STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHA 10

tel. 272 185 111, fax 271 732 377, e-mail: posta@sukl.cz

SUKLS82568/2010

V souladu s ustanovením § 39o zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, se veškeré písemnosti v řízení o stanovení, změně nebo zrušení maximální ceny nebo výše a podmínek úhrady podle ustanovení § 39g až 39l a § 39p tohoto zákona doručují pouze veřejnou vyhláškou, a to způsobem umožňujícím dálkový přístup. Písemnost se podle ustanovení § 25 odst. 2 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, považuje za doručenou patnáctým dnem po vyvěšení na webových stránkách Ústavu.

Vyvěšeno dne: 17.1.2011

PLIVA - Lachema a.s. - v likvidaci,
IČ: 15547515
Karásek 1 , 621 33 Brno

Zastoupena:
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
IČ: 25629646
Radlická 3185/1c , 150 00 Praha 5

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví
IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 21 Praha 4, Česká republika,

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036, Michálkovická 967/108, 710 15 Ostrava, Česká republika,

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 47114975, Drahobejlova 140, 113 59 Praha 1, Česká republika,

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
IČ: 46354182, Husova 212, 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika,

Zdravotní pojišťovna METAL - ALIANCE
IČ: 48703893, Čermákova 1951, 272 01 Kladno, Česká republika,

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304, Kodaňská 1441/46 , 101 00 Praha 10, Česká republika,

Zdravotní pojišťovna MÉDIA
IČ: 28541260, Karlovo náměstí 2097/10 , 120 00 Praha 2, Česká republika,

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
IČ: 47672234, Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, Česká republika

zastoupeny: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.,** nar.28.3.1953, bytem Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 – Klánovice, Česká republika

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 41197518 , Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3, Česká republika,

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv, se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, jako správní orgán příslušný k rozhodnutí podle ustanovení § 15 odst. 7 a § 39i 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“) a příslušný vést správní řízení o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění, v souladu s tímto zákonem 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:

Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ve **společném řízení o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky mitoxantron, tj.**

kód SÚKL	název léčivého přípravku	doplněk názvu
0054033	**REFADOR 2MG/ML**	**INF CNC SOL 1X15ML/30MG**

vedeném podle ustanovení § 39i v návaznosti na § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění s těmito účastníky řízení:

PLIVA - Lachema a.s. - v likvidaci,
IČ: 15547515
Karásek 1 , 621 33 Brno

Zastoupena:
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
IČ: 25629646
Radlická 3185/1c , 150 00 Praha 5

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví
IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 21 Praha 4, Česká republika,

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036, Michálkovická 967/108, 710 15 Ostrava, Česká republika,

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 47114975, Drahobejlova 140, 113 59 Praha 1, Česká republika,

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
IČ: 46354182, Husova 212, 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika,

Zdravotní pojišťovna METAL - ALIANCE
IČ: 48703893, Čermákova 1951, 272 01 Kladno, Česká republika,

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304, Kodaňská 1441/46 , 101 00 Praha 10, Česká republika,

Zdravotní pojišťovna MÉDIA
IČ: 28541260, Karlovo náměstí 2097/10 , 120 00 Praha 2, Česká republika,

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
IČ: 47672234, Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, Česká republika

zastoupeny: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.,** nar.28.3.1953, bytem Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 – Klánovice, Česká republika

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 41197518 , Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3, Česká republika,

I.
Stanovuje v souladu s ustanovením § 39c odst. 4, § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky mitoxantron základní úhradu ve výši 158,9684 Kč za obvyklou denní terapeutickou dávku (dále jen „ODTD“).
Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem ke všem dalším výrokům uvedeným v tomto rozhodnutí, které jsou ve vztahu k tomuto výroku výroky navazujícími.

II.
nezařazuje léčivý přípravek

kód SÚKL	název léčivého přípravku	doplněk názvu
0054033	**REFADOR 2MG/ML**	**INF CNC SOL 1X15ML/30MG**

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů a mění výši úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39i odst. 2 v návaznosti na ustanovení § 39g a 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění **tak, že dosavadní úhradu ze zdravotního pojištění mění** tak, že činí 1 605,74 Kč **a podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku mění** v souladu s ustanovením § 39b odst. 5 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tak, že je stanovuje takto:

A/ONK, HEM

Toto rozhodnutí je v souladu s ustanovením § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vykonatelné od prvního dne měsíce následujícího po měsíci, ve kterém rozhodnutí nabude právní moci.

Toto platí také pro léčivý přípravek REFADOR 2MG/ML, INF CNC SOL 1X15ML/30MG, kód SÚKL 0176105.

