčivého přípravku, v tomto případě léčivého přípravku H-AL PER OS, a to ani do budoucna. Kritéria pro udělení výjimky jsou posuzována ke stavu aktuálnímu v době podání žádosti o výjimku.

#### **K námitce c) Ústav uvádí následující:**

Ústav se neztotožňuje s tvrzením žadatele, že léčba přípravkem H-AL PER OS je považována za výhodnou formu imunoterapie u dětí i dospělých.

Léčivý přípravek H-AL PER OS, reg.č. 87/181/81-C, zmíněného držitele je přípravkem patřící do farmakoterapeutické skupiny Různé alergeny, ATC kód: V01AA20.

Přípravek H-AL PER OS obsahuje jako účinné látky alergeny z pylů, prachu a zvířecích srstí, bakterií, plísní a kvasinek, roztočů, hmyzu.

Přípravek je ve formě perorálních kapek. V iniciační fázi se postupným zvyšováním dávek a koncentrací dosahuje maximální tolerované dávky, ve fázi udržovací je pak opakovaně podávána maximální tolerovaná dávka. Přípravek se podává jednou denně (ráno nebo večer) 30 minut před jídlem. Léčivý přípravek H-AL PER OS, dle souhrnu údajů o přípravku (SPC), je indikován k léčbě alergické imunitní terapie dětí i dospělých, u kterých byla potvrzena alergická reakce zprostředkovaná protilátkami typu IgE.

Léčivý přípravek H-AL PER OS nemá dle výpisu z Databáze léčivých přípravků od roku 2010 žádné spotřeby. Přípravek není v současnosti dostupný na českém trhu.

Ústav uvádí, že léčivý přípravek H-AL PER OS, obsahující jako účinnou látku extrakty z alergenů, je v daných indikacích léčby alergické imunitní terapie dětí i dospělých nahraditelný následujícími registrovanými léčivými přípravky s alergenovými extrakty určenými k perorálnímu podání a dostupnými na českém na trhu:

- **ORALAIR 100 & 300 IR** ORM TBL SLG (reg.č. 59/160/10-C), ve formě sublinguálních tablet; ATC V01AA02
- **STALORAL** ORM SOL SLG (reg.č. 59/736/96-C), ve formě roztoku pod jazyk; ATC V01AA20
- **STALORAL 300** ORM SOL SLG (reg.č. 59/334/03-C), ve formě roztoku pod jazyk; ATC V01AA20
- **GRAZAX 75 000 SQ-T** POR LYO (reg.č. 59/467/06-C), ve formě perorálního lyofilizátu; ATC V01AA02
- **ALUTARD SQ** INJ SUS (reg.č. 59/526/92-S/C), ve formě injekční suspenze; ATC V01AA

Termín „alergie na bakterie“ se v současnosti již nepoužívá, protože dle písemného vyjádření doc. MUDr. Víta Petru, CSc. bakterie velmi pravděpodobně alergii nezpůsobují. V léčbě recidivujících respiračních infekcí lze však použít jako imunomodulátory níže uvedené přípravky, které přípravek H-AL PER OS s obsahem bakterií adekvátně nahrazují. To potvrzuje za Českou společnost alergologie a klinické imunologie i doc. MUDr. Vít Petru, CSc.

- **Luivac** por tbl nob (reg.č. 59/381/95-C), perorální podání; ATC L03AX
- **Broncho-Vaxom pro adultis** por cps dur (reg.č. 59/053/84-S/C), perorální podání; ATC L03AX
- **Broncho-Vaxom pro infantibus sáčky** por plv (reg.č. 59/216/06-C), perorální podání; ATC L03AX
- **Ribomunyl** por tbl nob (reg.č. 59/002/92-S/C), perorální podání; ATC L03AX
- **Ribomunyl** por gra sol (reg.č. 59/1057/92-S/C), perorální podání; ATC L03AX

Stanovisko Ústavu, že léčivý přípravek H-AL PER OS je nahraditelný jinými léčivými přípravky, které jsou na českém trhu dostupné, je též podloženo i písemným vyjádřením České společnosti alergologie a klinické imunologie („ČSAKI“).

#### **K námitce d) Ústav uvádí následující:**

Vzhledem ke skutečnosti, že přípravek D-AL PRICK TEST není již registrován a není tak na trhu dostupný, není opodstatněné se přípravkem D-AL PRICK TEST a jeho vztahem k předmětnému léčivému přípravku v tomto řízení zabývat.

Dne 3. 9. 2012 bylo doručeno Ústavu vyjádření žadatele ke sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí ze dne 22. 8. 2012. V tomto vyjádření žadatel uvádí, že:

- e) **Zachování registrace léčivého přípravku H-AL PER OS je v zájmu zachování kvalitní a dostupné péče pro všechny pacienty. Léčba tímto léčivým přípravkem je nejekonomičtější variantou, která nezatěžuje prostředky veřejného zdravotního pojištění**

a je též dostupná pacientům.

