



Vyvěšeno dne: 30. 6. 2017

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“) rozhodl

t a k t o

Ústav na základě žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120

podané dne 18. 8. 2016 společností **Adamed Czech Republic, s. r. o.**, IČ: 24833843, Thámová 137/16, 186 00 Praha 8 (dále též „Adamed“ nebo „žadatel“) po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 9, § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1.

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39a odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje léčivému přípravku**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

maximální cenu ve výši **263,00 Kč**.

Toto platí i pro léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0159288	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

2.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky diosmin (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53)

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje uvedenému léčivému přípravku úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 158,18 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. b) a písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **mu stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

P: Diosmin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci: symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze) a hojení bérceových venózních vředů. V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

Toto platí i pro léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0159288	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

3.

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39a odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje léčivému přípravku**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120

maximální cenu ve výši **527,00 Kč**.

4.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky diosmin (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53)

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje uvedenému léčivému přípravku úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 316,36 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. b) a písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., **mu stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

P: Diosmin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci: symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze) a hojení bérceových venózních vředů. V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

Toto rozhodnutí je v souladu s ustanovením § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění za předpokladu, že nabude právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně. Pokud nabude právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Odvolání proti předmětnému rozhodnutí nemá odkladný účinek. Bude-li toto rozhodnutí napadeno odvoláním, je předběžně vykonatelné obdobně podle § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav takto rozhodl ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS209282/2016, s těmito účastníky řízení:

Adamed Czech Republic, s. r. o.

IČ: 24833843

Thámová 137/16, 186 00 Praha 8

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, Česká republika

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, Česká republika

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1 , 140 21 Praha, Česká republika

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108 , 710 00 Slezská Ostrava, Česká republika

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4 , 190 03 Praha, Česká republika

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Odůvodnění

Dne **18. 8. 2016** byla Ústavu doručena žádost žadatele o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120

(dále též „OSMIGEN“).

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS209282/2016.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě neobdržel Ústav žádná podání účastníků řízení.

Dne **1. 9. 2016** Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl218093/2016 cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a základní úhrady. Cenové reference pro stanovení maximální ceny byly následně znovu zjišťovány po uplynutí dvou čtvrtletí po kalendářním čtvrtletí, ve kterém bylo řízení zahájeno, a to ke dni 12. 4. 2017.

Dne **1. 9. 2016** Ústav obdržel pod č. j. sukl219450/2016 vyjádření společnosti Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Francie (dále také jako „Servier“). **Ústav upozorňuje, že společnost Servier není účastníkem předmětného správního řízení a Ústav tedy nemá povinnost k jejím vyjádřením přihlížet.** Pro úplnost však Ústav k námitkám společnosti Servier uvádí následující:

- Společnost Servier uvádí, že je účastníkem předmětného řízení, sp. zn. SUKLS209282/2016.

K tomu Ústav uvádí, že okruh účastníků řízení ve správních řízeních dle části šesté zákona o veřejném zdravotním pojištění je striktně vymezen v ustanovení § 39g odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Za účastníky řízení jsou zde považovány osoby, které podaly žádost, zdravotní pojišťovny, nejsou-li osobami, které podaly žádost, držitel registrace, jde-li o registrovaný léčivý přípravek a dovozce nebo tuzemský výrobce, jde-li o neregistrovaný léčivý přípravek používaný ve schváleném specifickém programu. Zákon o veřejném zdravotním pojištění žádné další účastníky nepřipouští. Z tohoto důvodu Ústav nepovažuje společnost Servier za účastníka řízení, neboť nesplňuje žádnou z uvedených podmínek pro účastenství v předmětném správním řízení.

- Společnost Servier dále uvádí, že léčivý přípravek OSMIGEN není terapeuticky zaměnitelný s léčivým přípravkem DETRALEX z důvodu odlišného složení, odlišných indikací dle SPC, odlišné síly důkazů o účinnosti, neuvedení monokomponentního přípravku s obsahem diosminu v doporučených

postupech pro praktické lékaře pro léčbu chronických žilních onemocnění z roku 2011 a výsledků meta-analýzy Allaert, 2012 a studie Cospite et al. 1989.

K tomu Ústav uvádí, že přípravek OSMIGEN obsahuje dle platného SPC diosminum micronisatum 500 mg v jedné potahované tabletě (přičemž dle Českého lékopisu 2009 – Doplněk 2016 je přípustný i obsah dalších flavonoidů, viz dále). Přípravek DETRALEX obsahuje dle platného SPC Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg: Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě (1). **OSMIGEN je řádně registrovaný léčivý přípravek. Ústav proto v probíhajícím řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady přípravku OSMIGEN považuje bez nutnosti dalšího dokazování za prokázané, že:**

- a) **léčivý přípravek OSMIGEN je účinný, dostatečně bezpečný a jakostní,**
- b) **prospěch z použití léčivého přípravku OSMIGEN za podmínek vymezených souhrnem údajů o přípravku (SPC) převyšuje rizika spojená s jeho použitím,**
- c) **byly splněny podmínky správné klinické praxe, správné laboratorní praxe a správné výrobní praxe.**

Ze zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (dále jen „zákon o léčivech“) je zřejmé, že bez splnění těchto podmínek by nebylo možné vydat rozhodnutí o registraci přípravku OSMIGEN. Právním základem registrace léčivého přípravku OSMIGEN byla tzv. literární žádost, určená pro přípravky s dobře zavedeným dlouhodobým léčebným použitím.

Vzhledem ke skutečnosti, že pozitivní poměr benefit/risk v registrovaných indikacích byl u léčivého přípravku OSMIGEN prokázán již v registračním řízení a dále ke skutečnosti, že složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je obdobné, a to včetně technologické úpravy (mikronizace u obou přípravků) a lékové formy (potahovaná tableta u obou přípravků), Ústav považuje léčivý přípravek OSMIGEN v jeho registrovaných indikacích za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s přípravkem DETRALEX (s ohledem na jejich obdobnou nebo blízkou účinnost, bezpečnost a obdobné nebo blízké klinické použití).

Důkazy, kterými argumentuje společnost Servier, neprokazují, že by složení obou přípravků bylo natolik odlišné, že by klinicky významně ovlivnilo účinnost a/nebo bezpečnost. Meta-analýza Allaert, 2012 (2) vychází z jediné studie s diosminem. Jedná se o studii Amato, 1994 (3), ve které byl hodnocen nemikronizovaný diosmin („A randomized, double-blind, multicenter trial was performed to study the pharmacodynamic nad clinical activities of Daflon 500 mg, in comparison with a nonmicronised diosmin“). Vzhledem k tomu nejsou výsledky této studie relevantní pro přípravek OSMIGEN, který obsahuje diosminum micronisatum. Totéž platí pro studii Cospite et al. 1989, která srovnávala přípravek Daflon opět s nemikronizovaným diosminem (4).

- Společnost Servier dále uvádí, že podmínky úhrady přípravku DETRALEX nelze aplikovat na přípravek OSMIGEN, neboť OSMIGEN se dle SPC má podávat pouze krátkodobě.

K tomu Ústav uvádí, že podmínky úhrady přípravku OSMIGEN stanovil dle návrhu žadatele, který respektuje doporučenou délku léčby dle SPC přípravku OSMIGEN, viz část „Podmínky úhrady“.

- Společnost Servier dále uvádí, že přípravek OSMIGEN nemá žádné důkazy o terapeutické účinnosti a žadatel žádné důkazy o účinnosti nepředložil.

Jak již bylo uvedeno výše, Ústav má na základě složení, technologické úpravy a lékové formy zato, že důkazy o účinnosti/bezpečnosti přípravku DETRALEX lze vztáhnout na přípravek OSMIGEN.

- Společnost Servier dále uvádí, že žadatel nedodal farmakoekonomické hodnocení.

K tomu Ústav uvádí, že úhradu přípravku OSMIGEN stanovil dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Farmakoekonomická analýza není při aplikaci tohoto ustanovení zákona vyžadována (za předpokladu, že nedojde např. k rozšíření podmínek úhrady ve srovnání se stávajícím stavem nebo ve srovnání s podmínkami úhrady terapeuticky zaměnitelné terapie).

- Společnost Servier dále uvádí, že je třeba vyžádat stanovisko odborné společnosti, neboť právě na základě stanoviska odborných společností byly zásadním způsobem v minulosti změněny úhrady venofarmak.

K tomu Ústav uvádí, že považuje podklady shromážděné v tomto řízení pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady přípravku OSMIGEN za dostatečné, a proto k dalšímu dotazování odborných společností nepřistoupil. Jak již bylo uvedeno výše, Ústav má za to, že důkazy o účinnosti/bezpečnosti přípravku DETRALEX lze vztáhnout na předmětný přípravek OSMIGEN. Ústav v probíhajícím řízení proto vychází kromě jiného také z poslední hloubkové revize přípravku DETRALEX, sp. zn. SUKLS53967/2014, a to včetně stanovisek odborných společností, které v rámci této revize obdržel.

Dne **8. 9. 2016** Ústav obdržel pod č. j. sukl223819/2016 k terapeutické zaměnitelnosti přípravků OSMIGEN a DETRALEX stanovisko České angiologické společnosti („ČAS“) ze dne 6. 9. 2016. Dle tohoto vyjádření OSMIGEN není identický ani zaměnitelný s DETRALEXEM s odkazem na mezinárodní doporučení z roku 2014 (5) (rozdíl v síle doporučení 1B pro MPFF vs. 2C pro monokomponentní diosmin) resp. na v těchto doporučeních komentovanou meta-analýzu Allaert, 2012 (2) (monokomponentní diosmin je významně méně účinný než MPFF), doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře z roku 2011 (neuvádí monokomponentní diosmin) a SPC předmětných přípravků (rozdíl v terapeutických indikacích, rozdíl v doporučené délce léčby).