Odůvodnění:

Dne 8.5.2010 Ústav z moci úřední v rámci revize systému úhrad ve smyslu ustanovení § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění zahájil správní řízení podle ustanovení § 39i zákona o veřejném zdravotním pojištění **o změně výše a podmínek úhrady** ze zdravotního pojištění léčivých přípravků **v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky mitoxantron.** Správní řízení bylo zahájeno v souladu s ustanovením § 39g odst. 7 zákona o veřejném zdravotním

pojištění podle ustanovení § 144 odst. 2 správního řádu uplynutím lhůty v délce 15 dnů stanovené ve veřejné vyhlášce sp. zn. SUKLS82568/2010 vyvěšené na úřední desce Ústavu dne 23.4.2010, a sejmuté dne 8.5.2010. Správní řízení bylo zahájeno ve věci změny výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění těchto léčivých přípravků:

kód SÚKL	název léčivého přípravku	doplněk názvu
0054033	**REFADOR 2MG/ML**	**INF CNC SOL 1X15ML/30MG**

Zároveň Ústav v souladu s ustanovením § 144 odst. 6 správního řádu doručil všem účastníkům řízení oznámení o zahájení tohoto správního řízení.

Správní řízení bylo vedeno podle ustanovení § 140 správního řádu jako společné pro celou skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do výše uvedené skupiny léčivých přípravků. Podmínky pro vedení společného řízení byly v tomto případě dány, jednotlivá řízení spolu věcně souvisejí, neboť ustanovení § 39c odst. 1 věty čtvrté zákona o veřejném zdravotním pojištění stanoví, že referenční skupiny jsou skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím. Samo toto ustanovení deklaruje, že na léčivé přípravky zařazené do jedné skupiny (ať již tato skupina odpovídá referenční skupině stanovené vyhláškou č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „referenční skupina“), či jde o skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, která ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. uvedena není (dále jen „skupina v zásadě zaměnitelných přípravků“), má být nahlíženo pro potřeby stanovování výší a podmínek úhrad obdobně. Skupině přípravků je ve správním řízení stanovena základní úhrada, která je pro všechny léčivé přípravky zařazené do referenční skupiny či skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků shodná a je základem pro stanovení úhrady konkrétního léčivého přípravku. Stanovení základní úhrady je tak základním stavebním kamenem správních řízení o stanovování a změnách výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do této jedné konkrétní skupiny léčivých přípravků. Společnému řízení dále nebránila povaha věci, ani účel řízení anebo ochrana práv nebo oprávněných zájmů účastníků.

Ústav ve správním řízení po shromáždění veškerých podkladů, shrnul výsledky zjišťování do hodnotící zprávy.

Před zahájením správního řízení byly Ústavu doručeny tyto připomínky odborných společností.

Dne 30.4.2010 Ústav obdržel vyjádření k hodnotící zprávě od České hematologické společnosti, které obsahuje návrh úpravy znění indikačního omezení a ve kterém se společnost zároveň vyjádřila k dávkování mitoxantronu při léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní dle aktuálních medicínských poznatků a klinické praxe. Odborná společnost dále navrhuje uvést v podmínkách úhrady pouze preskripční omezení na HEM, ONK a NEU.

K tomu Ústav uvedl, že si velice cení připomínek k návrhu hodnotící zprávy, které pomáhají upřesnit a aktualizovat zastaralé terapeutické postupy a zohlednil všechny navržené změny. Ústav zvážil úpravu neaktuálních a neodpovídajících klinické praxi současných podmínek úhrady spočívající umožnění preskripce neurology, avšak pro rozšíření podmínek úhrady je nezbytné posoudit možnost navýšení počtu léčených pacientů a případně provést farmakoekonomické hodnocení, které nebylo součástí vyjádření odborné společnosti a ani držitel rozhodnutí o registraci o rozšíření podmínek úhrady nepožádal.

Účastníci řízení v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění byli oprávněni navrhovat důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 30ti dní ode dne zahájení řízení. Ve stanovené lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 7.7.2010 Ústav obdržel souhlasné stanovisko České hematologické společnosti s hodnotící zprávou vydanou dne 3.6.2010.

Dne 11.8.2010 Ústav usnesením vyzval všechny účastníky řízení k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v doložení klinických studií mitoxantronu v neurologické indikaci u pacientů trpících mozkomíšní roztroušenou sklerózou (dále jen „RS“) se sekundárně progresivní nebo progresivní atakovitou formou nebo u pacientů s vysokým stupněm aktivity nemoci k eskalaci léčby, zpravidla se zhoršením stupně disability o 1 bod za 12 měsíců a dále k doložení analýzy nákladové efektivity léčby mitoxantronem, dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění včetně kvalifikovaného odhadu počtu léčených pacientů.