- f) Léčivý přípravek H-AL PER OS je svými alergeny včel a bakterií jedinečný na trhu v České republice a případným zrušením jeho registrace by se znemožnil přístup desítkám tisíc pacientů k hyposenzibilizační léčbě. V přílohách jsou uvedena vyjádření MUDr. Martina Nouzy, CSc., které potvrzuje, že zrušení registrace léčivého přípravku H-AL PER OS by znamenalo zrušení jediné uznávané kauzální léčby alergií pro značnou část pacientů a také vyjádření MUDr. Jána Kalanina, podle kterého není léčivý přípravek H-AL PER OS nahraditelný, především v léčbě alergií na blanokřídlý hmyz a bakterie.
- g) Léčivý přípravek H-AL PER OS je vzhledem k výlučně českému původu alergenů tohoto přípravku cílenější a účinnější než přípravky zahraničních výrobců. V příloze je uvedeno stanovisko MUDr. Lenky Pennigrové, CS., která výše uvedené potvrzuje.

#### **K námitce e) Ústav uvádí následující:**

Posláním Ústavu je v zájmu ochrany zdraví občanů zajistit, aby se v praxi a při klinickém hodnocení používala pouze farmaceuticky jakostní, účinná a bezpečná léčiva. Ekonomické hledisko není skutečností, která by souvisela s jakostí, bezpečností či účinností jednotlivých léčivých přípravků, vyskytujících se na českém trhu. Povinností Ústavu je primárně zajistit jakost (kvalitu), účinnost, bezpečnost a dostupnost léčivých přípravků. Jak již bylo výše řečeno, na českém trhu jsou dostupné jakostní, bezpečné a účinné léčivé přípravky, které jsou s to plně nahradit, resp. v současné době vzhledem k nedostupnosti léčivého přípravku H-AL PER OS, již plně nahrazují potřebnou léčbu dotčených pacientů. Posuzování ekonomické výhodnosti léčby u léčivého přípravku, který není v době tohoto posuzování dostupný pacientům v ČR, není opodstatněné a pouhý předpoklad budoucí přítomnosti léčivého přípravku H-AL PER OS na českém trhu nezakládá potřebu ekonomické hledisko v tomto řízení posuzovat.

#### **K námitce f) Ústav uvádí následující:**

Ústav konstatuje, že přípravek H-AL PER OS je svým složením jedinečný z důvodu obsahu alergenů na blanokřídlý hmyz a bakterie. Jedinečnost složení přípravku H-AL PER OS z hlediska obsahu alergenů na blanokřídlý hmyz a bakterie však neznamená, že je přípravek v klinické praxi nenahraditelný, protože jsou na trhu dostupné jiné přípravky, které jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné s přípravkem H-AL PER OS. Ústav uvádí, že při prokázané přecitlivělosti na hmyzí alergeny a alergeny bakterií jsou na trhu dostupné jiné přípravky, které přípravek H-AL PER OS v daných indikacích nahrazují. V případě alergenů na bakterie je přípravek H-AL PER OS nahraditelný léčivými přípravky obsahující směs bakteriálního lyzátu, konkrétně přípravky Luivac (reg.č. 59/381/95-C), Broncho- Vaxom pro adultis (reg.č. 59/053/84-S/C), Broncho-Vaxom pro infuntibus sáčky (reg.č. 59/216/06-C) a také přípravek Ribomunyl, tablety (reg.č. 59/002/92-S/C) a Ribomunyl, granule (reg.č. 59/1057/92-S/C). Všechny výše zmíněné léčivé přípravky, jak již bylo uvedeno výše, jsou dostupné na českém trhu a mají spotřeby, jsou tedy diagnosticky plně využívány. V případě alergenů na blanokřídlý hmyz Ústav uvádí, že perorální způsob podání hmyzího alergenu není účinný, účinné je subkutánní podání. Léčivý přípravek H-AL PER OS je v indikaci imunoterapie hmyzími alergeny plně nahraditelný léčivým přípravkem Alutard SQ (reg.č. 59/526/92-S/C), který, jak již bylo uvedeno výše, je na trhu dostupný ve formě injekční suspenze k subkutánnímu podání. Stanovisko Ústavu, že léčivý přípravek H-AL PER OS je nahraditelný, je plně souladu s písemným vyjádřením odborné společnosti ČSAKI, které bylo již dříve dne 22. 10. 2012 založeno do spisu.

Ústav dále uvádí, že se ve svém stanovisku k nahraditelnosti přípravku H-AL PER OS také plně ztotožňuje s vyjádřením doc. MUDr. Víta Petřů, CSc., předsedou ČSAKI, které již bylo zmíněno výše. Dle Ústavem iniciované konzultace s doc. MUDr. Vítem Petřů, CSc., a jeho následného písemného sdělení, je léčivý přípravek H-AL PER OS s obsahem bakterií dobře nahraditelný přípravky Luivac, Ribomunyl a Broncho-vaxom a také kapkovými nebo injekčními bakteriálními vakcínami vyráběnými několika laboratořemi v ČR. Doc. MUDr. Petřů, CSc. dále uvádí, že léčba perorálními hmyzími alergeny je obsolentní, protože v této indikaci (anafylaxe na hmyzí jed) je účinná pouze forma injekční, subkutánní, u nás nejčastěji přípravkem Alutard. Ústav považuje doc. MUDr. Víta Petřů, CSc. za erudovaného specialistu v oblasti alergenové imunoterapie s dostatečnou

zárukou odbornosti a dlouholetých klinických zkušeností, o čemž svědčí i to, že je předsedou odborné společnosti ČSAKI a vedoucím lékařem Centra alergologie a klinické imunologie v Nemocnici Na Homolce.