K tomu Ústav uvádí, že vzal stanovisko ČAS na vědomí. K mezinárodním doporučením, která odkazují na meta-analýzu Allaert, 2012, Ústav opakuje, že tato meta-analýza nezahrnovala studie s mikronizovaným diosminem a není proto pro přípravek OSMIGEN relevantní. V doporučeních pro praktické lékaře OSMIGEN není uveden, neboť nebyl t. č. registrován. Rozdíly v SPC přípravků OSMIGEN a DETRALEX Ústav zohlednil při stanovení podmínek úhrady, viz část „Podmínky úhrady“.

Dne **9. 9. 2016** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v předložení důkazu o výši ceny výrobce v kterékoliv zemi Evropské unie.

Dne **12. 9. 2016** Ústav vydal sdělení č. j. sukl225841/2016 o účastenství v předmětném správním řízení.

Dne **19. 9. 2016** obdržel Ústav pod č. j. sukl231369/2016 od žadatele odpověď na výzvu ze dne 9. 9. 2016.

Dne **19. 9. 2016** obdržel Ústav pod č. j. sukl232540/2016 další vyjádření společnosti Servier vztahující se k účastenství v předmětném správním řízení.

Ústav odkazuje na své vypořádání výše a na sdělení č. j. sukl225841/2016 o účastenství v předmětném správním řízení ze dne 12. 9. 2016.

Dne **21. 9. 2016** obdržel Ústav pod č. j. sukl233435/2016 další vyjádření společnosti Servier k tomu, že žadatel neuvedl žádný důkaz o tom, že cena pro léčivý přípravek DIOSMINA CINFAMED ve Španělsku platí též pro léčivý přípravek OSMIGEN. Ve spisovém materiálu tak neexistuje žádný důkaz o ceně léčivého přípravku OSMIGEN v jakémkoliv státě Evropské unie.

K tomu Ústav uvádí, že cenové reference pro stanovení maximální ceny byly znovu zjišťovány po uplynutí dvou čtvrtletí po kalendářním čtvrtletí, ve kterém bylo řízení zahájeno, a to ke dni 12. 4. 2017. Maximální cena přípravku OSMIGEN byla vypočtena na základě ceny nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku (jedná se o přípravek LEGILAIT) zjištěné v Litvě, jelikož jde o nejnížší cenu v zemích referenčního koše. Námitku společnosti Servier ze dne 21. 9. 2016 týkající se přípravku DIOSMINA CINFAMED Ústav tedy považuje za bezpředmětnou.

Dne **12. 4. 2017** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí (výzva k součinnosti založena ve spisové dokumentaci pod č. j. sukl104101/2017) spočívající v předložení důkazů prokazujících účinnost a bezpečnost přípravku OSMIGEN v indikacích, pro které je požadována úhrada, předložení důkazů prokazujících obdobnou účinnost, bezpečnost a obdobné klinické použití přípravku OSMIGEN ve výše uvedených indikacích s přípravkem DETRALEX, a předložení důkazů prokazujících dlouhodobý klinický přínos přípravku OSMIGEN.

Dne **18. 4. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl106832/2017, sukl109269/2017 a sukl109285/2017 odpověď žadatele na výzvu k součinnosti ze dne 12. 4. 2017. Žadatel považuje výzvu za neodůvodněnou a namítá na podjatost úřední osoby Ing. Ondřeje Němečka (koordinátor spisu).

K tomu Ústav uvádí, že dne 27. 4. 2017 obdržel od žadatele další odpověď na výzvu, která obsahuje vyjádření odborného charakteru, ke kterému se Ústav vyjadřuje níže.

Dne **24. 4. 2017** Ústav vydal usnesení č. j. sukl111400/2017 o námitce na podjatost, kterým bylo rozhodnuto o nevyložení úřední osoby (koordinátora spisu) z úkonů předmětného správního řízení.

Dne **26. 4. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl113806/2017 odvolání žadatele proti usnesení o námitce na podjatost koordinátora spisu, č. j. sukl111400/2017.

Dne **26. 4. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl113811/2017 námitku žadatele na podjatost odborného hodnotitele.

Dne **27. 4. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl115482/2017 žádost žadatele o sdělení jména odborného hodnotitele.

Dne **27. 4. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl115484/2017 odpověď žadatele na výzvu k součinnosti ze dne 12. 4. 2017. Žadatel je přesvědčen, že se v případě léčivých přípravků DETRALEX a OSMIGEN jedná o v zásadě terapeuticky zaměnitelné léčivé přípravky, jak je doloženo vyjádřením MUDr. Jiřího Slívy, Ph.D. z Ústavu farmakologie, 3. LF UK, Praha. Toto vyjádření předložil žadatel **dne 27. 4. 2017** pod č. j. sukl115485/2017.

Ve vyjádření Dr. Slívy jsou uvedeny tyto závěry:

- dominantní obsaženou účinnou látkou v obou přípravcích (*pozn. Ústavu OSMIGEN i DETRALEX*) je diosmin (100 %, respektive 90 %),
- diosmin je považován za hlavní látku odpovědnou za farmakologické účinky MPFF (*pozn. Ústavu: mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce – přípravek DETRALEX*),
- diosmin obsažený v obou přípravcích je získán mikronizací,
- vlastní hesperidin nemá prokázaný terapeutický účinek na klinické úrovni,
- perorálně podaný diosmin je mj. rovněž zčásti metabolizovaný na hesperitin, který je rovněž detekován v krevní plazmě (Spanakis et al. 2009),
- klinické studie prokazují superioritu MPFF pouze proti nemikronizovanému diosminu, nikoliv oproti diosminu mikronizovanému,
- vyjádření ČAS ze dne 6. 9. 2016 lze rozporovat s tím, že důkazy o neúčinnosti diosminu (meta-analýza Allaert, 2012) se vztahují de facto pouze k jediné práci, která byla navíc provedena s nemikronizovanou formou diosminu.

Vzhledem k tomu lze léčivý přípravek OSMIGEN považovat za terapeuticky zaměnitelný s léčivým přípravkem DETRALEX.

*Ústav předně upozorňuje, že ve vyjádření dr. Slívy je drobná nepřesnost týkající se studie Spanakis et al. 2009. V této studii bylo prokázáno, že perorálně podaný diosmin je zčásti metabolizovaný na diosmetin a hesperetin, nikoliv „hesperitin“ („After oral administration of diosmin to a healthy subject, diosmetin and its flavanone analogue **hesperetin** were quantified in plasma and urine samples, indicating the in vivo metabolic reduction of diosmetin to hesperetin by the enzymes of intestinal bacteria.“) (11).*

Ústav souhlasí se závěry uvedenými ve vyjádření Dr. Slívy. Předmětný přípravek OSMIGEN i přípravek DETRALEX obsahují flavonoidy. V přípravku OSMIGEN je obsaženo 500 mg diosminu v jedné tabletě (přičemž dle Českého lékopisu 2009 – Doplněk 2016 je přípustný i obsah dalších flavonoidů, viz dále), v přípravku DETRALEX pak 450 mg diosminu a 50 mg flavonoidů vyjádřených jako hesperidin v jedné tabletě. Rozdíl mezi molekulou diosminu a hesperidinu je pouze v absenci jedné dvojné vazby v molekule hesperidinu. Po perorálním podání je diosmin transformován střevní flórou na resorbovatelný aglykon diosmetin, obdobně hesperidin je přeměněn na vstřebatelný aglykon hesperetin (10). Diosmin a hesperidin jsou blízce příbuzné látky. Vzhledem k tomu lze dle Ústavu považovat složení obou přípravků, co se týče léčivých látek, za obdobné, přičemž přípravky se neliší ani technologickou úpravou (v obou případech se jedná o mikronizované léčivo) ani lékovou formou (v obou případech se jedná o potahovanou tabletu).

Dne **27. 4. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl115486/2017 žádost o změnu obsahu podání v části podmínek úhrady.

Dne **28. 4. 2017** Ústav pod č. j. sukl116232/2017 vydal vyrozumění o podaném odvolání (proti usnesení o námitce na podjatost koordinátora spisu).

Dne **2. 5. 2017** Ústav pod č. j. sukl117307/2017 vydal usnesení o povolení změny obsahu podání, viz také část „Podmínky úhrady“.

Dne **3. 5. 2017** Ústav vydal usnesení č. j. sukl118264/2017 o námitce na podjatost, kterým bylo rozhodnuto o nevyloučení úřední osoby (odborného hodnotitele) z úkonů předmětného správního řízení.

Dne **3. 5. 2017** obdržel Ústav pod č. j. sukl119284/2017 další vyjádření společnosti Servier k nezaměnitelnosti léčivých přípravků OSMIGEN a DETRALEX včetně stanoviska PharmDr. Josefa Suchopára k dané problematice a článku Li, 2017.

Ve vyjádření Dr. Suchopára jsou uvedeny následující závěry:

- Na základě odborných prací publikovaných ve světové odborné literatuře nebyly nalezeny relevantní důkazy prokazující účinnost nemikronizované i mikronizované formy diosminu jako monokomponentního léčivého přípravku v indikaci chronická žilní nedostatečnost a hojení bércových vředů. Nebyly nalezeny ani důkazy o dlouhodobé účinnosti takové terapie.
- Pro absenci údajů o účinnosti u mikronizované formy diosminu jako monokomponentního léčivého přípravku nelze při současné úrovni poznání považovat léčivé přípravky OSMIGEN a DETRALEX za terapeuticky zaměnitelné. Pouze na základě literárních dat tak nelze potvrdit klinickou účinnost terapie diosminem podávaným v mikronizované monokomponentní formě v indikaci symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby a hojení bércových venózních vředů.

K tomu Ústav uvádí, že s vyjádřením dr. Suchopára nesouhlasí. Klinická účinnost (i bezpečnost) přípravku OSMIGEN byla prokázána v registračním řízení. Pokud by tomu tak nebylo, nebylo by možné vydat rozhodnutí o registraci přípravku OSMIGEN.