Dne 31.8.2010 Ústav obdržel reakci účastníka řízení společnosti PLIVA - Lachema a.s. - v likvidaci, IČ: 15547515, Karásek 1 , 621 33 Brno, zastoupené Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., IČ: 25629646, Radlická 3185/1c , 150 00 Praha 5 na výzvu k součinnosti ze dne 11.8.2010. Účastník ve vyjádření uvádí, že se ztotožňuje s návrhem ČHS ČLS JEP, ale nedisponuje podklady, které Ústav požaduje a tudíž je nemůže poskytnout. Zároveň se domnívá, že vzhledem k tomu, že se jedná o řízení zahájené z moci úřední, je povinen si podklady obstarat Ústav, jestliže ze zjištěného skutkového stavu vyplývá, že podmínky úhrady mají být rozšířeny tak, jak navrhují odborné společnosti.

K tomu Ústav dodává, že navrhované neurologické indikace představují rozšíření stávajících podmínek úhrady. Ústav je povinen v souladu s § 39b odst.2 zákona o veřejném zdravotním pojištění při stanovení výše a podmínek úhrady brát v úvahu nákladovou efektivitu stanovené úhrady a hodnotit doporučené postupy odborných institucí a odborníků z hlediska nákladové efektivity a dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění. Dále Ústav uvádí, že nákladová efektivita je vyžadována v případě, kdy se jedná o rozšíření stávajících podmínek úhrady dle § 12 odst. 2 vyhlášky č. 92/2008 Sb. Proto Ústav dne 11.8.2010 vyzval všechny účastníky řízení k doložení podkladů pro rozhodnutí včetně analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění v rozšířené indikaci. Dle názoru Ústavu je držitel registračního rozhodnutí povinen dle § 39m odst. 1 písm. b) tyto podklady předložit, neboť jsou způsobilé ovlivnit podmínky úhrady. Vzhledem k tomu, že účastníci řízení nevyhověli dožádání Ústavu ve výše uvedené výzvě, Ústav nestanovil pro tyto neurologické indikace výši a podmínky úhrady.

Dne 2.9.2010 ukončil Ústav shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení sp.zn. SUKLS82568/2010, č.j. sukl171974/2010 ze dne 25.8.2010. Zároveň jim usnesením sp.zn. SUKLS82568/2010, č.j. sukl171974/2010 určil v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 a podle § 39 odst. 1 správního řádu lhůtu v délce 5 dnů od doručení usnesení, aby se mohli seznámit s podklady pro rozhodnutí a vyjádřit se k nim. Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 7.9.2010 Ústav obdržel stanovisko České hematologické společnosti k hodnotící zprávě ze dne 25.8.2010. Odborná společnost vyjádřila souhlasné stanovisko s touto hodnotící zprávou.

Dne 2.9.2010 byla do spisu ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění vedeném pod sp.zn. sukls82568/2010 založena písemnost SDĚLENÍ_O_UKONČENÍ_ZJIŠŤOVÁNÍ_PODKLADŮ_PRO_ROZHODNUTÍ_mitoxantron_ sukls82568/2010, č.j. sukl171974/2010. Písemnost byla elektronicky podepsána vedoucím sekce cenové a úhradové regulace Státního ústavu pro kontrolu léčiv. Technickou závadou bylo způsobeno, že certifikát elektronického podpisu byl neplatný. Vzhledem k tím způsobené neplatnosti elektronického podpisu vydal Ústav dne 10.9.2010 písemnost SDĚLENÍ_O_UKONČENÍ_ZJIŠŤOVÁNÍ_PODKLADŮ_PRO_ROZHODNUTÍ_mitoxantron_ sukls82568/2010 znovu s platným elektronickým podpisem.

Ústav při rozhodování vycházel mimo jiné z následujících podkladů:

SPC přípravku Refador (www.sukl.cz; 2.6.2010)

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

Charakteristika léčivé látky

Léčivá látka mitoxantron (L01DB07) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007, o seznamu referenčních skupin a není zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Mitoxantron patří mezi antracenové deriváty. Působí interkalaci mezi řetězci dvojřetězce DNA, inhibuje topoizomerázu II. Řadí se mezi fázově nespecifická cytostatika.