Vyjádření MUDr. Martina Nouzy, že léčba přípravkem H-AL PER OS představuje jedinou uznávanou kauzální léčbu alergií pro značnou část pacientů, a vyjádření MUDr. Jána Kalanina, že léčivý přípravek H-AL PER OS není nahraditelný, považuje Ústav za tvrzení, které není podloženo žádnými odbornými důkazy, které by směřovaly k zjištění, že předmětný léčivý přípravek je bezpečný a účinný. K námitce, týkající se nahraditelnosti léčivého přípravku se Ústav vyjádřil výše. Za stěžejní podklad, dokládající nahraditelnost léčivého přípravku, Ústav považuje, vyjma provedených důkazů, plynoucích z vlastní činnosti Ústavu, vyjádření doc. MUDr. Víta Petru, CSc., předsedy ČSAKI.

#### **K námitce g) Ústav uvádí následující:**

Ústav k výše uvedenému uvádí, že nejsou dostatečné vědecké důkazy o tom, že léčba přípravkem H-AL PER OS je cílenější a účinnější než léčba jinými přípravky. Výše uvedené tvrzení MUDr. Lenky Pennigrové ohledně cílenější a účinnější léčby přípravkem H-AL PER OS nebylo podpořeno žádnou odbornou literaturou ani výsledky klinických studií, tudíž považuje Ústav výše uvedené tvrzení za neprokázané.

Dne 5. 10. 2012 bylo doručeno Ústavu další vyjádření žadatele ke sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí ze dne 14. 9. 2012. V tomto vyjádření se žadatel domnívá, že:

- h) Hodnocení prodeje léčivého přípravku H-AL PER OS na základě klesající spotřeby kusů balení je zavádějící, jelikož směrodatnějším ukazatelem je koncentrace alergenu, která je odlišná u iniciační a udržovací dávky. Klesající spotřeba kusů balení alergenu nemusí znamenat neúspěch léčby, v důsledku různých intervalů mezi dávkami. Klesající trend prodeje přípravku H-AL PER OS byl pozorovatelný až ke konci obchodovaného období a doprodej alergenů byl záměrně regulován se zaměřením na doléčení již rozléčených pacientů.**
- i) Léčivý přípravek H-AL PER OS je svými alergeny z bakterií a alergeny z hmyzu jedinečný na českém trhu a alergenová imunoterapie těmito alergeny je výhodnou formou aplikace zejména u dětí. V současné medicíně představuje dosud nepřekonaný a nenahraditelný imunomodulační postup. Společnost Ústavu podala dne 14. 9. 2012 pod č.j. 34/2012 žádost o změnu registrace léčivého přípravku H-AL PER OS, ale inspekce správné výrobní praxe nebyla ještě pro tyto alergeny provedena.**
- j) Alergická terapie je výrazně individuální, objektivně zhodnotitelná pouze ošetřujícím lékařem a tudíž nelze zpochybnit letité zkušenosti se specifickou imunoterapií být jen jednoho alergologa-imunologa. Žadatel zdůrazňuje důležitost domácího původu alergenních surovin, zvláště u pylových alergenů. Dále žadatel uvádí, že účinnost AIT nemůže být objektivně zhodnocena jen na základě trendu prodeje, ale také na základě klinického stavu pacienta a dalších pomocných vyšetření. Žadatel dále zdůrazňuje nepostradatelnost přípravku D-AL PRICK TEST pro stanovení kauzálního alergenu potřebného k úspěšné léčbě perorálním alergenem H-AL PER OS.**

#### **K námitce h) Ústav uvádí následující:**

Ústav k výše uvedenému uvádí, že v souladu s ustanovením § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti je pro Ústav relevantní skutečnost, že registrovaný léčivý přípravek H-AL PER OS nebyl po dobu 3 po sobě jdoucích let (v letech 2010, 2011 a 2012) přítomen na trhu v množství ani jednoho balení. Jiné skutečnosti, týkající se prodeje přípravku, jako například klesající tendence spotřeb nebo hodnocení ukazatelů spotřeb, nejsou pro posouzení udělení výjimky relevantní a Ústav je nebude brát v potaz, protože nepředstavují objektivní důvody pro udělení výjimky z aplikace Sunset Clause, kterými jsou pouze nahraditelnost a významnost přípravku pro poskytování zdravotních služeb.