Ústav k tomu dále uvádí, že u předmětného přípravku OSMIGEN je přípustný obsah také dalších flavonoidů kromě diosminu: hesperidin dle Českého lékopisu 2009 – Doplněk 2016 v množství až 4,0 % (přepočteme-li na 500 mg tabletu, jde o 20 mg hesperidinu), isorhoifolin až 3 % (tj. 15 mg) a linarin až 3 % (tj. 15 mg) (6).“

Ústav v řízeních o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady registrovaných přípravků, které vyhodnotí jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné s přípravky již hrazenými a kterým stanovuje úhradu tzv. fixem (což je také případ tohoto řízení), vychází zpravidla z hodnocení účinnosti, bezpečnosti a klinického užití provedeného v hloubkové revizi úhrad přípravku, podle něhož je úhrada fixována.

K podkladu Li, 2017 Ústav uvádí, že se jedná o článek o účincích hesperidinu. Jak sama společnost Servier uvádí, léčivý přípravek DETRALEX neobsahuje 50 mg hesperidinu v jedné dávce, ale obsahuje komplex flavonoidů. Proto Ústav nepovažuje článek Li, 2017 za relevantní z hlediska hodnocení jak přípravku OSMIGEN, tak přípravku DETRALEX.

Ústav závěrem ke všem podáním učiněným v probíhajícím řízení konstatuje, že žádný z důkazů shromážděných v tomto správním řízení (vč. důkazů předložených společností Servier) relevantně neprokázal, že by složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX bylo natolik odlišné, že by klinicky významně ovlivnilo celkovou účinnost a/nebo bezpečnost. Ústav tedy považuje přípravek OSMIGEN za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s přípravkem DETRALEX na základě složení, technologické úpravy a lékové formy, které nevykazují zásadní odlišnosti. Ústav má proto zato, že důkazy o účinnosti/bezpečnosti přípravku DETRALEX lze vztáhnout také na přípravek OSMIGEN.

Dne **11. 5. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl125010/2017 odvolání žadatele proti usnesení o námitce na podjatost odborného hodnotitele, č. j. sukl118264/2017.

Dne **12. 5. 2017** Ústav pod č. j. sukl126275/2017 vydal vyrozumění o podaném odvolání (proti usnesení o námitce na podjatost odborného hodnotitele).

Dne **16. 5. 2017** Ústav pod č. j. sukl128757/2017 odeslal na Ministerstvo zdravotnictví stanovisko k odvolání žadatele ze dne 26. 4. 2017 proti usnesení č. j. sukl111400/2017 ze dne 24. 4. 2017.

Dne **31. 5. 2017** Ústav pod č. j. sukl141013/2017 odeslal na Ministerstvo zdravotnictví stanovisko k odvolání žadatele ze dne 11. 5. 2017 proti usnesení č. j. sukl118264/2017 ze dne 3. 5. 2017.

Dne **31. 5. 2017** Ústav vložil do spisu hodnotící zprávu a další podklady a ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl141193/2017 ze dne 31. 5. 2017. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení:

Dne **2. 6. 2017** obdržel Ústav pod č. j. sukl144363/2017 na vědomí zpětvzetí odvolání žadatele ze dne 26. 4. 2017 a ze dne 11. 5. 2017.

Dne **12. 6. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl151553/2017 podání účastníka řízení České průmyslové zdravotní pojišťovny, IČ: 47672234, Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava – Vítkovice, Oborové zdravotní pojišťovny zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 21 Praha 4, Revírní bratrské pokladny, zdravotní pojišťovna, IČ: 47673036, Michálkovická 967/108, 710 15 Ostrava, Vojenské zdravotní pojišťovny České republiky, IČ: 47114975, Drahobejlova 1404/4, 190 03 Praha, Zaměstnanecké pojišťovny Škoda, IČ: 46354182, Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav a Zdravotní pojišťovny ministerstva vnitra České republiky, IČ: 47114304, Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 - Vinohrady, všichni zastoupeni Ing. Marcelou Malinovou, Polní 331, 273 53 Hostouň (dále jen „Svaz zdravotních pojišťoven“), ve kterém Svaz zdravotních pojišťoven nesouhlasí se stanovením úhrady léčivému přípravku OSMIGEN z následujících důvodů:

- Svaz zdravotních pojišťoven odkazuje na stanovisko ČAS a uvádí, že z důvodu nejasného účinku nesouhlasí se stanovením výše a podmínek úhrady.

- Jestliže není prokázána klinicky obdobná účinnost a bezpečnost, nelze při stanovení výše a podmínek úhrady odkazovat na revizi, která proběhla pod sp. zn. SUKLS53967/2014.
- Svaz zdravotních pojišťoven nesouhlasí s tím, že Ústav nehodnotil nákladovou efektivitu a dopad do rozpočtu s odkazem na ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, nadto pokud sám Ústav uvádí, že dojde k navýšení dopadu do rozpočtu ve srovnání s přípravkem, který je již nyní hrazen. Pokud dopad na rozpočet zhodnocen nebyl, neměl Ústav úhradu stanovit.

Stanovení úhrady přípravku OSMIGEN bude mít dle Svazu zdravotních pojišťoven značný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění. Přípravek DETRALEX již v současné době představuje pro plátce značný náklad ze zdravotního pojištění – nejen výši své spotřeby a úhrady, ale i výši započitatelného doplatku. Přitom je více než trojnásobně méně nákladným, než by byl OSMIGEN, pokud by mu Ústav stanovil úhradu.

Vzhledem k výše uvedenému považuje Svaz zdravotních pojišťoven postup Ústavu za nezákonný a požaduje přehodnocení stanoviska Ústavu a buď doplnění hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet a řádně odůvodnění, proč přípravku s nedoloženou klinickou účinností hodlá stanovit maximální cenu a výši a podmínky úhrady, nebo aby Ústav žádost zamítl z důvodu nedostatečného důkazu o účinnosti a nedostatečné nákladové efektivitě a nedoloženém dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění.

K tomu Ústav uvádí, že vzhledem k obdobnému složení léčivých přípravků OSMIGEN a DETRALEX, a to z pohledu léčivých látek (blízce příbuzné flavonoidy), technologické úpravy (mikronizace u obou přípravků) i lékové formy (potahovaná tableta u obou přípravků) považuje předmětný přípravek OSMIGEN v referenční indikaci symptomatická léčba chronické žilní insuficience za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s přípravkem DETRALEX, který má pro tuto indikaci stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Ústav v probíhajícím řízení neshromáždil takové důkazy, které by relevantně prokazovaly, že složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je natolik odlišné, aby klinicky významně ovlivnilo účinnost a/nebo bezpečnost; rovněž účastník Svaz zdravotních pojišťoven žádné takové důkazy nepředložil. Ústav má proto zato, že důkazy o účinnosti/bezpečnosti přípravku DETRALEX lze tedy vztáhnout na přípravek OSMIGEN.

Situace, kdy Ústav hodnotí nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet při stanovení výše a podmínek úhrady jsou jasně vymezeny ustanovením § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav stanovil úhradu posuzovanému léčivému přípravku OSMIGEN postupem podle ustanovení § 39c odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dle druhé hloubkové revize skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem kombinace léčivých látek diosmin, hesperidin, vedené pod sp. zn. SUKLS53967/2014. Ústav nestanovil posuzovanému přípravku vyšší úhradu (v rámci úhrady za ODTD), nestanovil ani jednu další zvýšenou úhradu a nestanovil ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro v zásadě terapeuticky zaměnitelné léčivé přípravky, které jsou v současné době hrazené ze zdravotního pojištění (přípravek DETRALEX). Ústav má proto za to, že posouzení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet není s odkazem na ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění v tomto řízení vyžadováno. Skutečnost, že přípravku DETRALEX byla v poslední revizi stanovena úhrada za balení dle návrhu držitele rozhodnutí o registraci, není na základě platné legislativy důvodem, proč by u přípravku OSMIGEN (jemuž je úhrada stanovena tzv. fixem podle přípravku DETRALEX) měla být

hodnocena nákladová efektivita a/nebo dopad na rozpočet v situaci, kde nedochází k rozšíření podmínek úhrady vedoucí ke zvýšení počtu léčených pacientů, zvýšení úhrady oproti základní úhradě nebo stanovení 1 další zvýšené úhrady oproti ostatním léčivým přípravkům v dané skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků (tedy přípravku DETRALEX). Dle Ústavu je tedy postup stanovení výše a podmínek úhrady přípravky OSMIGEN správný a v souladu s platnou legislativou.

Dne **14. 6. 2017** obdržel Ústav pod č. j. sukl153763/2017 podání žadatele, ve kterém žadatel plně souhlasí s Ústavem navrhovanou výší a podmínkami úhrady předmětného přípravku. Dále se žadatel vyjadřuje k podání Svazu zdravotních pojišťoven ze dne 12. 6. 2017 se závěrem, že klinická účinnost přípravku OSMIGEN a jeho terapeutická zaměnitelnost s přípravkem DETRALEX byla v předmětném správním řízení řádně prokázána a postup, kdy Ústav nehodnotil nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet považuje za správný a v souladu s platnou legislativou.

K tomu Ústav uvádí, že vzal souhlasné vyjádření žadatele s postupem Ústavu na vědomí.