Mitoxantron tvoří součást chemoterapeutických kombinací používaných v léčbě diseminovaného karcinomu prsu a v léčbě maligních lymfomů Hodgkinova i non-Hodgkinova typu, v léčbě hepatocelulárního karcinomu. Dále lze mitoxantron používat k indukci remise u akutní myeloblastické leukemie a rovněž k indukci remise u blastického zvratu chronické myeloidní leukemie.
Mitoxantron je indikován u pacientů se sekundárně progresivní nebo progresivní atakovitou formou roztroušené sklerózy mozkomíšní nebo u pacientů s vysokým stupněm aktivity nemoci k eskalaci léčby. Zpravidla se zhoršením stupně disability o 1 bod EDSS za 12 měsíců.
Podání mitoxantronu je spojeno s kardiotoxicitou. Kardiotoxicita se může objevit kdykoliv během terapie mitoxantronem a její riziko vzrůstá s kumulací dávky. Městnavé srdeční selhání, někdy končící fatálně, se může objevit jak během terapie, tak i po několika měsících až letech po ukončení léčby.
U pacientů trpících roztroušenou sklerózou nebo nádorovým onemocněním léčených mitoxantronem byla hlášena sekundární akutní myeloidní leukémie.
Mezi nežádoucí účinky terapie mitoxantronem se řadí také útlum kostní dřeně, nejčastěji leukopenie, méně často trombocytopenie nebo anémie. Dále také nevolnost a zvracení, anorexie, průjem, gastrointestinální krvácení, stomatitis, mukositis, alergické reakce, riziko anafylaktického šoku, dyspnoe, slabost, únavnost, horečka, amenorea, nespecifické neurologické příznaky.

Dávkování mitoxantronu *při léčbě karcinomu prsu, lymfomů Hodgkinova i non-Hodgkinova typu, hepatocelulárního karcinomu*: v monoterapii se v úvodním cyklu podává mitoxantron v dávce 12 až 14 mg/m^2 tělesného povrchu za den po 3 následující dny (t.j. 36 až 42 mg / m^2 tělesného povrchu) v 1 léčebném cyklu. Aplikaci uvedené dávky je možno opakovat ve 3 týdenních intervalech. Výši dávky a intervaly mezi jednotlivými dávkami v dalších cyklech je třeba posuzovat na základě stupně a přetrvávání myelosuprese. Při použití mitoxantronu v kombinaci s dalšími cytostatiky se dávka mitoxantronu snižuje na 10 mg/m^2.
Dávkování mitoxantronu *při léčbě leukémie*: doporučená dávka v monoterapii je 10 až 12 mg/m^2 denně po dobu 5 dnů do celkové dávky 50 až 60 mg/m^2. V kombinované léčbě se mitoxantron podává nejčastěji v kombinaci s cytosinarabinosidem, obvykle v dávce 10 až 12 mg/m^2 denně po dobu 3 dnů a 100 mg/m^2 cytosinarabinosidu denně po dobu 7 dnů.
Dávkování mitoxantronu při léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní: doporučená dávka v monoterapii 12mg/m2 každé 4 týdny po dobu 6 měsíců do celkové dávky nepřesahující 120-140mg/m2. V kombinované léčbě se podává nejčastěji v kombinaci s methylprednisolonem 1000mg intravenózně v pomalé infúzi před dávkou mitoxantronu v krátkodobé infúzi každé 4 týdny po dobu do 6 měsíců. Alternativní je podávání doporučené dávky 12mg/m2 krátkodobou intravenózní infuzí (přibližně 15-30 minut) každé 3 měsíce.
REFADOR 2 mg/ml se aplikuje přísně intravenózně formou pomalé nitrožilní infúze v objemu 100 až 150 ml fyziologického roztoku nebo 5% glukózy. Doporučená doba aplikace je 15 až 30 minut. Při paravenózní infiltraci je třeba infúzi okamžitě přerušit vzhledem k možnosti vzniku lokální reakce.

Maximální přípustná kumulativní dávka, která by neměla být překročena, je 160 mg/m^2 mitoxantronu.

Originálním přípravkem skupiny ATC L01DB07 je přípravek Novantron®, který není v ČR obchodován.

Aktuální terapeutické indikace dle SPC přípravků obsahujících uvedenou léčivou látku jsou následující:

Mitoxantron tvoří součást chemoterapeutických kombinací používaných v léčbě diseminovaného karcinomu prsu a v léčbě maligních lymfomů Hodgkinova i non-Hodgkinova typu, v léčbě hepatocelulárního karcinomu. Dále lze mitoxantron používat k indukci remise u akutní myeloblastické leukemie a rovněž k indukci remise u blastického zvratu chronické myeloidní leukemie.