#### **K námitce i) Ústav uvádí následující:**

Ústav je názoru, že léčivý přípravek H-AL PER OS nepředstavuje dosud nepřekonaný a nenahraditelný imunomodulační postup, protože na trhu existují jiné terapeuticky zaměřitelné přípravky, což také potvrdila odborná společnost ČSAKI. Ústav konstatuje, že v současnosti jsou v imunoterapii jednoznačně upřednostňovány kvalitní přípravky s obsahem standardizovaných alergenů, které mají dostatečně prokázanou terapeutickou účinnost kvalitně provedenými studiemi. Za lege artis postup je v současné době považována pouze správně indikovaná kontinuální imunoterapie standardizovaným alergenem. Ústav uvádí, že léčivý přípravek H-AL PER OS neobsahuje standardizované alergeny a nemá dostatečně prokázanou terapeutickou účinnost. Jako oporu svého tvrzení předkládá Ústav odborný článek prof. MUDr. Václava Špičáka „Standardy praktické alergenové imunoterapie“ publikovaného v odborném časopise Alergie (Alergie, Supplementum 1/2007, str. 59-61) a písemné vyjádření odborné společnosti ČSAKI k nestandardizovaným alergenům vyráběných společnostmi Sevapharma (tato vyjádření jsou součástí příslušného spisu.). V odborné publikaci „Standardy praktické alergenové imunoterapie“ se uvádí, že kvalita vakcíny závisí především na tzv. „alergenové standardizaci“, tj. kvantifikaci alergenových extraktů a vždy by měla být dostupná informace o obsahu hlavního alergenu ve hmotnostním vyjádření – jednotky  $\mu\text{g/ml}$ . Dále se zde uvádí, že výrobce Sevapharma není členem výrobců EAMG (European Allergen Manufacturers Group), které sdružuje výrobce alergenových přípravků, u kterých je možnost srovnání a externí kontroly kvality přípravku (volná citace). Ústav konstatuje, že obsah hlavního alergenu v přípravku H-AL PER OS není vyjádřen v jednotkách  $\mu\text{g/ml}$  a že přípravek H-AL PER OS neobsahuje standardizované alergenové extrakty. Standardizaci alergenů lze chápat jako jistou garanci kvality přípravku, přičemž smyslem standardizace je zajistit výrobu a dodávky extraktů s konstantním kvalitativním a kvantitativním složením, které měřeno v jednotkách vyjadřuje jejich účinnost. Stanovisko Ústavu je podpořeno písemným vyjádřením ČSAKI, kde se uvádí, že neexistují žádné studie o účinnosti nestandardizovaných vakcín s jednotkami PNU, proto se jejich podávání nedoporučuje a vzhledem k nestandardnosti obsahu alergenů výrobce Sevapharmy může při léčbě dojít k závažnějším nežádoucím účinkům. Dále se uvádí, že podle literárních dat není standardizace vakcín v jednotkách PNU považována za dostatečnou. Ústav je přesvědčen, že předložené odborné důkazy jsou dostatečné, aby prokázaly skutečnost, že léčba přípravkem H-AL PER OS není v souladu se současnými lékařskými poznatky a tudíž nemůže být považována za nenahraditelný a nepřekonatelný imunomodulační postup.

Jak již bylo výše uvedeno, předložením žádosti o změnu registrace léčivého přípravku není podmíněno posuzování a případné udělení výjimky z aplikace pravidla Sunset Clause.

#### **K námitce j) Ústav uvádí následující:**

Ústav konstatuje, s vědomím, že alergická terapie je individuální a ošetřující lékař má nejvíce informací o zdravotním stavu pacienta, že nelze v žádném případě opomíjet současná doporučení odborných společností k postupům léčby a dostupné vědecké poznatky publikované v odborných časopisech určených pro lékaře. Lékař je povinen postupovat lege artis a v souladu s pravidly medicíny založené na důkazech. Léčba přípravkem H-AL PER OS není doporučovaný způsob terapie alergií odbornou veřejností, což dokládá v průběhu řízení vyžádané písemné vyjádření odborné společnosti ČSAKI, a účinnost přípravku kvalitně provedenými klinickými studiemi ani literárními publikacemi nebyla adekvátně doložena.

Ústav uvádí, že v době posuzování předmětné žádosti neexistují žádné odborné důkazy, které by tvrzení o důležitosti domácího původu alergenních surovin prokazovaly.

Jak již Ústav uvedl výše v bodu d) registrace diagnostického přípravku D-AL PRICK TEST (reg.č. 59/094/96-C) již zanikla. Vzhledem ke skutečnosti, že přípravek D-AL PRICK TEST není již registrován a není tak na trhu dostupný, není relevantní se přípravkem D-AL PRICK TEST v tomto řízení zabývat.

Dne 12. 11. 2012 bylo doručeno Ústavu další vyjádření žadatele ke sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí ze dne 30. 10. 2012. V tomto vyjádření žadatel namítá:

- k) Zjištění Ústavu o rostoucím počtu alergiků v populaci není prokazatelné, protože nebylo postupováno dle zásad správného řízení podle § 3 a § 50 odst. 3 správního řádu a do spisu**

nebyly předmětné statistiky založeny. Hodnocení Ústavu tedy není dle žadatele relevantní.