Dne **14. 6. 2017** obdržel Ústav pod č. j. sukl153787/2017 vyjádření společnosti Servier. **Ústav opakuje, že společnost Servier není účastníkem předmětného správního řízení a Ústav tedy nemá povinnost k jejím vyjádřením přihlížet.** Pro úplnost však Ústav k námitkám společnosti Servier uvádí následující:

- Společnost Servier uvádí, že považuje postup Ústavu, kdy stanovuje předmětnému přípravku OSMIGEN úhradu bez důkazů o účinnosti a bezpečnosti za v příkrém rozporu s rozhodovací praxí Ústavu a Ministerstva zdravotnictví, který popírá samotný smysl ustanovení § 39b odst. 2 písm. a), jakož i § 39f odst. 6 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

*K tomu Ústav uvádí, že stanovení výše a podmínek úhrady přípravku OSMIGEN je založeno na skutečnosti, že se jedná o registrovaný léčivý přípravek (tzn. prospěch z jeho použití za podmínek vymezených SPC převyšuje rizika spojená s jeho použitím) **a zároveň** se jedná o přípravek, který je z pohledu obdobného složení (obdobné účinnosti, bezpečnosti a obdobného klinického použití) zaměnitelný s již hrazeným přípravkem DETRALEX (tzn. jedná se o přípravky, jejichž terapeutická účinnost je nízká a které nejsou indikovány k příčinné léčbě onemocnění, čemuž odpovídá úhrada stanovená v poslední revizi DETRALEXU postupem dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění). Ústav v probíhajícím řízení neshromáždil takové důkazy, které by relevantně prokazovaly, že složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je natolik odlišné, aby klinicky významně ovlivnilo účinnost a/nebo bezpečnost. Ústav nesouhlasí s tvrzením společnosti Servier, že úhrada přípravku OSMIGEN byla stanovena pouze na základě toho, že se jedná o registrovaný léčivý přípravek.*

- Společnost Servier dále uvádí, že je nepřezkoumatelné, na základě jakých skutečností Ústav zásadně změnil svůj postup v průběhu řízení. Ústav nejprve požadoval po žadateli v rámci výzvy k součinnosti předložení důkazů prokazujících účinnost a bezpečnost přípravku OSMIGEN a přestože tyto důkazy předloženy nebyly, Ústav přípravku úhradu stanovil.

K tomu Ústav uvádí, že žadatel na základě výzvy k součinnosti poskytl vyjádření MUDr. Jiřího Slívy, Ph.D., se kterým se Ústav ztotožnil a na základě důkazů ve spise shromážděných (např. Český lékopis), resp.

vzhledem k absenci důkazů prokazujících, že by složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX bylo natolik odlišné, aby klinicky významně ovlivnilo účinnost a/nebo bezpečnost, úhradu předmětnému přípravku OSMIGEN stanovil.

- Společnost Servier opakuje, že léčivé přípravky DETRALEX a OSMIGEN se zásadně odlišují svými vlastnostmi a jejich terapeutická zaměnitelnost dosud nebyla nikým prokázána. Tvzení Ústavu, že složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je obdobné, je zcela nepravdivé. Společnost Servier v tomto ohledu odkazuje na svá předchozí vyjádření a na odlišné ATC.

Ústav odkazuje na svá vypořádání předchozích podání společnosti Servier výše. Odlišné ATC nemůže být (bez dalšího) důvodem terapeutické nezaměnitelnosti. Jako nezaměnitelné jsou přípravky hodnoceny na základě odlišné účinnosti a/nebo bezpečnosti a/nebo klinického využití, nikoliv na základě své ATC klasifikace.

- Společnost Servier dále uvádí, že tvrzení Ústavu, že OSMIGEN neobsahuje pouze diosmin, ale také další flavonoidy, je zjevně nepravdivé a nemá žádnou oporu ve spisovém materiálu, a navíc je hrubým překroucením skutečností uváděných v platném Českém lékopisu. Je zcela mimo jakékoliv možnosti správního úřadu, jakým je Ústav, aby vydával limity pro maximální přípustný obsah nečistot v léčivé látce za důkaz, že léčivý přípravek, který tuto léčivou látku obsahuje, není monokomponentní, ale složený, neboť obsahuje i nečistoty v limitně povoleném množství (v tomto případě vedle diosminu též další flavonoidy jakožto příměsi). Tato argumentace je zásadně nesprávná jak po stránce chemické, tak zejména farmaceutické. Ústavem použitá argumentace tak překračuje jakékoliv rozumné meze a společnost Servier důrazně požaduje, aby Ústav tvrzení: „I na přípravek OSMIGEN lze tudíž pohlížet jako na „komplex flavonoidů.“ vzal zpět. V opačném případě si společnost Servier vyhrazuje právo podniknout potřebné právní kroky, neboť je přesvědčena, že by tvrzení Ústavu mohlo představovat podmínky pro nekalosoutěžní jednání, když léčivý přípravek OSMIGEN zcela jednoznačně podle registračního rozhodnutí i znění souhrnu údajů o přípravku není komplexem flavonoidů, ale obsahuje výlučně diosmin.

Ústav nerozporuje skutečnost, že dle SPC přípravku OSMIGEN je jeho složení „diosminum micronisatum 500 mg“. Ústav nicméně poukazuje na fakt, že dle Českého lékopisu (což je závazná norma, která stanovuje postupy a požadavky pro výrobu léčivých látek a pomocných látek a výrobu a přípravu léčivých přípravků) je u léčivé látky Diosminum přípustný i obsah dalších flavonoidů. Slovní spojení „I na přípravek OSMIGEN lze tudíž pohlížet jako na „komplex flavonoidů.“ uvedené v hodnotící zprávě, na které namítá společnost Servier neznamená, že Ústav považuje přípravek OSMIGEN za přípravek s totožným složením jako přípravek DETRALEX (ani, že se jedná o složený přípravek, jak nesprávně interpretuje společnost Servier). Uvedené slovní spojení pouze poukazuje na skutečnost, že u přípravku OSMIGEN je přípustný obsah také dalších flavonoidů kromě diosminu, např. hesperidinu v množství až 4,0 % (přepočteme-li na 500 mg tabletu, jde o 20 mg hesperidinu). Aby předešel námitkám ohledně různého výkladu slovního spojení „I na přípravek OSMIGEN lze tudíž pohlížet jako na „komplex flavonoidů.“, Ústav předmětné slovní spojení v tomto rozhodnutí neuvádí. Za klíčovou považuje Ústav skutečnost, že je u léčivé látky Diosminum (přípravek OSMIGEN) přípustný i obsah dalších flavonoidů a že složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je obdobné, a na této skutečnosti Ústav nadále trvá.

- Společnost Servier dále uvádí, že Ústav v předmětném dokumentu postupoval v příkrém rozporu s tím, jak rozhoduje v jiných řízeních o stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků, i pokud jde o přístup ke stanovení výše úhrady složeným léčivým přípravkům podle ustanovení § 39b odst. 12, resp. 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Léčivý přípravek DETRALEX je složeným léčivým přípravkem, a tedy se jeho úhrada řídí specifickým postupem vymezeným v ustanoveních § 39b odst. 12 a 13 o veřejném zdravotním pojištění. Přesto Ústav použil takto stanovenou úhradu pro úhradu léčivého přípravku OSMIGEN, který má odlišné složení a v žádném případě nejde o přípravek se stejnou kombinací léčivých látek a jejich obsahu. Společnost Servier odkazuje na rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j.: MZDR25981/2016-2/FAR a MZDR34568/2015-2/FAR.

K tomu Ústav uvádí, že přípravek DETRALEX sice je složeným léčivým přípravkem, ale žádná z jeho komponent není samostatně hrazena, a proto byl při stanovení jeho úhrady v poslední revizi použit postup stanovení úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění (nikoliv postup dle ustanovení § 39b odst. 12 či 13 téhož zákona). Byla tedy stanovena výše úhrady za ODTD, kterou tam Ústav mohl použít pro účely stanovení úhrady přípravku OSMIGEN tzv. fixem. Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví, kterými argumentuje společnost Servier, se vztahují k situaci, kdy je úhrada stanovena postupem dle ustanovení § 39b odst. 12 či 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění a tudíž nejsou pro probíhající řízení relevantní.

- Společnost Servier dále uvádí, že Ústav v předmětném dokumentu postupoval v příkrém rozporu s tím, jak postupoval při posuzování účinnosti léčivého přípravku DETRALEX v řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS53967/2014, když nyní nepožadoval žádné důkazy, že intervence léčivým přípravkem OSMIGEN má určitou konkrétní sílu důkazů, tím méně pak sílu 1B, tj. druhou nejvyšší možnou.

K tomu Ústav uvádí, že má na základě složení, technologické úpravy a lékové formy zato, že důkazy o účinnosti/bezpečnosti přípravku DETRALEX (hodnocené v poslední revizi DETRALEXU, sp. zn. SUKLS53967/2014) lze vztáhnout na přípravek OSMIGEN.

- Společnost Servier závěrem odkazuje na veškerá svá vyjádření v průběhu řízení. Společnost Servier v plném rozsahu trvá i na všech skutečnostech, které uvedla o svém účastenství v probíhajícím řízení o žádosti o stanovení maximální ceny výrobce a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku OSMIGEN.

K tomu Ústav uvádí, že se k otázce účastenství společnosti Servier v předmětném správním řízení již několikrát vyjádřil a v této souvislosti tak Ústav opětovně odkazuje na svá vypořádání výše a na sdělení č. j. sukl225841/2016 o účastenství v předmětném správním řízení ze dne 12. 9. 2016.

Dne **15. 6. 2017** obdržel Ústav pod č. j. sukl154578/2017 a sukl154882/2017 2x totožné vyjádření Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky, IČ: 41197518, Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, Česká republika (dále jen „VZP“), ve kterém VZP uvádí, že léčivý přípravek OSMIGEN lze vydat i bez lékařského předpisu a v této souvislosti odkazuje na ustanovení § 15 odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění a uvádí, že by úhrada přípravku OSMIGEN neměla být stanovena.

K tomu Ústav uvádí, že výdej přípravků, které jsou předmětem probíhajícího řízení (kódy SÚKL 0208563 a 0208789) je vázán na lékařský předpis. Ustanovení § 15 odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění se na ně tudíž nevztahuje.

VZP dále uvádí, že registrační procedura pro přípravek OSMIGEN byla registrací národním postupem. Dle názoru VZP je zjevné, že Ústav nebyl žadatelem řádně informován o tom, že výrobce LP OSMIGEN LABORATORIOS CINFA, S.A., Olaz-Chipi, 10 – Polígono Industrial Areta, 31620 Huarte-Pamplona, Španělsko, tento přípravek pod názvem DIOSMINA CINFAMED již zaregistroval ve Španělsku v lednu 2013 a na trhu byl dostupný od září 2013. V souladu s ustanovením § 26 odst. 3 zákona o léčivech mělo být ve věci registrace OSMIGEN postupováno v souladu s ustanoveními o vzájemném uznávání registrací a následně dle ustanovení § 31 odst. 3 a 4 zákona o léčivech měla být tato žádost o registraci zamítnuta.