Mitoxantron je dále indikován u mobilních pacientů trpících chronickou progresivní sclerosis multiplex s občasnými záchvaty nebo bez nich. Je určen pacientům v aktivní fázi nemoci, která je definována dvěma záchvaty nebo zhoršením EDSS nejméně o jeden bod během 18 měsíců.

Stávající podmínky úhrady

V současné době jsou stanoveny tyto podmínky úhrady :

Specializace předepisujícího lékaře ONK, HEM
ONK - klinická onkologie, dětská onkologie a hematoonkologie, radiační onkologie
HEM - hematologie a transfúzní lékařství nebo vnitřní lékařství

Vykazovací limit
B: příloha č. 2 vyhlášky č. 63/2007 Sb.: léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, obsahující léčivou látku takto označenou, jsou smluvnímu zdravotnickému zařízení ambulantní a ústavní péče hrazeny ze zdravotního pojištění formou zvlášť účtovaných léčivých přípravků

Stanovení ODTD

Obvyklá denní terapeutická dávka byla stanovena v souladu s § 18 odst.2 vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 92/2008 Sb., o stanovení seznamu zemí referenčního koše, způsobu hodnocení výše, podmínek a formy úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a náležitostech žádosti o stanovení výše úhrady (dále jen „vyhláška č. 92/2008 Sb.“). Definovaná denní dávka nebyla WHO stanovena.

Účinná látka	ATC	DDD dle WHO (mg)	ODTD	Doporučené dávkování dle SPC
mitoxantron	L01DB07	nestanovena	**2,97 mg**	*karcinom prsu, lymfomy Hodgkinova i non-Hodgkinova typu, hepatocelulární karcinom* **12-14 mg/m^2** denně po 3 následující dny

Dávkování mitoxantronu *při léčbě karcinomu prsu, lymfomů Hodgkinova i non-Hodgkinova typu, hepatocelulárního karcinomu*: v monoterapii se v úvodním cyklu podává mitoxantron v dávce 12 až 14 mg/m^2 tělesného povrchu za den po 3 následující dny (t.j. 36 až 42 mg / m^2 tělesného povrchu) v 1

léčebném cyklu. Aplikaci uvedené dávky je možno opakovat ve 3 týdenních intervalech. Výši dávky a intervaly mezi jednotlivými dávkami v dalších cyklech je třeba posuzovat na základě stupně a přetrvávání myelosuprese. Při použití mitoxantronu v kombinaci s dalšími cytostatiky se dávka mitoxantronu snižuje na 10 mg/m^2.
Dávkování mitoxantronu *při léčbě leukémie*: doporučená dávka v monoterapii je 10 až 12 mg/m^2 denně po dobu 5 dnů do celkové dávky 50 až 60 mg/m^2. V kombinované léčbě se mitoxantron podává nejčastěji v kombinaci s cytosinarabinosidem, obvykle v dávce 10 až 12 mg/m^2 denně po dobu 3 dnů a 100 mg/m^2 cytosinarabinosidu denně po dobu 7 dnů.
Dávkování mitoxantronu *při léčbě roztroušené sklerózy mozkomíšní*: doporučená dávka v monoterapii 12mg/m2 každé 4 týdny po dobu 6 měsíců do celkové dávky nepřesahující 120-140mg/m2. V kombinované léčbě se podává nejčastěji v kombinaci s methylprednisolonem 1000mg intravenózně v pomalé infúzi před dávkou mitoxantronu v krátkodobé infúzi každé 4 týdny po dobu do 6 měsíců. Alternativní je podávání doporučené dávky 12mg/m2 krátkodobou intravenózní infuzí (přibližně 15-30 minut) každé 3 měsíce.

REFADOR 2 mg/ml se aplikuje přísně intravenózně formou pomalé nitrožilní infúze v objemu 100 až 150 ml fyziologického roztoku nebo 5% glukózy. Doporučená doba aplikace je 15 až 30 minut. Při paravenózní infiltraci je třeba infúzi okamžitě přerušit vzhledem k možnosti vzniku lokální reakce.

Maximální přípustná kumulativní dávka, která by neměla být překročena, je 160 mg/m^2 mitoxantronu.

Referenčními indikacemi pro stanovení ODTD Ústav zvolil léčbu karcinomu prsu, lymfomů Hodgkinova i non-Hodgkinova typu a hepatocelulárního karcinomu v monoterapii. Pro výpočet jsme uvažovali dávkování 12mg/m^2 denně po 3 následující dny v třítýdenním léčebném cyklu vztažené na ideální tělesný povrch (1,73m^2).

ODTD = 12x3x1,73/21 = 2,9657 mg

Obvyklou denní terapeutickou dávku mitoxantronu stanovujeme na 2,97 mg.