- l) Žadatel dále uvádí, že Ústav může udělit výjimku ze zrušení registrace léčivého přípravku H-AL PER OS i bez provedené inspekce přípravku z nového místa a naopak není oprávněn neudělit výjimku ze zrušení registrace léčivému přípravku pouze z důvodu nevyřešené otázky výroby.
- m) Ústav nepodepřel své tvrzení, že v případě alergie na hmyzí jed je považována za účinnou pouze injekční forma, žádným důkazem a nemůže být tedy považována za relevantní.

**K námitce k) Ústav uvádí následující:**

Ústav připouští, že do spisu nebyly založeny předmětné statistiky, na které se Ústav odkazoval, avšak Ústav uvádí, že otázkou počtu alergiků v populaci už se nebude dále zabývat, protože tato otázka není relevantní a nepatří mezi objektivní důvody nutné pro udělení výjimky.

**K námitce l) Ústav uvádí následující:**

Ústav souhlasí s tvrzením, že výjimka ze zrušení registrace může být přípravku H-AL PER OS udělena i bez provedené inspekce přípravku z nového místa a naopak nemůže být neudělena pouze z důvodu nevyřešené otázky výroby. Ústav se v tomto správním řízení nebude otázkou nového výrobního místa zabývat, protože posouzení této otázky zákon o léčivech neumožňuje v rámci posuzování výjimky z aplikace pravidla Sunset Clause posuzovat.

**K námitce m) Ústav uvádí následující:**

Ústav je toho názoru, že existují dostatečné odborné důkazy, které prokazují, že orální způsob podání přípravku H-AL PER OS v případě alergie na hmyzí jed je neúčinný a nedoporučuje se podávat. Ústav předkládá jako odborný důkaz svého tvrzení článek doc. MUDr. Víta Petru, CSc. „Postavení specifické alergenové imunoterapie v léčbě alergií“, který byl publikován v odborném časopise Remedia určeným pro lékařskou veřejnost. V tomto odborném článku je uvedeno, že zatímco terapie injekční je vhodná jak pro léčbu alergie na inhalované alergeny i hmyzí jedy, sublinguální léčebné schéma se pro léčbu hmyzí přecitlivělosti neužívá. Odborný časopis Remedia publikuje články na základě nejmodernějších poznatků současné medicíny a farmakologie a zaručuje se za kvalitu a objektivitu publikovaných údajů. Ústav proto považuje publikovaná data za dostatečnou oporu svého tvrzení. Ústav se dále znovu odkazuje na výše zmíněné písemné vyjádření ČSAKI, ve kterém odborná společnost rovněž potvrzuje, že účinná forma podání u hmyzích alergenů je pouze injekční či subkutánní.

Ústav uvádí, že, jak již bylo uvedeno výše, na trhu je dostupný přípravek ALUTARD SQ (reg.č. 59/526/92-S/C) s obsahem hmyzích alergenů, určený pro subkutánní podání, který přípravek H-AL PER OS v indikaci léčby alergie na hmyz plně nahrazuje.

Dne 28. 11. 2012 bylo doručeno Ústavu další vyjádření žadatele ke sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí ze dne 21. 11. 2012. V tomto vyjádření žadatel namítá, že:

- n) V rámci provedeného dotazování nebyly Ústavem předloženy úplné odborné podklady. Z daného důvodu, žadatel předkládá níže specifikované odborné články, publikované ve dvou zahraničních renomovaných odborných časopisech, které nesporně potvrzují účinnost a bezpečnost perorálních alergenových přípravků.
- Žadatelem předložené články:

- Double-blind, placebo controlled evaluation of grass pollen specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually (Respiratory Medicine (2008), 102, 1296-1304)
- Both sublingual and supralingual routes of administration are effective in long-term allergen-specific immunotherapy (Allergy Asthma Proceedings.2011 Mar-Apr; 32(2): 142-50)

Dle žadatele, oba zmiňované články jasně dokumentují klinický benefit, který H-AL PER OS alergeny mají a který by měl být významně zohledněn v rámci rozhodování v předmětném správním řízení. Dle žadatele: „tento benefit publikovaný v renomovaných nezávislých světových odborných časopisech je objektivní, nezaujatý a nejedná se tedy o subjektivní hodnocení jednoho odborníka.“ Žadatel se dále domnívá, že výsledky publikovaných klinických studií pro alergickou imunoterapii přípravky spol. Sevapharma a.s. tento benefit a terapeutický přínos pro pacienty jasně dokumentují a jsou dostatečnou podporou pro udělení výjimky ze zrušení registrace léčivému přípravku H-AL PER OS, nebo tento přípravek podstatně přispívá k ochraně veřejného zdraví, zachování registrace je tak ve veřejném zájmu.

- o) Žadatel nepovažuje změnu místa výroby za klíčovou otázku tohoto řízení, jelikož je zjevné, že spol. Sevapharma a.s. nemůže uvádět léčivý přípravek H-AL PER OS na trh, dokud nebude změna výrobního místa odsouhlasena a to bez ohledu na to, jakým způsobem bude rozhodnuto v tomto řízení. Ústav dle žadatele může udělit výjimku ze zrušení registrace léčivému přípravku H-AL Per OS i bez provedené inspekce přípravku z nového místa a naopak není oprávněn udělit výjimku ze zrušení registrace léčivému přípravku neudělit pouze z důvodu nevyřešené otázky výroby.