K tomu Ústav uvádí, že předmětem probíhajícího řízení je stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady přípravku OSMIGEN, nikoliv jeho registrace. Námitka je tudíž irelevantní.

VZP dále uvádí, že pokud má přípravek OSMIGEN v SPC uvedenu indikaci pouze krátkodobé léčby, není možné stanovit léčbu delší v rozporu s platným SPC přípravku, současně není možné v rozporu se zněním SPC přípravku vystavovat pacienty riziku *off-label* podání. LP OSMIGEN tedy nemůže splnit ústavem stanovené podmínky indikačního omezení úhrady, že pokud není po 2–3 měsících léčby dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba nebude dále hrazena. Protože přípravek určený ke krátkodobé léčbě nemůže být podáván déle než 3 měsíce, ani v případě dosažení klinicky významného zlepšení. Dále také nesplňuje doporučení pro léčbu symptomatických pacientů, kteří profitují z kontinuálního podávání venotonik.

*K tomu Ústav uvádí, že podmínky úhrady přípravku OSMIGEN stanovil dle přípravku DETRALEX se zohledněním dávkování a způsobu podání dle SPC přípravku OSMIGEN („Maximální doba léčby jsou 2 až 3 měsíce“). Postup, kdy by byl přípravek OSMIGEN podáván po dobu delší než 3 měsíce, lze hodnotit jako *off-label* podání. Dle ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění lze úhradu pro *off-label* indikace stanovit za následujících podmínek: Ve správním řízení daných léčivých přípravků se prokáže, že použití přípravku v neregistrované indikaci je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a zároveň, že se jedná o jedinou možnost terapie, nebo se jedná o terapii nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou hrazenou z veřejného zdravotního pojištění. Vzhledem k tomu, že Ústav vyhodnotil přípravek OSMIGEN jako zaměnitelný s přípravkem DETRALEX, lze konstatovat, že podání přípravku OSMIGEN po dobu delší než 3 měsíce je dostatečně odůvodněno (neboť i přípravek DETRALEX lze podávat dlouhodobě). Nákladovou efektivitu Ústav považuje za zachovanou, neboť úhrada přípravku OSMIGEN je stanovena fixem dle přípravku DETRALEX. S ohledem na to jsou podmínky pro stanovení *off-label* úhrady splněny.*

VZP dále upozorňuje na nesoulad v postupu stanovení maximální ceny, kdy Ústav na jedné straně uvádí, že považuje přípravky OSMIGEN a DETRALEX za zaměnitelné, ale na druhé straně při zjišťování maximální ceny uvedl, že „Ústav nejprve zjišťoval nejbližší terapeuticky porovnatelný přípravek

obsahující stejnou léčivou látku v téže lékové formě, ve stejné síle a velikosti balení a jeho cenu v ČR. Jelikož přípravek splňující kritéria nebyl v ČR nalezen.“

K tomu Ústav uvádí, že při stanovení maximální ceny dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění nejprve zjišťuje nejbližší terapeuticky porovnatelný přípravek obsahující stejnou léčivou látku v téže lékové formě, ve stejné síle a velikosti balení a jeho cenu v ČR. Přípravek DETRALEX neobsahuje stejnou léčivou látku jako přípravek OSMIGEN (složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je dle Ústavu obdobné, ale nikoliv zcela shodné), tudíž jej nelze vybrat jako rozhodný pro stanovení maximální ceny.

Dále VZP uvádí, že je v rozporu s rozhodovací a procesní praxí Ústavu, stejně jako v rozporu s veřejným zájmem, jak je popsán v ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, navrhopat a stanovit úhradu vyšší než v zásadě terapeuticky zaměnitelné intervenci. Ustanovení § 39b odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění uvádí veřejný zájem mezi základními kritérii, ke kterým je nutno přihlížet v rámci všech správních řízení o stanovení/změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění. V souladu s výše uvedeným Ústav postupoval také ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS127785/2015, kde uvádí mimo jiné, že předmětný přípravek není jedinou dostupnou alternativou lege artis terapie, i s ohledem na doložené příznivé výsledky výrazně méně nákladné dostupné trvale hrazené terapie, a tedy takové stanovení úhrady by vedlo především k neúměrným výdajům prostředků zdravotního pojištění. V případě, kdy existuje trvale hrazená méně nákladná alternativa léčby pro stejnou cílovou skupinu pacientů, je dle názoru VZP nepřijatelné, aby Ústav stanovil maximální cenu a výši a podmínky úhrady přípravku vyšší, neboť takový přípravek pak nemůže naplňovat podmínku účelnosti terapeutické intervence a nákladové efektivity. Při stanovení trvalé úhrady přípravku OSMIGEN by tedy došlo v návaznosti na posouzení dopadu na rozpočet v revizním řízení SUKLS53967/2014 k navýšení nákladů cca o 38 mil. Kč oproti situaci, kdy je terapeutická alternativa hrazena do výše stanovené úhrady v souladu s ustanovením § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění dle návrhu držitele registrace.

Jak již Ústav uvedl výše v rámci vypořádání námitek Svazu zdravotních pojišťoven, v probíhajícím řízení není posouzení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet vyžadováno a proto je námitka VZP nedůvodná. Řízení, kdy je úhrada stanovena fixem, rozhodně nelze srovnávat s řízením IMBRUVICA, sp. zn. SUKLS127785/2015, na které poukazuje VZP, neboť v případě LP IMBRUVICA se jedná o stanovení první dočasné úhrady přípravku ve statutu VILP.

Dále VZP uvádí, že mikronizovaný diosmin je pouze podpůrná a doplňková léčba, v případě přípravku OSMIGEN navíc i registrovaná pro volný prodej bez lékařského předpisu. VZP tak nevidí překážku pro zamítnutí žádosti a uvolnění přípravku OSMIGEN k volnému prodeji také s ohledem na to, že žadatel VZP neoslovil a tedy ani nemohl být poskytnut souhlas či nesouhlas se stanovením úhrady takovému léčivému přípravku.

K tomu Ústav uvádí, že za léčivé přípravky podpůrné a doplňkové, které se v souladu s ustanovením § 15 odst. 6 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění nehradí ze zdravotního pojištění, považuje léčivé přípravky obsahující léčivé látky uvedené v příloze vyhlášky č. 385/2007 Sb., o stanovení seznamu

léčivých látek určených k podpůrné nebo doplňkové léčbě, ve znění pozdějších předpisů. V tomto seznamu není léčivá látka diosmin uvedena, a proto Ústav léčivý přípravek OSMIGEN nevyhodnotil jako přípravek podpůrný a doplňkový. Ústav opakuje, že výdej přípravků, které jsou předmětem probíhajícího řízení (kódy SÚKL 0208563 a 0208789) je vázán na lékařský předpis. Změna režimu výdeje přípravku OSMIGEN není předmětem probíhajícího řízení.

Na základě výše uvedených skutečností VZP žádá, aby správní orgán zohlednil její vyjádření a přehodnotil postup stanovení úhrady pro přípravek OSMIGEN. Rozhodnutí, které by bylo vydáno na základě předmětné hodnotící zprávy, bez zohlednění VZP uvedených skutečností by bylo vzhledem k zjevnému rozporu s platnou legislativou nutné označit za nezákonné a nepřezkoumatelné.

K tomu Ústav uvádí, že s pohledem na výše uvedené považuje svůj postup v probíhajícím řízení za správný a v souladu s platnou legislativou.

Dne **16. 6. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl155671/2017 podání žadatele, ve kterém se vyjadřuje k podání společnosti Servier ze dne 14. 6. 2017 a k podání VZP ze dne 15. 6. 2017. Závěrem žadatel uvádí, že nejzazší možný termín k vydání rozhodnutí ve věci tak, aby nedocházelo k dalším nedůvodným průtahům po vydání kladné hodnotící zprávy, je 23. 6. 2017 tak, aby mohlo být rozhodnutí bez jakýchkoliv dalších průtahů vykonatelné od 1. 8. 2017.

K tomu Ústav uvádí, že vzal vyjádření žadatele na vědomí.

Dne **16. 6. 2017** Ústav obdržel pod č. j. sukl156351/2017 stanovisko ČAS a České kardiologické společnosti ČLS JEP. Stejně jako v předchozím stanovisku ČAS odborné společnosti nepovažují klinickou účinnost monokomponentního diosminu (přípravek OSMIGEN) za srovnatelnou či zaměnitelnou s dvojkomponentní mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakcí (MPFF) obsahující diosmin/hisperidin (v přípravku DETRALEX). Dále odborné společnosti nenachází doklady o klinické účinnosti monokomponentního diosminu. Odborné společnosti odkazují na práci Benavente-García O, Castillo J: Update on Uses and Properties of Citrus Flavonoids: New Findings in Anticancer, Cardiovascular, and Anti-inflammatory Activity, J. Agric. Food Chem., 2008, 56 (15), pp 6185–6205, dle které mají jednotlivé komponenty flavonoidní frakce odlišný protizánětlivý i antitrombotický účinek a na meta-analýzu Allaert, 2012, kde byly doloženy rozdíly v závislosti na složení. S ohledem na výše uvedené skutečnosti nesouhlasí odborné společnosti se zaregistrováním léčivého přípravku OSMIGEN a se stanovením výše a podmínek úhrady na základě „přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných a s obdobnou klinickou účinností“. Tento předpoklad nebyl splněn – přípravek OSMIGEN nemá stejné složení jako přípravek DETRALEX a nemá žádné validní důkazy o účinnosti nejen v referenční indikaci, ale ani v indikacích jiných. Závěrem odborné společnosti shrnují, že monokomponentní mikronizovaný diosmin je venoaktivní látka, která je odlišná a nezaměnitelná s MPFF obsažené v léčivém přípravku DETRALEX, obdobně jako jsou odlišné a nezaměnitelné jiné venoaktivní látky. Odlišná klinická účinnost samotného diosminu a MPFF byla dostatečně doložena v klinických studiích a meta-analýze, tuto skutečnost dobře reflektují platná doporučení.