Zařazení léčivé látky do skupin podle přílohy 2

Skupina přílohy 2	ATC	Léčivá látka
173 Antracykliny a jejich deriváty dále neuvedené	L01DB01	doxorubicin
	L01DB03	epirubicin
	L01DB06	idarubicin
	L01DB07	**mitoxantron**
	L01XX32	bortezomib

Odhad dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění - kalkulace odhadu reálné změny výdajů ze zdravotního pojištění

Na základě stanovené výše základní úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem mitoxantronu odhaduje Ústav dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění následovně: navýšení 38 891 Kč ročně. Uvedený odhad lze aplikovat v případě, že by byla výše úhrady stanovená v předmětném správním řízení aplikovaná na všechny hrazené léčivé přípravky. Kalkulace byla zpracována na základě spotřeb přípravků za 1. až 4. čtvrtletí roku 2009 a v porovnání s úhradou platnou k 1.3.2009.

Při zpracování odhadu dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění Ústav vychází z výše úhrad, které nejsou ovlivněny přechodným snížením o 7% (na základě přechodných ustanovení zákona č. 362/2009 Sb. platných od 1.1.2010) a dále také z ostatních ukazatelů (ORC, obchodovaná cena). Důvodem je, že po nabytí právní moci revizního rozhodnutí se od doby vykonatelnosti rozhodnutí ceny přípravků opět navýší na hodnotu před uplatněním Janotova balíčku. Postup Ústavu tak lépe vystihuje stav, který bude platný po revizi. Vzhledem k tomu, že Ústav kalkuluje s úhradami před snížením, je potřeba za výchozí považovat úhrady odpovídající roku 2009, které jsou právě úhradami před snížením. Vzhledem k tomu, že revize úhrad Ústav zahájil v dubnu 2009, je jako srovnávací úhrada před začátkem revize brána úhrada uvedená v Seznamu hrazených přípravků k 1.3.2009. Tento postup Ústav uplatňuje konzistentně na všechna správní řízení a tím je zajištěna vzájemná porovnatelnost výstupů Ústavu.

Ústav při posouzení dopadu změny úhrady na prostředky veřejného zdravotního pojištění zohledňuje situaci, kdy je orientační cena pro konečného spotřebitele (ORC) nižší než úhrada. Pro situaci, kdy je přípravek reálně obchodován za cenu nižší než je jeho úhrada, počítá Ústav při odhadu úspor s tím, že pojišťovna takový přípravek reálně uhradí pouze do výše jeho reálné ceny pro konečného spotřebitele.

K výroku I.

Ústav stanovil pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky mitoxantron základní úhradu ve výši 158,9684 Kč za ODTD v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.
Léčivé přípravky s obsahem mitoxantronu jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s **§ 39c odst. 4** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že přípravky s obsahem předmětné léčivé látky nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky číslo 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška o seznamu referenčních skupin“), stanovil Ústav základní úhradu léčivé látce v těchto přípravcích obsažené.

Při stanovení základní úhrady léčivé látky postupoval Ústav **v souladu s § 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Do cenového srovnání v rámci této léčivé látky byly zařazeny všechny přípravky s obsahem léčivé látky *mitoxantron* dostupné v ČR ve smyslu § 39c odstavce 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění dále upřesněného v § 3 odstavci 1 vyhlášky č. 92/2008 Sb., o stanovení seznamu zemí referenčního koše, způsobu hodnocení výše, podmínek a formy úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a náležitostech žádosti o stanovení výše úhrady (dále jen „vyhláška č. 92/2008 Sb.“), tedy takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v ČR dosáhl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí (4. čtvrtletí 2010) alespoň 3 % denních terapeutických dávek přípravků s obsahem stejné léčivé látky. Údaje o spotřebách přípravků získává Ústav z pravidelného hlášení distributorů podle § 77 odst. 1 písm. f) zákona číslo 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů. Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle definovaných denních dávek (dále jen „DDD“). Vzhledem k tomu, že je přepočet proveden v rámci jedné léčivé látky, je výsledek stejný jako by byl při použití přepočtu přes obvyklé denní terapeutické dávky. Nejsou-li DDD stanoveny nebo jsou-li pro tutéž ATC skupinu stanoveny různé ODTD např. v závislosti na lékové formě, jsou pro posouzení dostupnosti použity ODTD. Do cenového srovnání v rámci České republiky byly dále zařazeny i přípravky s platnou dohodnutou nejvyšší cenou (dále jen „DNC“) nebo cenou přijatou v cenové soutěži bez ohledu na jejich tržní podíl a dále první až třetí generikum k léčivé látce rovněž bez ohledu na tržní podíl. Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přirážky. Takto získané ceny výrobce v národní měně (zaokrouhlené na 2 desetinná místa matematicky) byly přepočítány na CZK průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za

poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení v souladu s §3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. Průměrný kurz je spočítán jako průměr jednotlivých denních kurzů zaokrouhlený na 3 desetinná místa matematicky.