#### **K námitce n) Ústav uvádí následující:**

Ústav je názoru, že předložená studie Double-blind, placebo controlled evaluation of grass pollen specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually dostatečně nedokládá benefit a terapeutický přínos přípravku H-AL PER OS. Primárním cílem této studie nebylo prokázání superiority vůči placebo ani prokázání superiority vůči jinému komparativnímu přípravku. Primární cíl této studie bylo srovnání účinnosti a bezpečnosti sublinguálního a supralinguálního podávání přípravku H-AL PER OS. Právě samotný cíl studie a také výsledky naznačující, že sublinguální podání přípravku H-AL PER OS je výhodnější než supralinguální, do značné míry naopak zpochybňují účinnost a adekvátnost samotného způsobu podání přípravku. Jako způsob podání přípravku H-AL PER OS je totiž ve schváleném SPC uveden pouze perorální způsob bez rozlišení sublinguálního a supralinguálního podání. Na základě závěru studie, že sublinguální podání je výhodnější než supralinguální, se lze důvodně domnívat, že značná část pacientů by podle doporučení současného SPC užívala přípravek nevhodným způsobem, neboť v SPC není uvedeno, zda přípravek užívat sublinguálně nebo supralinguálně.

Předloženou studii Both sublingual and supralingual routes of administration are effective in long-term allergen-specific immunotherapy nelze považovat za adekvátní důkaz nenahraditelnosti přípravku H-AL PER OS, protože neprokazuje superioritu přípravku H-AL PER OS vůči jinému přípravku. Primárním cílem této studie bylo také pouze srovnání účinnosti sublinguálního podání přípravku H-AL PER OS se supralinguálním podáním přípravku H-AL PER OS, a to navíc bez kontrolní skupiny placebem.

Zásadní pro posouzení výjimky je skutečnost, že studie neprokázala superioritu vůči jinému přípravku, tudíž z výsledků studie nelze jakkoliv prokázat, že by terapeutický přínos přípravku H-AL PER OS byl ve srovnání s jinými přípravky větší. Předložené studie nejsou odbornými důkazy, které by prokazovaly nenahraditelnost přípravku H-AL PER OS a Ústav je názoru, že zákonná podmínka pro udělení výjimky z pravidla Sunset Clause nebyla naplněna.

#### **K námitce o) Ústav uvádí následující:**

Ústav souhlasí, že otázka nového výrobního místa a provedení inspekce přípravku není pro posouzení výjimky z aplikace relevantní a Ústav se touto otázkou nebude v průběhu řízení zabývat.

Dne 12. 12. 2012 vydal Ústav Rozhodnutí, že žádosti účastníka řízení o nepozbytí platnosti registrace léčivého přípravku H-AL PER OS, por.gtt.sol., reg.č. 87/181/81-C, ze dne 13. 7. 2012 se nevyhovuje. Dne 28. 12. 2012 bylo Ústavu doručeno odvolání žadatele k vydanému rozhodnutí ze dne 12. 12. 2012. Odvolání bylo podáno v zákonném termínu. Ústav odvolání žadatele dne 14. 5. 2013 vyhověl vydáním rozhodnutí, kterým **rozhodnutí**, vydané dne 12. 12. 2012 pod. sp.zn. sukls166227/2012, F-034/08.02.2010



kterým bylo rozhodnuto, že žádosti o udělení výjimky z aplikace ustanovení § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti, týkající se léčivého přípravku H-AL PER OS, por.gtt.sol., reg.č. 87/181/81-C, se nevyhovuje, **se ruší a v řízení vedeném pod sp. zn. sukls166227/2012 o udělení výjimky z aplikace ustanovení § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti, týkající se přípravku H-AL PER OS, reg.č. 87/181/81-C, se pokračuje.**

Dne 30. 8. 2013 bylo Ústavem vydáno sdělení o ukončení zjišťování podkladů. Dne 16. 9. 2013 bylo doručeno Ústavu vyjádření žadatele ke sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí ze dne 30. 8. 2013. V tomto vyjádření žadatel uvádí:

**p) Žadatel dále uvádí, že předložil vyjádření tří odborníků**

- 1. MUDr. Martina Nouzy, CSc., odborníka Centra klinické imunologie (ze dne 6. 8. 2012), které potvrzuje, že zrušení registrace předmětného léčivého přípravku by znamenalo zrušení jediné uznávané kauzální léčby alergie pro značnou část pacientů**
- 2. MUDr. Jána Kalanina (ze dne 12. 8. 2012), které potvrzuje, že předmětný léčivý přípravek nelze spolehlivě nahradit**
- 3. MUDr. Lenky Pennigrové, CSc. (ze dne 29. 8. 2012), které též potvrzuje výše uvedené.**

**Žadatel uvádí, že stanovisko odborníků vyjadřuje názor odborníka, vyplývajícího z klinické praxe. A že stanoviska odborníka tak nemusí být odůvodněno odkazem na odbornou literaturu. Žadatel dále konstatuje, že Ústav v rámci správních řízení v této oblasti do dnešního dne nepožadoval, aby stanoviska odborníků obsahovala odkaz na odbornou literaturu. Pokud by tak Ústav činil v tomto řízení, pak by se jednalo o porušení základních zásad správního řádu. Dle § 2 odst. 4 správního řádu je správní orgán povinen dbát na to, aby při rozhodování skutkově shodných nebo podobných případů nevznikaly nedůvodné rozdíly. Jedná se tak o vyjádření základní zásady správního řízení, a to principu legitimního očekávání. Z tohoto důvodu se žadatel domnívá, že pokud správní orgán zavede určitou aplikační praxi správních předpisů, neměl by ji jednostranně bez předchozího upozornění veřejnosti měnit. V souvislosti s tímto konstatováním, se žadatel odkazuje na závěry uvedené v usnesení ze dne 21. 7. 2009, č.j. 6 Ads 88/2006-132, v němž rozšířený senát Nejvyššího správního soudu vyslovil, že: „právní praxi základající legitimní očekávání lze změnit, pokud je taková změna činěna do budoucna, dotčené subjekty mají možnost se s ní seznámit a je řádně odůvodněna závažnými okolnostmi. Libovolná (svévolná) změna výkladu právních předpisů směřující k tíži adresátů není přípustná.**

**q) Žadatel dále uvádí, že klíčovým důkazem, na který je Ústavem odkazováno a podle kterého je navrhováno rozhodnutí vydat, je vyjádření Doc. MUDr. Víta Petru, CSc., předsedy ČSAKI ze dne 27. 7. 2010. Toto vyjádření nemůže být dle žadatele považováno za aktuální (dle data vydání). Navíc žadatel uvádí, že dané vyjádření nebylo vydáno pro účely tohoto správního řízení. Z tohoto vyjádření, dle žadatele, jasně vyplývá, že bylo vydáno pro účely správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady. Řízení o stanovení výše a podmínek úhrady se řídí zákonem č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotní pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, podléhá tedy zcela odlišným pravidlům, než řízení o udělení výjimky ze zrušení registrace podle zákona o léčivech. Toto stanovisko nemůže sloužit dle žadatele jako relevantní podklad pro vydání rozhodnutí ve věci.**

**r) Žadatel konstatuje, že v rámci srovnání léčivého přípravku s ostatními terapiemi Ústav uvádí, že předmětný léčivý přípravek nepodléhá standardizaci alergenů, neboť Společnost není členem výrobců EAMG. Žadatel k tomuto stanovisku uvádí, že přípravek podléhá pravidlům správné výrobní praxe a souvisejícím právním předpisům. Ty nepožadují, aby léčivé přípravky podléhaly standardizaci na základě pokynů sdružení výrobců. Žadatel se domnívá, že požadavek na standardizaci by byl nad rámec**

**zákonných požadavků a nemůže být relevantním kritériem pro rozhodování v předmětném správním řízení.**

- s) Dále žadatel uvádí, že porovnání léčivých přípravků s ohledem na klinickou praxi by mělo být provedeno relevantním způsobem s širším hodnocením. Z tohoto důvodu dle žadatele nepostačuje pouhé založení SPC ostatních léčivých přípravků do spisu, ale bude nezbytné v rámci rozhodnutí širěji porovnání popsat. Vzhledem k tomu, že žadateli není známo stanovisko Ústavu k těmto porovnáním, bude nucen uplatnit případné připomínky až v rámci odvolacího řízení.

**K námitce p) Ústav uvádí následující:**

Ústav k tomuto uvádí, že bylo pouze konstatováno, že zmiňovaná tvrzení lékařů MUDr. Martina Nouzy, CSc., MUDr. Jána Kalanina a MUDr. Lenky Pennigrové, CSc. nejsou podpořena žádnou relevantní odbornou literaturou, neboť nebyl předložen žádný jiný odborný důkaz zahrnující odbornou publikaci, aktuálně platný doporučený postup léčby nebo jiný odborný důkaz, který by byl v souladu s tvrzením zmíněných lékařů a poskytoval důkaz o nenahraditelnosti přípravku H-AL PER OS v klinické praxi. Ústav naopak opět upozorňuje, že shromáždil několik odborných důkazů (písemné vyjádření Doc. MUDr. Víta Petřů, CSc. za ČSAKI ze dne 27. 7. 2010, odborný článek „Postavení specifické alergenové imunoterapie v léčbě alergií“), které podporují názor Ústavu o adekvátní nahraditelnosti přípravku H-AL PER OS jinými dostupnými přípravky, a které ukazují, že se žadatelem předložená vyjádření tří již zmiňovaných lékařů neshodují s názorem odborné lékařské veřejnosti a nelze je tedy v tomto řízení považovat za nesporný důkaz nenahraditelnosti přípravku H-AL PER OS.

**K námitce q) Ústav uvádí následující:**

Ke skutečnosti, že toto vyjádření bylo vydáno pro účely jiného správního řízení, je nutné podotknout, že zjišťování podkladů pro rozhodnutí není omezeno pouze na podklady, které je nutné vytvořit pouze pro účely toho správního řízení, v němž má být takový podklad pro rozhodnutí použit. Je zřejmé, že pokud lze závěry, které by zcela jasně měly být shodné bez ohledu na daný typ správního řízení, využít jako podklad pro řízení jiné, není tomuto postupu ze strany správního řádu a dalších dotčených právních předpisů, např. zákona o léčivech, nikterak bráněno. Je pravdou, že správní řízení vedené dle zákona č. 48/1997 Sb. podléhá jiným pravidlům, avšak stále je i pro tato řízení subsidiárně používán správní řád, jako obecný kodex správního řízení, stejně tak jako pro řízení dle zákona o léčivech. V žádném ze jmenovaných předpisů není stanoveno, že podklady využitě v jednom správním řízení, nemohou být využity v jiném správním řízení.

Ústav nadto uvádí, že tento důkaz nebyl jediným předloženým důkazem v daném správním řízení, a že argumenty Ústavu jsou též opřeny o písemné vyjádření odborné společnosti ČSAKI ze dne 22. 10. 2012, nikoli tedy pouze o vyjádření Doc. MUDr. Víta Petřů, CSc. z roku 2010.

**K námitce r) Ústav uvádí následující:**

Ústav připouští, že není přímo právními předpisy vyžadováno, aby léčivé přípravky podléhaly standardizaci na základě pokynů sdružení výrobců EAMG. Ústav však poukazuje na skutečnost, že ačkoliv členství ve skupině výrobců EAMG a také standardizace alergenů nejsou přímo závazné, mají pro lékaře poměrně významnou vypovídající hodnotu z hlediska garance kvality přípravku (viz článek „Standardy praktické alergenové imunoterapie“, odkaz Alergie, Supplementum 1/2007, str. 59-61). Skutečnost, že Společnost není členem EAMG, a že přípravek H-AL PER OS neobsahuje standardizované alergeny, tak určitě nelze považovat za benefit přípravku H-AL PER OS, zvláště ve srovnání s přípravky, které Ústav i odborná společnost uvádí jako nahraditelné a jejichž alergeny jsou standardizované.

**K námitce s) Ústav uvádí následující:**

Ústav konstatuje, že při posuzování nahraditelnosti léčivého přípravku H-AL PER OS bylo postupováno adekvátním způsobem, s ohledem na všechny shromážděné odborné důkazy. Ústav při hodnocení nahraditelnosti vycházel ze všech jemu dostupných zdrojů informací relevantních pro posouzení, zda jsou či nejsou dány výjimečné okolnosti a důvody pro ochranu veřejného zdraví tak, aby danému léčivému přípravku, resp. jeho registraci mohla být udělena výjimka v souladu s § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti. Hodnocení ostatních léčivých přípravků v šíři potřebné pro posouzení podmínek plynoucích z § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti je provedeno v odůvodnění tohoto rozhodnutí. Ústav se všemi předloženými odbornými důkazy v průběhu řízení podrobně zabýval, ke všem důkazům se plně vyjádřil a své stanovisko k této věci řádně odůvodnil.

**Ústav s přihlédnutím k výše uvedenému shledal, že v tomto případě nejsou dány podmínky, které odůvodňují ponechat uvedené rozhodnutí o registraci v platnosti po dni 31. 12. 2012.**

Ačkoli žádost byla podána nejpozději 3 měsíce přede dnem ukončení lhůty podle § 34 odst. 3 věty první a druhé zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti, nejsou dány výjimečné okolnosti spočívající především v nenahraditelnosti tohoto přípravku na českém trhu, neboť na trhu jsou v současnosti dostupné jiné léčivé přípravky (Oralair, Staloral, Grazax), které léčivý přípravek H-AL PER OS již plně nahrazují.

Z hlediska ochrany veřejného zdraví nepovažuje Ústav za nutné ponechat rozhodnutí o registraci v platnosti, protože přípravek nesplňuje současné požadavky jakosti, bezpečnosti a účinnosti a nadto dlouhodobě (od roku 2010) není na českém trhu používán.

Z výše uvedeného plyne, že podklady předložené žadatelem v rámci předmětného správního řízení neprokázaly výjimečné okolnosti a nutnost ochrany veřejného zdraví, tedy důvody, v jejichž důsledku by měla být udělena výjimka z aplikace ustanovení § 34 odst. 3 zákona o léčivech ve znění účinném v době podání žádosti.

Vzhledem k tomu Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku rozhodnutí.

### **Poučení**

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle § 81 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, u Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě do 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví.

Otisk úředního razítka

**MUDr. Jana Mladá, v.r.**  
MUDr. Jana Mladá  
vedoucí sekce registrací

**Toto rozhodnutí nabylo právní moci dne 3.3. 2015**

Vyhotoveno dne 27.3.2015

Za správnost: Nina Pokorná  
Oddělení administrativní podpory