Ústav odkazuje na svoje vypořádání stanoviska ČAS viz výše. K práci Benavente-García O. et al., 2008 Ústav uvádí, že má k dispozici pouze abstrakt (veřejně dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593176>), kde je mj. uvedeno: „The most abundant Citrus flavonoids are flavanones, such as hesperidin, naringin, or neohesperidin. However, generally, the flavones, such as diosmin, apigenin, or luteolin, exhibit higher biological activity, even though they occur in much lower concentrations. Diosmin and rutin have a demonstrated activity as a venotonic agent and are present in several pharmaceutical products.“ Z toho vyplývá, že pro účinnost přípravku je zásadní obsah diosminu, který je obsažen jak v přípravku DETRALEX (Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg: **Diosminum 450 mg**, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě), tak v přípravku OSMIGEN (**diosminum micronisatum 500 mg** v jedné tabletě). Práce Benavente-García O. et al., 2008 tak dle Ústavu nemůže sloužit jako důkaz zásadní odlišnosti přípravků OSMIGEN a DETRALEX. K meta-analýze Allaert, 2012 (2) Ústav opakuje, že tato meta-analýza nezahrnovala studie s mikronizovaným diosminem a není proto pro přípravek OSMIGEN relevantní. Ústav shrnuje, že v probíhajícím řízení neshromáždil takové důkazy, které by relevantně prokazovaly, že složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je natolik odlišné, aby klinicky významně ovlivnilo účinnost a/nebo bezpečnost. Ústav má proto zato, že důkazy o účinnosti/bezpečnosti přípravku DETRALEX lze tedy vztáhnout na přípravek OSMIGEN a lze mu stanovit úhradu tzv. fixem dle přípravku DETRALEX.

Dne **27. 6. 2017** Ministerstvo zdravotnictví ČR vyvěsilo na své úřední desce Vyrozumění o usnesení o zastavení řízení č. j. MZDR24775/2017-6/FAR a č. j. MZDR24775/2017-8/FAR, kterými vyrozumělo, že na základě zpětvzetí odvolání žadatele ze dne 2. 6. 2017 vydalo usnesení o zastavení správního řízení pod č. j. MZDR24775/2017-5/FAR a č. j. MZDR24775/2017-7/FAR, kterými bylo odvolací řízení ukončeno. Usnesení Ústavu ze dne 3. 5. 2017, č. j. sukl118264/2017 a usnesení Ústavu ze dne 24. 4. 2017, č. j. sukl111400/2017 tak nabyly právní moci dne 3. 6. 2017. Vzhledem k této skutečnosti tak Ústav přikročil k vydání rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

- 1) Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [Online]. Česká republika: SÚKL, 2017, Dostupné z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
- 2) ALLAERT, F.-A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int. Angiol.* 2012; 310-315.
- 3) AMATO, C. Advantage of a Micronized Flavonoidic Fraction (Daflon 500 mg) in Comparison with a Nonmicronized Diosmin. *Angiology.* 1994; 45: 531-535.
- 4) COSPITE, M. et al. Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE in venous insufficiency. Advantages of the new micronized form. *Int. Angiol.* 1989; 8: 61-65.
- 5) Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. *Int. Angiol.* 2014; 33(2): 126-139.
- 6) Český lékopis 2009 – Doplněk 2016.
- 7) KARETOVÁ, D. et al. *Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře – chronické žilní onemocnění.* [Online]. Novelizace 2016 [Cit. 2017-05-05]. Dostupné z WWW: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-CHZO.pdf>.

- 8) Rozhodnutí v hloubkové revizi skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem kombinace léčivých látek diosmin, hesperidin, vedené pod sp. zn. SUKLS53967/2014, kde rozhodnutí nabylo právní moci dne 13. 11. 2015.
- 9) ATC/DDD Index 2017. *Www.whocc.no* [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- 10) BROULÍKOVÁ, A. et al. Diosminum, hesperidinum. *Remedia*. [Online]. 2005; 15(3): 227-234 [Cit. 2017-05-15]. Dostupné z WWW: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Diosminum-hesperidinum/6-l-ay.magarticle.aspx>.
- 11) SPANAKIS, M. et al. Simultaneous determination of the flavonoid aglycones diosmetin and hesperetin in human plasma and urine by a validated GC/MS method: in vivo metabolic reduction of diosmetin to hesperetin. *Biomed. Chromatogr.* 2009; 23: 124-131.
- 12) Podklady pro stanovení maximální ceny, založené do spisu dne 31. 5. 2017 pod č. j. sukl141122/2017.

Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:

Indikace, pro které je navrhována úhrada

- Návrh žadatele:

Krátkodobá léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu. Přípravek je určen k léčbě dospělých.

- Stanovisko Ústavu:

Text SPC v části 4.1 Terapeutické indikace zcela odpovídá navrženým indikacím léčivého přípravku OSMIGEN.

Posouzení terapeutické zaměnitelnosti

Léčivý přípravek OSMIGEN obsahuje léčivou látku diosminum micronisatum, ATC C05CA03 (1). Léčivá látka diosmin (ATC C05CA03) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Dle Českého lékopisu 2009 – Doplněk 2016 může diosmin obsahovat hesperidin (nejvýše 4,0 %), isorhoifolin a linarin (nejvýše 3,0 % každého), diosmetin (nejvýše 2,0 %), 6-joddiosmin (nejvýše 0,6 %) a acetoisovanilon (nejvýše 0,5 %) (6).

Léčivý přípravek OSMIGEN má následující terapeutické indikace dle SPC (1):

Krátkodobá léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických:

- pocit tíhy,
- bolest,
- noční křeče,
- edém,

- trofické změny, včetně bércevého vředu.

Přípravek je určen k léčbě dospělých (1).

Chronické žilní onemocnění (CHŽO nebo CVD – Chronic Venous Disease) je jakékoliv morfologické nebo funkční chronické postižení žilního systému, které se manifestuje symptomy a/nebo nálezy, které vyžadují lékařské vyšetření a případnou zdravotní péči. Základní formou onemocnění žil dolních končetin jsou varixy a vředy žilní etiologie. **Chronická žilní insuficience** (CVI – Chronic Venous Insufficiency) se užívá pro označení pokročilé poruchy žilní funkce chronického charakteru, která má objektivní známky a subjektivní příznaky. Jde o potenciálně invalidizující stav (zejména při vzniku ulcerace). Typicky vzniká následkem rozsáhlé varikozity nebo se vyvíjí po hluboké žilní trombóze (potrombotický stav), vzácně je její příčinou žilní anomálie. Symptomy onemocnění jsou pestré a nekorelují často s rozsahem objektivního nálezu. Dominuje bolest (spíše jde o tlak či pocit tíhy v končetině) a pocit otoku či napětí měnlivé intensity v závislosti na denní fázi. Dále může být přítomno svědění nebo pálení kůže, parestázie, noční křeče, pocit neklidných nohou. U subjektivních obtíží je typická jejich variabilita v závislosti na denní aktivitě, poloze, činnosti, teplotě, fázi menstruačního cyklu. Obtíže provázející žilní vřed jsou výrazné a dominuje palčivá bolest v místě rány. Z objektivních projevů jsou hlavními viditelné rozšířené podkožní vény až varikozita, edém a kožní změny. Edémy typicky narůstají během dne a zmenšují se v horizontální poloze. Žilní ulkus je typicky lokalizován na mediální straně bérce nad kotníkem. Přístup k onemocnění záleží na stadiu choroby, její příčině a potížích nemocného. Smyslem léčby je prevence vzniku a fixace žilní hypertenze (případně alespoň její stabilizace). Základem terapie jsou metody konzervativní (režimová opatření, kompresivní léčba a farmakoterapie). U pokročilých stadií by měl být indikován radikální postup (eliminace varixů a refluxu). Léčba žilní nemoci je často celoživotní. Kauzální léčbou je odstranění některých refluxů v oblasti žilních chlopní či obstrukce v žilním systému. Řešení refluxu je možno docílit v dlouhodobé perspektivě pouze chirurgicky – endovaskulárními technikami, skleroterapií nebo klasickými chirurgickými metodami. Žádný z těchto výkonů nemůže zcela eliminovat možnost recidivy. Ve všech fázích nemoci lze předpokládat změny v mikrocirkulaci a zde se uplatňuje paliativně především farmakoterapie. Venofarmaka jsou indikována nemocným s potížemi a/nebo při výrazných kožních projevech a otocích (7).

Jediným venofarmakem aktuálně hrazeným z prostředků veřejného zdravotního pojištění je léčivý přípravek DETRALEX (8). Přípravek DETRALEX obsahuje dle platného SPC Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg: Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě (1). ATC přípravku DETRALEX je C05CA53 – diosmin, kombinace.

Vzhledem k obdobnému složení léčivých přípravků OSMIGEN a DETRALEX, a to z pohledu léčivých látek (blízce příbuzné flavonoidy), technologické úpravy (mikronizace u obou přípravků) i lékové formy (potahovaná tableta u obou přípravků) Ústav považuje předmětný přípravek OSMIGEN v jeho registrovaných indikacích (krátkodobá léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu u dospělých) za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s přípravkem DETRALEX, který je v uvedených indikacích rovněž registrován a má stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Komplexní hodnocení přípravku DETRALEX bylo provedeno v poslední hloubkové revizi, vedené pod sp. zn. SUKLS53967/2014. Přípravku byla přiznána úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění v souladu s ustanovením § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť se jedná o přípravek, který není indikován k příčinné léčbě onemocnění a jeho terapeutická účinnost je nízká (8).

Ústav v probíhajícím řízení neshromáždil takové důkazy, které by relevantně prokazovaly, že složení přípravků OSMIGEN a DETRALEX je natolik odlišné, aby klinicky významně ovlivnilo účinnost a/nebo bezpečnost. Ústav má proto zato, že důkazy o účinnosti/bezpečnosti přípravku DETRALEX lze tedy vztáhnout na přípravek OSMIGEN.