Obvyklá denní terapeutická dávka byla stanovena způsobem popsaným v části „stanovení ODTD".

Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou připadající na obvyklou denní terapeutickou dávku (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek. Referenčním přípravkem je REFADOR 2MG/ML INF CNC SOL 1X15ML/30MG obchodovaný v České republice.

K výrobní ceně tohoto přípravku (Kč) byla napočtena maximální obchodní přirážka platná v ČR dle Cenového předpisu Ministerstva zdravotnictví (2/2009/FAR) ze dne 20.3.2009, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „cenový předpis") a 10 % DPH. Odpočet dle téhož cenového předpisu nebyl uplatněn, jelikož se jedná o zvlášť účtovaný léčivý přípravek. Výsledná cena pro konečného spotřebitele bez odpočtu byla zaokrouhlena na 2 desetinná místa matematicky a je rovna 1605,74 Kč. Základní úhrada vypočtená z nejnižší ceny/ODTD v EU je 158,9684 Kč/ODTD.

Léčivá látka	ODTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena pro konečného spotřebitele *bez odpočtu* (ZULP)	Počet ODTD/balení
mitoxantron	**2,97 mg**	REFADOR	30 mg	1	**1605,74 Kč**	**10,1010**

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***mitoxantron*** (ODTD 2,97 mg)
Frekvence dávkování: 1 x denně
koeficient dle vyhlášky = (aktuální síla/výchozí síla)^{0,415}

2,97 mg	*158,9684 Kč (1605,74 Kč/10,1010)*	*ODTD*
1 mg	53,5247 Kč (1/2,97*158,9684)	
30 mg	1605,74 Kč (53,5274*30)	

Při stanovení úhrady na základě nejnižší ceny za ODTD zjištěné v EU bude zajištěna plná úhrada alespoň jednoho přípravku náležejícího do předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Jedná se o přípravek REFADOR 2MG/ML INF CNC SOL 1X15ML/30MG.

Ústav posoudil možnost navýšení základní úhrady ve veřejném zájmu s ohledem především na zajištění kvality a dostupnosti poskytování přípravků a shledal, že zákonné podmínky pro navýšení úhrady s ohledem na veřejný zájem (§ 13 vyhlášky č. 92/2008 Sb.) nejsou splněny.

Ústav porovnal nejnižší cenu v přepočtu na ODTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé až čtvrté nejnižší ceny téhož léčivého přípravku (referenčního přípravku). Vzhledem k tomu, že Ústav nenalezl aspoň čtyři ceny referenčního přípravku, není možné rozhodnout o výši odchylky dle v §13 odst. 2. Proto Ústav úhradu s ohledem na §13 odst. 2 neupravil.

Při stanovení úhrady na základě nejnižší ceny za ODTD zjištěné v EU je zajištěna plná úhrada alespoň jednoho přípravku náležejícího do předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem dané léčivé látky. Proto Ústav úhradu neupravil s ohledem na §13 odst. 2 ani s ohledem na §13 odst. 1.

Základní úhrada: 158,9684 Kč / ODTD

Základní úhrada vychází z ceny pro konečného spotřebitele přípravku REFADOR 2MG/ML INF CNC SOL 1X15ML/30MG (cena pro konečného spotřebitele bez odpočtu – ZULP – 1605,74 Kč) obchodovaného v České republice.

K ceně výrobce byla napočtena maximální obchodní přirážka platná v ČR dle cenového předpisu (pásmo 5) a 10 % DPH. Odpočet dle téhož cenového předpisu nebyl uplatněn, jelikož se jedná o zvlášť účtovaný léčivý přípravek.

Léčivá látka mitoxantron je zařazena do skupiny číslo 173 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (Antracykliny a jejich deriváty).
Při stanovení úhrady podle výše uvedeného postupu je zajištěn aspoň jeden plně hrazený přípravek náležející do této skupiny. Jedná se o REFADOR 2MG/ML INF CNC SOL 1X15ML/30MG.

Základní úhrada byla stanovena podle § 39c odstavce 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.
Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle § 39c odstavce 2 písm. b) téhož zákona, protože nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.
Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle § 39c odstavce 2 písm. c) téhož zákona, protože nebyla vypsána soutěž o nejnižší cenu přípravku s obsahem léčivé látky mitoxantron.
Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle § 39c odstavce 2 písm. d) téhož zákona, protože nebyla dohodnuta nejvyšší cena léčivého přípravku s obsahem léčivé látky mitoxantron ve veřejném zájmu.