Z výše uvedeného vyplývá, že léčivé přípravky OSMIGEN a DETRALEX jsou z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického použití v zásadě terapeuticky zaměnitelné v indikacích, pro které je stanovena úhrada. Ústav proto vyhodnotil tyto léčivé přípravky jako skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných, která není uvedena mezi referenčními skupinami ve vyhlášce č. 384/2007 Sb.

Referenční indikací je vzhledem k výše uvedenému symptomatická léčba chronické žilní insuficience.

Zařazení do referenční skupiny

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek není zařazený do referenční skupiny.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaných léčivých přípravků v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem diosminu (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53), s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedené přípravky do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Posouzení inovativnosti

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek není vysoce inovativní.

- Stanovisko Ústavu:

Za vysoce inovativní přípravky jsou považovány dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem, nebo představuje zásadní zlepšení léčby.

Za vysoce inovativní léčivé přípravky se dále dle ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. považují léčivé přípravky vymezené následujícím způsobem:

Dle písm. a) se jedná o léčivé přípravky, u kterých je ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 % / které jako

jediné snižují podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 % / které jako jediné snižují závažné lékové interakce alespoň o 40 % / u kterých dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo které snižují rozvoj závažných komplikací o více než 40 %.

Dle písm. b) uvedené odstavce se jedná o léčivé přípravky, které mají při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle ustanovení § 27 odst. 2 obdobně.

A dle písm. c) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně jejich přínos pro léčbu, jestliže: přípravky nemají alternativu / přípravky lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti / přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo / přípravky jsou klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)

- Návrh žadatele:

Žadatel navrhuje stanovit ODTD pro léčivou látku diosmin ve výši 1000,0000 mg.

- Stanovisko Ústavu:

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (9)	Doporučené dávkování dle SPC (1)
diosmin	C05CA03	1000,0000	2x denně	není stanovena	1000 mg denně v 1-2 dílčích dávkách
diosmin, hesperidin	C05CA53	1000,0000	2x denně	není stanovena	1000 mg denně v 1-2 dílčích dávkách

ODTD léčivé látky diosmin byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v platném SPC předmětného přípravku OSMIGEN. ODTD byla stanovena v referenční indikaci symptomatická léčba chronické žilní insuficience.

Denní definovaná dávka (DDD) pro diosmin nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena (9).

Dle SPC (1) předmětného přípravku OSMIGEN se podávají dvě tablety (1 tableta = 500 mg diosminu) denně v jedné nebo dvou dílčích dávkách.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD diosminu ve výši 1000,0000 mg, frekvence dávkování 2x denně.

Ústav pro úplnost uvádí, že v předchozí hloubkové revizi, sp. zn. SUKLS53967/2014 byla ODTD léčivého přípravku DETRALEX (kombinace léčivých látek diosmin, hesperidin) stanovena ve výši 1000,000 mg, frekvence dávkování 2x denně.

Zařazení léčivé látky do skupin podle přílohy 2

Léčivé látky diosmin (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin, hesperidin (C05CA53) nejsou zařazeny do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že uvedené léčivé látky svým složením, lékovou formou a klinickým použitím neodpovídají žádné skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, Ústav je do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění nezařazuje.

Základní úhrada

- Návrh žadatele:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu	Výše JUHR za balení
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60	158,18 Kč
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120	316,36 Kč

- Stanovisko Ústavu:

Ústav stanovil základní úhradu v souladu s ustanovením § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v rámci hloubkové revize systému úhrad. Pro stanovení základní úhrady použil Ústav výši základní úhrady stanovenou pravomocně v rámci hloubkové revize systému úhrad.

Základní úhrada byla pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem kombinace diosminu a hesperidinu stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS53967/2014. Rozhodnutí v tomto správním řízení nabylo právní moci dne 13. 11. 2015 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků stanovena takto:

Základní úhrada: 5,2726 Kč za ODTD

Podrobný postup stanovení základní úhrady je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisu.

Základní úhrada léčivé látky diosmin pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanoveními § 18, § 19 a § 20 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada jádrová za jednotku lékové formy – diosmin (ODTD 1000,0000 mg)

Frekvence dávkování: 2x denně

Interval: od 250 mg do 1000 mg

1000 mg (ODTD) 5,2726 Kč

500 mg (výchozí pro ODTD) 2,6363 Kč (5,2726 Kč/1000*500)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Úhrada za balení posuzovaných přípravků byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku OSMIGEN 500 MG 500MG TBL FLM 60, kód SÚKL 0208563 je stejná jako návrh žadatele (158,18 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku OSMIGEN 500 MG 500MG TBL FLM 120, kód SÚKL 0208789 je stejná jako návrh žadatele (316,36 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Informativní přepočít na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv:

Kód SÚKL	Název LP	Doplňk názvu	Výše úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad (Kč)
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60	237,95
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120	475,90

Informativní přepočít úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Úprava úhrady oproti základní úhradě

- Návrh žadatele:

Žadatel úpravu úhrady oproti základní úhradě nepožadoval.

- Stanovisko Ústavu:

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb., nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele:

Žadatel nepožaduje stanovení další zvýšené úhrady.

- Stanovisko Ústavu:

Na základě hodnocení posuzovaného přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. O stanovení další zvýšené úhrady nebylo žádáno.

Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

- Stanovisko žadatele:

Žadatel nepředložil analýzu nákladové efektivity a analýzu dopadu na rozpočet.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav uvádí, že situace, kdy Ústav hodnotí nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet při stanovení výše a podmínek úhrady jasně vymezuje ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Dle ustanovení § 15 odst. 8 věty třetí zákona o veřejném zdravotním pojištění se hodnocení nákladové efektivity vyžaduje u léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, které nejsou zařazeny do referenční skupiny podle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nebo u kterých je navrhováno preskripční nebo indikační omezení odlišně od v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, anebo u kterých je požadováno stanovení další zvýšené úhrady podle ustanovení § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění, popřípadě u kterých je požadováno zvýšení úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely oproti základní úhradě. Dle ustanovení § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění se při stanovení výše a podmínek úhrady u léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely posuzují účastníkem řízení předložené hodnocení nákladové efektivity a dopadu na finanční prostředky zdravotního pojištění způsobeného užíváním léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely, s vyjádřením nákladů na 1 pacienta a odhadovaný počet pacientů léčených za rok, a to v případech stanovení nebo změny výše a podmínek úhrady nebo hloubkové nebo zkrácené revize u léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, u kterých je požadováno rozšíření podmínek úhrady vedoucí ke zvýšení počtu léčených pacientů, zvýšení úhrady oproti základní úhradě nebo 1 další zvýšená úhrada oproti stávajícímu stavu nebo oproti ostatním léčivým přípravkům nebo potravinám pro zvláštní lékařské účely v referenční skupině.

Ústav uvádí, že stanovil úhradu posuzovanému léčivému přípravku OSMIGEN postupem podle ustanovení § 39c odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dle druhé hloubkové revize skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem kombinace léčivých látek diosmin, hesperidin, vedené pod sp. zn. SUKLS53967/2014. Ústav tedy nestanovil posuzovanému přípravku vyšší úhradu (v rámci úhrady za ODTD), ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro v zásadě terapeuticky zaměnitelné léčivé přípravky, které jsou v současné době hrazené ze zdravotního pojištění (např. přípravek DETRALEX). **Ústav má proto za to, že posouzení nákladové efektivity zde není s odkazem na ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění vyžadováno.**

Totéž platí pro hodnocení dopadu na rozpočet, neboť jak již Ústav uvedl výše, úhrada je stanovena dle druhé hloubkové revize skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem kombinace léčivých látek diosmin, hesperidin, vedené pod sp. zn.

SUKLS53967/2014, a nedochází ani k rozšíření podmínek úhrady oproti podmínkám úhrady v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. **Ve srovnání s dalšími léčivými přípravky, které jsou již hrazeny ze zdravotního pojištění (přípravky DETRALEX), lze předpokládat, že vstup přípravků OSMIGEN může vést k navýšení dopadu na rozpočet.** Důvodem je skutečnost, že v hloubkové revizi sp. zn. SUKLS53967/2014 byla úhrada za balení přípravků DETRALEX stanovena v souladu s ustanovením § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění dle návrhu držitele rozhodnutí o registraci, který byl nižší než výše úhrady vypočtená Ústavem. Stávající výše jádrové úhrady přípravků DETRALEX, stanovená v hloubkové revizi sp. zn. SUKLS53967/2014 tak činí pro 60tbl balení 46,94 Kč a pro 120tbl balení 93,88 Kč, zatímco přípravkům OSMIGEN je stanovena jádrová úhrada pro 60tbl balení ve výši 158,18 Kč a pro 120tbl balení ve výši 316,36 Kč.

Podmínky úhrady

- **Návrh žadatele:**

P: Diosmin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci:

- 1) symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze). V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.
- 2) hojení bércových venózních vředů. V případě, že po 6 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

Dne 27. 4. 2017 obdržel Ústav žádost o změnu obsahu podání, ve které žadatel změnil navrhované podmínky úhrady takto:

P: Diosmin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci: symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze) a hojení bércových venózních vředů. V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

- **Stanovisko Ústavu:**

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady předmětných léčivých přípravků v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti léčivých přípravků vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto jim Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

P: Diosmin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci: symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze) a hojení bércových venózních vředů. V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

Odůvodnění:

Ústav při návrhu podmínek úhrady vyšel z aktuální platných podmínek úhrady přípravku DETRALEX, který považuje za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s předmětným přípravkem OSMIGEN.