Ústav před rozhodnutím ověřil ceny referenčního přípravku v České republice a konstatuje, že nalezená cena v době vydání hodnotící zprávy dne 2.9.2010 odpovídají stavu ke dni vydání rozhodnutí. Zároveň Ústav před vydáním rozhodnutí ověřil dostupnost referenčního přípravku a zjistil, že za uplynulé ukončené kalendářní čtvrtletí (4. čtvrtletí 2010) bylo distributory sdruženými v Asociaci velkodistributorů léčiv (AVEL) distribuováno 306 kusů balení tohoto přípravku. Vzhledem k tomu, že jde o jediný přípravek v rámci posuzované skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, splňuje zákonnou podmínku dostupnosti.

Vzhledem ke změně referenčního období Ústav před vydáním rozhodnutí ověřil, zda hodnoty vstupních veličin jako jsou spotřeby léčivých přípravků v České republice a z nich vypočtená dostupnost či cenové reference ze zemí Evropské unie nevedou ke změně referenčního přípravku jako takového. Ústav aktualizovaná data, která obsahují ověření ceny referenčního přípravku, založil před vydáním rozhodnutí do spisu dne 17.1.2011 tak, aby bylo patrno, že nedošlo ke změně vstupních veličin rozhodných pro stanovení základní úhrady a ani ke změně postupu stanovení základní úhrady. Ústav dále dodává, že tato skutečnost tak není změnou podkladů, či novým důkazem pro rozhodnutí, ale pouze ověřením vstupních veličin, které nevyžaduje v souladu s rozhodovací zvyklostí Ministerstva zdravotnictví (Rozhodnutí č. j.: MZDR3135/2010) určení nové lhůty k vyjádření k podkladům.

K výroku II.

nezařazuje léčivý přípravek

kód SÚKL	název léčivého přípravku	doplněk názvu
0054033	**REFADOR 2MG/ML**	**INF CNC SOL 1X15ML/30MG**

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.,

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, 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) neodpovídá

žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, tak jak jsou stanoveny vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů, a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Ústav mění výši úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39i odst. 2 v návaznosti na § 39g a 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění **tak, že dosavadní úhradu ze zdravotního pojištění mění** tak, že činí 1 605,74 Kč.

Jak je uvedeno ve výroku I. tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených v odůvodnění tohoto výroku, byla změněna 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, **a podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku mění** v souladu s ustanovením § 39b odst. 5 písm. a) zákona o veřejném zdravotním takto:

A/ONK, HEM

Odůvodnění:
Vzhledem k vyhraněné skupině pacientů s možností léčby mitoxantronem Ústav stanovuje pouze preskripční omezení na odbornost. Tyto podmínky úhrady rovněž odpovídají stávajícím. Ústav zvážil možnost rozšíření podmínek úhrady v indikaci pacientů se sekundárně progresivní nebo progresivní atakovitou formou roztroušené sklerózy mozkomíšní nebo u pacientů s vysokým stupněm aktivity nemoci k eskalaci léčby. Zpravidla se zhoršením stupně disability o 1 bod EDSS za 12 měsíců a protože nedisponuje potřebnými podklady pro rozhodnutí, vyzval dne 11.8.2010 k součinnosti všechny účastníky řízení k doložení potřebných pokladů k rozšíření podmínek úhrady v této neurologické indikaci. Protože žádný z účastníků řízení Ústavem požadované informace nepředložil, Ústav k rozšíření nepřikročil.
Ústav změnil zápis podmínek úhrady tak, aby byl v souladu s vyhláškou č.92/2008 Sb., tato změna je pouhou změnou zápisu a nemá vliv na okruh indikovaných pacientů.

V souladu s rozhodovací činností Ministerstva zdravotnictví Ústav považuje léčivý přípravek REFADOR 2MG/ML, INF CNC SOL 1X15ML/30MG, kód SÚKL 054033 se stavem registrace B a REFADOR 2MG/ML, INF CNC SOL 1X15ML/30MG, kód SÚKL 0176105 se stavem registrace R 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 čj. MZDR39955/2008, sp. zn. SUKLS40298/2008).

P o u č e n í o o d v o l á n í

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu, u Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Otisk úředního razítka

MUDr. Mgr. Jindřich Kotrba v.r.
vedoucí sekce cenové a úhradové regulace
Státního Ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 17.2.2011
Vyhotoveno dne 26.5.2011

Za správnost : Tamara Robesonová