Přípravek DETRALEX nemá stanoveno preskripční omezení. Indikační omezení je stanoveno ve znění:

P: Diosmin/hesperidin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci:

1) symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze). V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

2) hojení bérceových venózních vředů. V případě, že po 6 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

Přípravek OSMIGEN je registrován k léčbě příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin vč. bérceového vředu. Vzhledem k tomu, že maximální doba podávání dle SPC činí 2-3 měsíce, Ústav tuto skutečnost zohlednil a oproti indikačnímu omezení DETRALEXU změnil v indikačním omezení OSMIGENU interval přehodnocení léčby u bérceového vředu z 6 měsíců na 2-3 měsíce. Indikační omezení tak odpovídá registrovaným indikacím i dávkování a způsobu podání předmětného přípravku.

K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti ustanovení § 39a odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil léčivému přípravku**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

maximální cenu ve výši 263,00 Kč.

Při stanovení maximální ceny Ústav nejprve zjišťoval v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění ceny posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše. Jelikož Ústav nezjistil dostatečné množství cenových referencí posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše, zjišťoval Ústav v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, zda posuzovaný přípravek nemá cenu výrobce obsaženou v písemném ujednání uzavřeném ve veřejném zájmu podle ustanovení § 17 odst. 2 uvedeného zákona. Ústav takovou cenu nezjistil. Maximální cena tedy byla následně vypočtena v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. c) tohoto zákona na základě ceny nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku.

Ústav nejprve zjišťoval nejbližší terapeuticky porovnatelný přípravek obsahující stejnou léčivou látku v téže lékové formě, ve stejné síle a velikosti balení a jeho cenu v ČR.

Jelikož přípravek splňující kritéria nebyl v ČR nalezen, vypočetl Ústav maximální cenu posuzovaného přípravku na základě ceny nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku (jedná se o přípravek LEGILAIT) zjištěné v Litvě, jelikož jde o nejnižší cenu v zemích referenčního koše.

V Litvě (EUR) byla nalezena cena výrobce.

Přehled přepočtů zahraničních cen na ceny výrobce a informační zdroje jsou součástí spisové dokumentace tohoto správního řízení.

Ceny výrobce v zahraniční měně byly přepočteny na Kč v souladu s ustanovením § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející kalendářnímu čtvrtletí, ve kterém bylo správní řízení zahájeno, tedy za období 2. čtvrtletí 2016.

Ceny výrobce v Kč byly přepočítány na cenu za jednotku lékové formy. Následně byla vybrána nejnížší cena za jednotku lékové formy. Tato cena byla vynásobena počtem jednotek lékové formy posuzovaného přípravku a je výslednou maximální cenou.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	návrh žadatele
0208563	OSMIGEN 500 MG 500MG TBL FLM 60	297,43 Kč	263,00 Kč

Nejbližším terapeuticky porovnatelným přípravkem je přípravek:

Název LP	Cena
LEGILAIT 60X500MG	297,43 Kč

přítomný v Litvě.

Ústavem stanovená výše maximální ceny léčivého přípravku OSMIGEN 500 MG 500MG TBL FLM 60, kód SÚKL 0208563 je vyšší než návrh žadatele (263,00 Kč) a pro výši maximální ceny tohoto přípravku je dle ustanovení § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění rozhodný návrh žadatele.

K totožnosti léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60
0159288	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

uvádí Ústav následující:

Jestliže změny v registraci výše uvedených léčivých přípravků nastaly do 1. 12. 2011, považuje Ústav uvedené léčivé přípravky v souladu s rozhodovací činností Ministerstva zdravotnictví pro rozhodování dle zákona o veřejném zdravotním pojištění za totožné, neboť jde o přípravky se stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku. Tento princip je vyjádřen ve výsledcích rozhodovací činnosti Ministerstva zdravotnictví ČR jako odvolacího orgánu (např. v rozhodnutí č. j. MZDR39955/2008, sp. zn. SUKLS40298/2008).

V případě, že změna rozhodnutí o registraci nebo převod registrace léčivého přípravku nabyly právní moci po 1. 12. 2011, nemá dle ustanovení § 39b odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění taková změna nebo převod vliv na stanovenou maximální cenu nebo výši a podmínky úhrady registrovaného léčivého přípravku, pokud se změnou registrace nebo převodem registrace nedošlo i ke změně, která může mít přímý vliv na maximální cenu nebo výši nebo podmínky úhrady.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku.

K výroku 2.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění zařadil **léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky diosmin (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53).

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky diosmin (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53) zařadil.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 158,18 Kč.**

Jak je uvedeno v části „základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa. Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (158,18 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. b) a písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a

ustanovením § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

P: Diosmin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci: symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze) a hojení bércových venózních vředů. V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku úhradu s podmínkami úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

K totožnosti léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208563	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60
0159288	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 60

uvádí Ústav následující:

Jestliže změny v registraci výše uvedených léčivých přípravků nastaly do 1. 12. 2011, považuje Ústav uvedené léčivé přípravky v souladu s rozhodovací činností Ministerstva zdravotnictví pro rozhodování dle zákona o veřejném zdravotním pojištění za totožné, neboť jde o přípravky se stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku. Tento princip je vyjádřen ve výsledcích rozhodovací činnosti Ministerstva zdravotnictví ČR jako odvolacího orgánu (např. v rozhodnutí č. j. MZDR39955/2008, sp. zn. SÚKLS40298/2008).

V případě, že změna rozhodnutí o registraci nebo převod registrace léčivého přípravku nabyly právní moci po 1. 12. 2011, nemá dle ustanovení § 39b odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění taková změna nebo převod vliv na stanovenou maximální cenu nebo výši a podmínky úhrady registrovaného léčivého přípravku, pokud se změnou registrace nebo převodem registrace nedošlo i ke změně, která může mít přímý vliv na maximální cenu nebo výši nebo podmínky úhrady.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku.

K výroku 3.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti ustanovení § 39a odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil léčivému přípravku**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120

maximální cenu ve výši 527,00 Kč.

Při stanovení maximální ceny Ústav nejprve zjišťoval v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění ceny posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše. Jelikož Ústav nezjistil dostatečné množství cenových referencí posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše, zjišťoval Ústav v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, zda posuzovaný přípravek nemá cenu výrobce obsaženou v písemném ujednání uzavřeném ve veřejném zájmu podle ustanovení § 17 odst. 2 uvedeného zákona. Ústav takovou cenu nezjistil. Maximální cena tedy byla následně vypočtena v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. c) tohoto zákona na základě ceny nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku. Ústav nejprve zjišťoval nejbližší terapeuticky porovnatelný přípravek obsahující stejnou léčivou látku v téže lékové formě, ve stejné síle a velikosti balení a jeho cenu v ČR.

Ústav nenalezl přípravek vyhovující daným kritériím ani v ČR, ani v jiné zemi referenčního koše, a proto dále zjišťoval nejbližší terapeuticky porovnatelný přípravek obsahující stejnou léčivou látku v téže lékové formě, ve stejné síle a odlišné velikosti balení.

Jelikož přípravek splňující kritéria nebyl v ČR nalezen, vypočetl Ústav maximální cenu posuzovaného přípravku na základě ceny nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku (jedná se o přípravek LEGILAIT) zjištěné v Litvě, jelikož jde o nejnížší cenu v zemích referenčního koše.

V Litvě (EUR) byla nalezena cena výrobce.

Přehled přepočtů zahraničních cen na ceny výrobce a informační zdroje jsou součástí spisové dokumentace tohoto správního řízení.

Ceny výrobce v zahraniční měně byly přepočteny na Kč v souladu s ustanovením § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející kalendářnímu čtvrtletí, ve kterém bylo správní řízení zahájeno, tedy za období 2. čtvrtletí 2016.

Ceny výrobce v Kč byly přepočítány na cenu za jednotku lékové formy. Následně byla vybrána nejnížší cena za jednotku lékové formy. Tato cena byla vynásobena počtem jednotek lékové formy posuzovaného přípravku a je výslednou maximální cenou. Při přepočtu ceny byla zohledněna odlišná velikost balení.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	návrh žadatele
0208789	OSMIGEN 500 MG 500MG TBL FLM 120	594,86 Kč	527,00 Kč

Nejbližším terapeuticky porovnatelným přípravkem je přípravek:

Název LP	Cena
LEGILAIT	297,43 Kč
60X500MG	

přítomný v Litvě.

Postup přepočtu z ceny terapeuticky porovnatelného léčivého přípravku podrobně:

Cena za balení 60x500MG = 297,43 Kč

Cena za 1 tabletu = 4,95716667 Kč (297,43/60)

Cena za balení 120x500MG = 594,86 Kč (4,95716667*120)

Ústavem stanovená výše maximální ceny léčivého přípravku OSMIGEN 500 MG 500MG TBL FLM 120, kód SÚKL 0208789 je vyšší než návrh žadatele (527,00 Kč) a pro výši maximální ceny tohoto přípravku je dle ustanovení § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění rozhodný návrh žadatele.

K výroku 4.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0208789	OSMIGEN 500 MG	500MG TBL FLM 120

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky diosmin (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53).

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky diosmin (C05CA03) a kombinace léčivých látek diosmin a hesperidin (C05CA53) zařadil.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 316,36 Kč.**

Jak je uvedeno v části „základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa. Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (316,36 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. b) a písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

P: Diosmin je z veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci: symptomatická léčba chronické žilní nemoci s objektivními známkami choroby (viditelné varixy, edémy, kožní změny, event. průkaz refluxu pomocí sonografie jako nepřímého dokladu žilní hypertenze) a hojení bércových venózních vředů. V případě, že po 2 - 3 měsících léčby není dosaženo klinicky významného zlepšení, léčba není dále hrazena.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku úhradu s podmínkami úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

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

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že rozhodnutí resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skuteností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře

a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek

Otisk úředního razítka

Mgr. Dana Vosáhlová
vedoucí oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

v z. Mgr. Tatiana Švorcová v. r.
pověřena na základě čl. 6.1.2. S-001 Aprobačního řádu
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 24. 1. 2018 v části týkající se výroků č. 1 a 3.
Vyhотовeno dne 7.2.2018

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová