



# STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHA 10

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

---

Držitel rozhodnutí o registraci

**Nycomed GmbH**

DIČ:DE811113447

Byk Gulden Strasse 2, 74868 Konstanz, Spolková republika Německo

Zastoupena

**Nycomed s.r.o.**

DIČ: CZ60469803

Novodvorská 994/138, 149 00 Praha 4, Česká republika

**Česká průmyslová zdravotní pojišťovna**

IČ: 47672234

Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2, 113 59 Praha 3, Česká republika

**Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví**

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 21 Praha, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2, 113 59 Praha 3, Česká republika

**Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna**

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 15 Ostrava, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2, 113 59 Praha 3, Česká republika

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 03 Praha, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2, 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda**

IČ: 46354182

Husova 212, 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2, 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zdravotní pojišťovna METAL - ALIANCE**

IČ: 48703893

Čermákova 1951 , 272 01 Kladno, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky**

IČ: 47114304

Na Míčánkách 2 , 101 00 Praha, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zdravotní pojišťovna MÉDIA**

IČ: 285 41 260

Na Poříčí 1079/3a , 11000 Praha 1, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 41197518

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

**SP. ZN.**

SUKLS112688/2009

**VYŘIZUJE/LINKA**

MUDr. Juraj Slabý

**DATUM**

16.12.2009

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

## ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, jako orgán příslušný k rozhodnutí podle § 15 odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, v souladu s tímto zákonem a s ustanoveními 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“) na základě žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku podané dne 22.6.2009 společností Nycomed GmbH, Byk Gulden Strasse 2, 74868 Konstanz, Spolková republika Německo, zastoupena Nycomed s.r.o., Novodvorská 994/138, 149 00 Praha 4, Česká republika,

po provedeném správním řízení a v souladu s § 15 odst.7 písm. e), § 39b, 39c, § 39g a § 39h 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“) léčivý přípravek:

| Název přípravku | Doplněk názvu        | Kód SUKL |
|-----------------|----------------------|----------|
| CONTROLOC 40 MG | POR TBL ENT 100x40mg | 0119688  |

**zařazuje do referenční skupiny č. 1/3 – léčiva k terapii gastroduodenální vředové choroby a refluxní choroby jícnu, inhibitory protonové pumpy, perorální**

**v souladu s § 39a odst. 2 písm. b), § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku stanovuje maximální cenu ve výši:**

| Název přípravku | Doplněk názvu           | Kód SUKL | Maximální cena (Kč) |
|-----------------|-------------------------|----------|---------------------|
| CONTROLOC 40 MG | POR TBL ENT<br>100x40mg | 0119688  | <b>991,15</b>       |

**v souladu s § 15 odst.7 písm. a), § 39b, § 39c odst. 2 písm. a), § 39c odst. 5, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši:**

| Název přípravku | Doplněk názvu           | Kód SUKL | Výše úhrady (Kč) / balení |
|-----------------|-------------------------|----------|---------------------------|
| CONTROLOC 40 MG | POR TBL ENT<br>100x40mg | 0119688  | <b>596,00</b>             |

**v souladu s § 15 odst.7 písm. b), § 39b odst. 5, písm. a) - e) , § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění mu nestanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění.**

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

**Ústav takto rozhodl ve správním řízení vedeném pod sp.zn. SUKLS112688/2009, s těmito účastníky řízení:**

Držitel rozhodnutí o registraci

**Nycomed GmbH**

DIČ:DE811113447

Byk Gulden Strasse 2, 74868 Konstanz, Spolková republika Německo

Zastoupena

**Nycomed s.r.o.**

DIČ: CZ60469803

Novodvorská 994/138, 149 00 Praha 4, Česká republika

**Česká průmyslová zdravotní pojišťovna**

IČ: 47672234

Jeremenkova 11 , 703 00 Ostrava, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR

nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví**

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1 , 140 21 Praha, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR  
nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna**

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108 , 710 15 Ostrava, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR  
nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4 , 190 03 Praha, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR  
nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda**

IČ: 46354182

Husova 212 , 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR  
nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zdravotní pojišťovna METAL - ALIANCE**

IČ: 48703893

Čermákova 1951 , 272 01 Kladno, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR  
nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky**

IČ: 47114304

Na Míčovské 2 , 101 00 Praha, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR  
nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

**Zdravotní pojišťovna MÉDIA**

IČ: 285 41 260

Na Poříčí 1079/3a , 11000 Praha 1, Česká republika

Zastoupena

**PharmDr. Lubomír Chudoba**

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR  
nám. W. Churchilla 2 , 113 59 Praha 3, Česká republika

### Odůvodnění:

Dne 22.6.2009 byla Ústavu doručena žádost společnosti:  
Nycomed GmbH, Byk Gulden Strasse 2, 74868 Konstanz, Spolková republika Německo  
zastoupené: Nycomed s.r.o., Novodvorská 994/138, 149 00 Praha 4, Česká republika

o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

| Název přípravku | Doplňek názvu        | Kód SUKL |
|-----------------|----------------------|----------|
| CONTROLOC 40 MG | POR TBL ENT 100x40mg | 0119688  |

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. SUKLS112688/2009.

Účastníci řízení mohli v souladu s § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 30dnů od zahájení řízení. Žádný z účastníků řízení této možnosti nevyužil.

V souladu s § 36 odst. 3 zákona č.500/2004 Sb., správního řádu, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) poskytl Ústav účastníkům řízení možnost seznámit se s podklady pro rozhodnutí a usnesením ze dne 24.11.2009 jim pro tento účel stanovil lhůtu v délce 10 dnů od doručení sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí.

Žádný z účastníků řízení této možnosti nevyužil.

Ústav v průběhu správního řízení podanou žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku CONTROLOC 40 MG ze zdravotního pojištění posoudil.

Při rozhodování o předmětném léčivém přípravku Ústav vycházel z těchto podkladů:

1. SPC léčivých přípravků zařazených do referenční skupiny č.1/3, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
2. Frič P., Jirásek V., Gastroduodenální peptický vřed, Doporučené postupy pro praktické lékaře, Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP, 2001, <http://www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r141.rtf>
3. Refluxní choroba jícnu, Standardy České gastroenterologické společnosti, [http://www.cgs-cls.cz/zc/img/Cgs-cls/refluxni\\_choroba\\_jicnu.doc](http://www.cgs-cls.cz/zc/img/Cgs-cls/refluxni_choroba_jicnu.doc)
4. <http://emedicine.medscape.com/article/776460-treatment>
5. Louw J.A., Peptic Ulcer Disease, Journal Article, Current Opinion in Gastroenterology, November 2006
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics methodology; new ATC/DDDs valid from January 2008; [www.whocc.no](http://www.whocc.no)
7. Yacyszyn BR, Thomson ABR, The Clinical Importance of Proton Pump Inhibitor Pharmacokinetics, Review, Digestion 2002;66:67-78
8. Henning B. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. Drug Safety 2006; 29 (9): 769-784
9. Juurlink D. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ Jan28, 2009, 180(7)
10. Ho PM et al: Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009 Mar 4;301(9): 937- 944
11. Seifert B, Refluxní choroba jícnu a projekt METRO, Ústav všeobecného lékařství 1 LF UK Praha.
12. Van Hout, A Pharmacoeconomic Comparison of the Efficacy and Costs of Pantoprazole and Omeprazole for the Treatment of Peptic Ulcer or Gastroesophageal Reflux Disease in the Netherlands

13. Henning B. et al., Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors, *Drug Safety* 2006; 29 (9): 769-784
14. Gillissen A et al. Financial restrictions in health care systems could affect treatment quality of CERD-patients - Clinical trial revealed significantly higher symptom Load with Omeprazole 20 mg compared to Pantoprazole 40 mg. *Z Gastroenterol* 2006; 44 (5): 379-385
15. Scholten T et al. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 587-594
16. Singh. Et al., Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage, *Int J Clin Pract*, October 2005, 59, 10, 1210–1217
17. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009 Jan;157(1):148.e1-5
18. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2009 Apr;101(4):714-9
19. Bultas J., Riziko kombinace thienopyridinů a inhibitorů protonové pumpy, *Medical Tribune* 25/2009, <http://www.tribune.cz/clanek/14974>
20. Hartmann M, Theiss U, Huber R, Luhmann R, Bliesath H, Wurst W, Lucker PW: Twenty-four hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:359–366
21. Scholtz H: Comparison of the effects of lansoprazole, omeprazole and pantoprazole on 24-hour gastric pH in healthy males. *S Afr Med J* 1995;85:915.
22. Vicari F, Belin J, Marek L: Pantoprazole 40 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of reflux esophagitis: Results of a French multicentric double-blind comparative trial. *Gastroenterology* 1998;114:A324
23. Beker JA, Bianchi P, Bigard MA, Delle F, Devis G, Gouerou H, Maier C: Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:407–410
24. Witzel L, Gutz H, Huttemann W, Schepp W: Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:19–24
25. Gillissen A et al. Financial restrictions in health care systems could affect treatment quality of CERD-patients - Clinical trial revealed significantly higher symptom Load with Omeprazole 20 mg compared to Pantoprazole 40 mg. *Z Gastroenterol* 2006; 44 (5): 379-385
26. Naumburger A. et al., Comparison of two treatment regimens in symptomatically homogenous GERD patient populations: Pantoprazole relieves gastrointestinal symptoms significantly better than omeprazole, *Gut* 2004; 53 (Suppl VI) A108

#### Zařazení léčivého přípravku

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil účinnost, bezpečnost, klinické použití a terapeutickou zaměnitelnost léčivého přípravku CONTROLOC 40 MG v souladu s ustanovením §39c odst.1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že předmětný léčivý přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím (referenční skupina č.1/3), tak je stanovena vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů. Správní orgán z výše uvedených důvodů zařazuje léčivý přípravek CONTROLOC 40 MG do referenční skupiny č.1/3 - léčiva k terapii gastroduodenální vředové choroby a refluxní choroby jícnu, inhibitory protonové pumpy, perorální.

Léčivý přípravek CONTROLOC 40 MG (léčivá látka pantoprazol, IPP – inhibitor protonové pumpy) je registrován v indikacích:

- léčba středně těžké a těžké refluxní ezofagitidy
- eradikace *Helicobacter pylori* v kombinaci s antimikrobiálními přípravky.
- terapie duodenálních vředů a žaludečních vředů
- léčba Zollinger-Elisonovho syndromu a dalších patologických stavů vyznačujících se nadměrnou sekrecí

Pantoprazol je substituovaný benzimidazol, který inhibuje sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku specifickým účinkem na protonovou pumpu parietálních buněk.

Předmětná léčivá látka se konvertuje na aktivní formu v kyselém prostředí parietálních buněk, kde inhibuje enzym H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPázu, tj. finální stádium tvorby kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Inhibice je závislá na dávce a ovlivňuje jak bazální, tak stimulovanou sekreci kyseliny. Stejně jako u jiných inhibitorů protonové pumpy a inhibitorů H<sub>2</sub> receptorů způsobuje léčba pantoprazolem snížení acidity v žaludku - a tím zvýšení gastrinu v poměru ke snížení acidity. Zvýšení gastrinu je reverzibilní. Jelikož se tato léčivá látka váže na enzym distálně od hladiny buněčných receptorů, může ovlivňovat sekreci kyseliny chlorovodíkové nezávisle na stimulaci jinými látkami (acetylcholin, histamin, gastrin). Účinek je stejný při perorálním i intravenózním podání.

Působením pantoprazolu se zvyšují hodnoty gastrinu při hladovění. Při krátkodobém použití ve většině případech nepřekračují normální horní limit. Při dlouhodobé léčbě se hladiny gastrinu ve většině případů zdvojnásobí. K nadměrnému zvýšení však dochází pouze v izolovaných případech. Následkem toho je při dlouhodobé léčbě vzácně pozorováno mírné až střední zvýšení počtu specifických endokrinních buněk (ECL) v žaludku (jednoduchá až adenomatoidní hyperplázie). Podle dosud provedených studií byla zjištěna tvorba karcinoidních prekurzorů (atypická hyperplázie) nebo gastrických karcinoidů při experimentech na zvířatech Tyto projevy nebyly pozorovány u člověka.

Na podkladě experimentů na zvířatech nelze vyloučit vliv dlouhodobé léčby pantoprazolem překračující období 1 roku na endokrinní parametry thyroideálních a jaterních enzymů.

Pantoprazol je rychle resorbován a maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo i po jednorázové perorální dávce 20 mg. Maximálních sérových koncentrací kolem 1-1,5 mikrogramů/ml je dosaženo průměrně za 2-2,5 hodiny po podání, tyto hodnoty zůstávají konstantní i po vícenásobném podání.

Distribuční objem je asi 0,15 l/kg a clearance se pohybuje okolo 0,1 l/hod/kg.

Terminální poločas eliminace je přibližně 1 hod. Vyskytlo se i několik případů jednotlivců se zpožděnou eliminací. Na podkladě specifické vazby pantoprazolu na protonovou pumpu parietálních buněk nekoreluje eliminační poločas s mnohem delší dobou trvání účinku (inhibice sekrece kyseliny).

Farmakokinetika se neliší při jednorázovém či opakovaném podání. V dávkovém rozmezí 10-80 mg je plazmatická kinetika pantoprazolu lineární jak po perorálním, tak po intravenózním podání.

Vazba pantoprazolu na sérové proteiny je asi 98%. Účinná látka je téměř výhradně metabolizována v játrech. Renální eliminace představuje hlavní cestu exkrece (asi 80%) metabolitů pantoprazolu, zbytek se vylučuje stolicí. Hlavním metabolitem v séru i v moči je desmethylpantoprazol konjugovaný se sulfátem. Poločas hlavního metabolitu (asi 1,5 hod) není o mnoho delší než poločas pantoprazolu.

Předmětný léčivý přípravek je v indikacích, pro které je stanovena úhrada z hlediska použití v klinické praxi, účinnosti i bezpečnosti v zásadě terapeuticky zaměnitelný s dalšími léčivými přípravky s zařazenými do referenční skupiny č.1/3 (obsahujícími léčivé látky omeprazol, pantoprazol, lansoprazol a esomeprazol – perorální podání).

Tvrzení Ústavu je v souladu s SPC léčivých přípravků z referenční skupiny č.1/3<sup>1</sup> i s doporučenými postupy (standards) České gastroenterologické společnosti pro léčbu gastroduodenálního peptického vředu<sup>2</sup> a refluxní choroby jícnu<sup>3</sup>.

#### Stanovení maximální ceny

Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění byla pro níže uvedený přípravek stanovena maximální cena výrobce v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. b).

Při stanovení maximální ceny zjišťoval Ústav v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. ceny posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše. Jelikož nebylo nalezeno dostatečné množství cen (aspoň 3) posuzovaného v zemích referenčního koše, zjišťoval Ústav v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. ceny posuzovaného přípravku v ostatních zemích EU mimo ČR.

Maximální cena byla stanovena jako průměr tří nejnižších výrobních cen posuzovaného léčivého přípravku v členských státech Evropské unie.

| Kód SÚKL | Název LP                               | Maximální cena |
|----------|--|----------------|
| 0119588  | Controloc 40mg<br>por tbl ent 100x40mg | 991,15 Kč      |

Do cenového srovnání byly vybírány přípravky s ohledem na výrobce/držitele registračního rozhodnutí, které obsahují stejnou léčivou látku v téže lékové formě a síle a jejichž velikosti balení se neliší o více než 10% od posuzovaného přípravku.

Ceny posuzovaného přípravku byly zjišťovány ve všech členských státech EU (pravidlo č. 2 metodiky). Pokud zjištěné zahraniční ceny nebyly na úrovni ceny výrobce, byly od cen zjištěných v zahraničí odečteny národní daně a obchodní přírážky (přepočty i informační zdroje cen v členských státech EU jsou zveřejněné na webových stránkách SÚKL). 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 (viz § 3 odst. 3 vyhlášky číslo 92/2008 Sb.). Průměrný kurz byl spočítán jako průměr jednotlivých denních kurzů zaokrouhlený na 3 desetinná místa matematicky. Ceny výrobce v Kč byly přepočítány na cenu za jednotku lékové formy. Následně byly vybrány tři nejnižší ceny přepočtené na jednotku lékové formy a z nich byl spočítán průměr. Takto získaná cena byla vynásobena počtem jednotek lékové formy posuzovaného přípravku a je výslednou maximální cenou.

Maximální cena léčivého přípravku CONTROLOC 40 MG, kód 0119688 navrhovaná žadatelem (1896,96Kč za balení) je vyšší než maximální cena stanovena Ústavem, a pro výši maximální ceny je rozhodné stanovisko Ústavu (991,15Kč za balení).

#### Stanovení základní úhrady

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

Do cenového srovnání v rámci této referenční skupiny byly zařazeny všechny léčivé přípravky/potravin pro zvláštní lékařské účely (dále jen „přípravky“) dostupné v ČR ve smyslu § 39c odstavce 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění dále upřesněného v § 3 odstavci 1 vyhlášky číslo 92/2008 Sb., tedy takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v ČR dosáhl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí 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. Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle definovaných denních dávek. 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 DNC nebo cenou přijatou v cenové soutěži bez ohledu na jejich tržní podíl. Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky. 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. Průměrný kurz je spočítán jako průměr jednotlivých denních kurzů zaokrouhlený na 3 desetinná místa matematicky.

Obvyklé denní terapeutické dávky byly stanoveny v souladu s § 18 vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 92/2008 Sb. Pro účely stanovení výše úhrady se vychází z definované denní dávky stanovené Světovou zdravotnickou organizací. Tato je upravena v případě, že se doporučené běžné dávkování přípravku uvedené v souhrnu údajů o přípravku nebo obvyklé dávkování v běžné klinické praxi odlišuje.

Obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD) v referenční skupině č.1/3 konkrétně vychází z definovaných denních dávek (DDD) doporučených WHO s přihlédnutím k dávkování uvedeném v SPC registrovaných přípravků. Referenční indikací je léčba ulcerací gastroduodenálního traktu.

Definovaná denní dávka omeprazolu stanovena WHO je 20,00 mg. Udržovací denní dávka pro léčbu ulcerací gastroduodenálního traktu je dle SPC přípravků s obsahem předmětné léčivé látky v intervalu 10,00 - 40,00 mg/den. Ústav s ohledem na DDD stanovenou WHO a s přihlédnutím k doporučenému



dávkování uvedenému v SPC stanovuje obvyklou denní terapeutickou dávku této léčivé látky na 20,00 mg (1x denně).

Definovaná denní dávka pantoprazolu stanovena WHO je 40,00 mg. Udržovací denní dávka pro léčbu ulcerací gastroduodenálního traktu je dle SPC přípravků s obsahem předmětné léčivé látky v intervalu 20,00 – 40,00 mg/den. Ústav s ohledem na DDD stanovenou WHO a s přihlédnutím k doporučenému dávkování uvedenému v SPC stanovuje obvyklou denní terapeutickou dávku této léčivé látky na 40,00 mg (1x denně).

Definovaná denní dávka lansoprazolu stanovena WHO je 30,00 mg/den. Udržovací denní dávka pro léčbu ulcerací gastroduodenálního traktu je dle SPC přípravků s obsahem předmětné léčivé látky v intervalu 15,00 - 60,00 mg/den. Ústav s ohledem na DDD stanovenou WHO a s přihlédnutím k doporučenému dávkování uvedenému v SPC stanovuje obvyklou denní terapeutickou dávku této léčivé látky na 30,00 mg (1x denně).

Definovaná denní dávka esomeprazolu stanovena WHO je 30,00 mg. Udržovací denní dávka pro léčbu ulcerací gastroduodenálního traktu je dle SPC přípravků s obsahem předmětné léčivé látky v intervalu 20,00 - 40,00 mg/den. Ústav s ohledem na DDD stanovenou WHO a s přihlédnutím k doporučenému dávkování uvedenému v SPC stanovuje obvyklou denní terapeutickou dávku této léčivé látky na 30,00 mg (1x denně).

Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou připadající na obvyklou denní terapeutickou dávku (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek. Referenčním přípravkem je Nolpaza por tbl ent 28x40mg obchodovaný v Dánsku (pod názvem Pantoprazol Krka).

K výrobní ceně tohoto přípravku (Kč) byla napočtena maximální obchodní přírážka platná v ČR dle Cenového předpisu Ministerstva zdravotnictví (2/2009/FAR) ze dne 20.3.2009 a 9 % DPH. Odpočet dle téhož Cenového předpisu nebyl uplatněn. Výsledná cena pro konečného spotřebitele bez odpočtu byla zaokrouhlena na 2 desetinná místa matematicky a je rovna 30,21Kč Kč. Základní úhrada vypočtená z nejnižší ceny/ODTD v EU je 1,08Kč Kč/ODTD.

| léčivá látka | ODTD | LP      | Síla | velikost balení | Cena pro konečného spotřebitele bez odpočtu* | Počet ODTD/balení |
|--------------|------|---------|------|-----------------|--|-------------------|
| pantoprazol  | 40mg | Nolpaza | 40mg | 28 tbl          | 30,21Kč                                      | 28,00             |

\* cena pro konečného spotřebitele v ČR upravená o rozdíly ve výši daní a obchodních přírážek mezi státem, kde byla zjištěna a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – pantoprazol (ODTD 40mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

40mg 1,08Kč (30,21/28) ODTD

20mg 0,81Kč (1,08Kč\*0,75) koeficient dle vyhlášky = (20/40)<sup>0,415</sup>

Základní úhrada za jednotku lékové formy – esomeprazol (ODTD 30mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

30mg 1,08Kč ODTD

20mg 0,72Kč (1,08/30\*20)

40mg 1,44Kč (1,08/30\*40)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – lansoprazol (ODTD 30mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

30mg 1,08Kč

15mg 0,81Kč (1,08\*0,75) koeficient dle vyhlášky = (15/30)<sup>0,41</sup>

Základní úhrada za jednotku lékové formy – omeprazol (ODTD 20mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

40mg 1,44Kč (1,08\*1,333) koeficient dle vyhlášky = (40/20)<sup>0,415</sup>

20mg 1,08Kč  
 10mg 0,81Kč (1,08\*0,75) koeficient dle vyhlášky =  $(10/20)^{0,415}$

Při stanovení úhrady na základě nejnižší ceny za ODTD zjištěné v EU nebude zajištěna plná úhrada alespoň jednoho přípravku náležejícího do předmětné referenční skupiny.

Ústav posoudil možnost navýšení základní úhrady ve veřejném zájmu s ohledem na §13 odst. 2 vyhlášky č. 92/2008 Sb. 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). Při přepočtu byla zohledněna odlišná velikost balení (§ 3 odst. 5 téže vyhlášky). Nejnižší cena výrobce zjištěná v Dánsku je o 83,6 % nižší od průměru tří nejnižších cen výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU.

Přípravky předmětné referenční skupiny jsou nahraditelné pouze vzájemně v rámci předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Jde tedy o přípravky, které jsou v terapii nenahraditelné jinou terapií, nebo by mohly být nahrazeny pouze přípravky nákladnějšími.

Vzhledem k výše uvedenému navyšuje Ústav základní úhradu předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků. Ústav stanovil úhradu předmětné skupiny na základě ceny referenčního přípravku vypočtené jako průměr tří nejnižších cen tohoto přípravku (do průměru je zahrnuta nejnižší cena a další dvě nejnižší ceny téhož přípravku). Tři nejnižší ceny referenčního přípravku byly zjištěny v Dánsku, Švédsku, Německu. Cena referenčního přípravku z průměru je 107,81 Kč. Základní úhrada vypočtená z této ceny je 3,85 Kč/ODTD.

Ústav zjistil, jaká je nejnižší cena za ODTD přípravků v ČR náležejících do posuzované skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků. Přípravkem s nejnižší cenou za ODTD v ČR je Loseprazol 40mg por cps etd 28x40mg, jeho cena za ODTD je ve výši 3,91 Kč. Úhrada za ODTD na základě průměru je nižší než cena za ODTD přípravku s nejnižší cenou za ODTD v ČR v posuzované skupině terapeuticky zaměnitelných přípravků.

Ústav upravil úhradu podle §13 odst. 2 vyhlášky č. 92/2008 Sb. do výše ceny referenčního přípravku vypočtené jako průměr tří nejnižších cen. Jelikož Ústav navýšil úhradu s ohledem na veřejný zájem podle §13 odst. 2 vyhlášky č.92/2008 Sb., navýšení úhrady dle §13 odst. 1 téže vyhlášky není aplikováno.

| léčivá látka | ODTD | LP      | Síla | velikost balení | Cena pro konečného spotřebitele bez odpočtu* | Počet ODTD/balení |
|--------------|------|---------|------|-----------------|--|-------------------|
| pantoprazol  | 40mg | Nolpaza | 40mg | 28 tbl          | 107,81Kč                                     | 28,00             |

\* cena z průměru tří nejnižších cen pro konečného spotřebitele referenčního přípravku upravených o rozdíly ve výši daní a obchodních přírůžek mezi státem, kde byly ceny zjištěny a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – pantoprazol (ODTD 40mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

40mg 3,85Kč (107,81/28) ODTD  
 20mg 2,89Kč (3,85Kč\*0,75) koeficient dle vyhlášky =  $(20/40)^{0,415}$

Základní úhrada za jednotku lékové formy – esomeprazol (ODTD 30mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

30mg 3,85Kč ODTD  
 20mg 2,57Kč (3,85Kč/30\*20)  
 40mg 5,13Kč (3,85Kč/30\*40)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – lansoprazol (ODTD 30mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

30mg 3,85Kč  
 15mg 2,89Kč (3,85Kč\*0,75) koeficient dle vyhlášky =  $(15/30)^{0,415}$

Základní úhrada za jednotku lékové formy – omeprazol (ODTD 20mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

40mg 5,13Kč (3,85Kč\*1,333) koeficient dle vyhlášky =  $(40/20)^{0,415}$

20mg 3,85Kč

10mg 2,89Kč (3,85Kč\*0,75) koeficient dle vyhlášky =  $(10/20)^{0,415}$

V tomto případě však není zajištěn plně hrazený přípravek ve skupině č. 3 přílohy č. 2 zákona 48/1997 Sb. (Protivředová léčiva ze skupiny IPP a ostatní protivředová léčiva). V souladu s postupem podle § 39c odst. 5 byl nalezen nejméně nákladný přípravek v této skupině v České republice.

Jedná se o Omeprazol AL 20 por cps etd 100x20mg (cena pro konečného spotřebitele –DNC- 542,37 Kč). Do cenového srovnání v rámci skupiny přílohy č. 2 byly zahrnuty všechny přípravky zařazené do této skupiny a to přípravky zařazené do seznamu hrazených přípravků.

Z cenového srovnání byl vyřazen přípravek Loseprazol 40mg por cps etd 14x40mg, z důvodu přerušení dodávek na český trh ode dne 3.9.2008 (dle hlášení držitele registrace)

| léčivá látka | ODTD | LP              | Síla | velikost balení | Cena pro konečného spotřebitele (DNC) |
|--------------|------|-----------------|------|-----------------|---------------------------------------|
| omeprazol    | 20mg | Omeprazol AL 20 | 20mg | 100 cps         | 542,37Kč                              |

Základní úhrada za jednotku lékové formy – omeprazol (ODTD 20mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

40mg 7,22Kč (5,42Kč \*1,333) koeficient dle vyhlášky =  $(40/20)^{0,415}$

20mg 5,42Kč (542,37Kč/100) ODTD

10mg 4,07Kč (5,42Kč \*0,75) koeficient dle vyhlášky =  $(10/20)^{0,415}$

Základní úhrada za jednotku lékové formy – pantoprazol (ODTD 40mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

40mg 5,42Kč

20mg 4,07Kč (5,42Kč \*0,75) koeficient dle vyhlášky =  $(20/40)^{0,415}$

Základní úhrada za jednotku lékové formy – esomeprazol (ODTD 30mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

10 mg 3,44 Kč (5,42\*0,634 – koeficient  $(10/20)^{0,415}$ )

20 mg 4,58 Kč (5,42\*0,750 – koeficient  $(20/30)^{0,415}$ )

30 mg 5,42 Kč

40 mg 6,11 Kč (5,42\*1,127 – koeficient  $(40/30)^{0,415}$ )

Základní úhrada za jednotku lékové formy – lansoprazol (ODTD 30mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

30mg 5,42Kč

15mg 4,07Kč (5,42Kč \*0,75) koeficient dle vyhlášky =  $(15/30)^{0,41}$

### **Základní úhrada: 5,42 Kč/ODTD**

Přípravkem s nejnižší cenou pro konečného spotřebitele je přípravek Nolpaza por tbl ent 28x40mg (cena pro konečného spotřebitele 30,21 Kč) obchodovaný v Dánsku (pod názvem Pantoprazol Krka).

V tomto případě však není zajištěn plně hrazený přípravek ve skupině č. 3 přílohy č. 2 zákona 48/1997 Sb. (Protivředová léčiva ze skupiny IPP a ostatní protivředová léčiva). V souladu s postupem podle § 39c odst. 5 byl nalezen nejméně nákladný přípravek v této skupině v České republice. Jedná se o Omeprazol AL 20 por cps etd 100x20mg (cena pro konečného spotřebitele –DNC - 542,37 Kč). Do

cenového srovnání v rámci skupiny přílohy č. 2 byly zahrnuty všechny přípravky zařazené do této skupiny a to přípravky zařazené do seznamu hrazených přípravků.

Léčivé látky z referenční skupiny č.1/3 jsou zařazeny do skupiny číslo 3 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (Protivředová léčiva ze skupiny IPP a ostatní protivředová léčiva). Základní úhrada byla stanovena s ohledem na § 39c odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. tak, aby nejméně nákladný přípravek náležející do této skupiny byl plně hrazen.

#### Úprava výše úhrady oproti základní úhradě

Ústav upravuje výši úhrady léčivého přípravku CONTROLOC 40 MG o 10% oproti základní úhradě s ohledem na účinnost dle §8 odst. 1 písm. c) vyhlášky č.92/2008 Sb.

Parametrem pro přiznání této bonifikace je snížení nemocnosti a výskyt závažných komplikací onemocnění ve srovnání s léčivým přípravkem, který je rozhodný pro stanovení základní úhrady referenční skupiny (Omeprazol AL 20).

Příslušné tvrzení se opírá o výsledky metaanalýz a randomizovaných klinických studií srovnávajících pantoprazol v dávce 40 mg s 20 mg omeprazolem.

Metaanalýza zaměřená na hodnocení postavení inhibitorů protonové pumpy v terapii refluxní ezofagitidy potvrdila superioritu inhibitorů protonové pumpy nad H2-blokátory v terapii refluxní ezofagitidy. Uvedená analýza zahrnující více než 1400 pacientů s refluxní ezofagitidou (II. až IV. stadium) dále poukázala na skutečnost, že užívání 40 mg pantoprazolu je spojeno s vyšším procentem zhojení gastroduodenálních ulcerací než užívání 20 mg omeprazolu („healing rate“), a to po 4 i 8 týdnech od zahájení léčby.

Na konci 4.týdne léčby došlo ke zhojení u 73% pacientů léčených 40 mg pantoprazolem a pouze u 60% pacientů léčených 20 mg omeprazolem (na konci 8. týdne léčby: zhojení u 88% nemocných užívajících 40 mg pantoprazolu a u 79% nemocných užívajících 20 mg omeprazolu). Signifikantní rozdíl mezi 40 mg pantoprazolem a omeprazolem v poloviční dávce byl zaznamenán také ve snižování symptomů onemocnění ve 2. a 4. týdnu léčby<sup>7</sup>.

Vyšší účinnost 40 mg pantoprazolu ve srovnání s 20 mg omeprazolem byla potvrzena také v dalších klinických studiích:

#### I) léčba refluxní ezofagitidy:

- Vicari et al.<sup>7,22</sup> – „healing rate“ na konci 4. týdne léčby 40 mg pantoprazolem – 86,5% „healing rate“ na konci 4. týdne léčby 20 mg omeprazolem – 82,5%

- Gillesen et al.<sup>25</sup> – rychlejší nástup účinku a ústup trvalých příznaků GERD u 40 mg pantoprazolu ve srovnání s poloviční dávkou omeprazolu, „healing rate“ po 6.týdnech léčby – 93,7% vs. 91,8% (pantoprazol 40 mg vs. omeprazol 20 mg)

- Hartmann et. al.<sup>7,20</sup>, Schottz et al.<sup>7,21</sup> – signifikantní rozdíl při zvyšování intragastrického pH mezi 40 mg pantoprazolem a 20 mg omeprazolem (medián 24h. – 1,45 vs. 1,3)

- Scholten et al.<sup>15</sup>, Naumburger et al.<sup>26</sup> – superiorita 40 mg pantoprazolu nad 20 mg omeprazolu v terapii symptomů GERD

#### II) léčba duodenálního vředu

- Beker et al.<sup>7,23</sup> – „healing rate“ na konci 2., resp. 4. týdne léčby 40 mg pantoprazolem – 71% resp. 96%, „healing rate“ na konci 2., resp. 4. týdne léčby 20 mg omeprazolem – 65% resp. 89%

#### III) léčba žaludečního vředu

- Witzel et al.<sup>7,24</sup> – „healing rate“ na konci 4., resp. 8. týdne léčby 40 mg pantoprazolem – 88% resp.97%, „healing rate“ na konci 4., resp. 8.týdne léčby 20 mg omeprazolem – 77%, resp. 96%

Výše uvedené klinické studie<sup>22-25</sup> sice neprokázaly signifikantní rozdíl v účinnosti („healing rate“) mezi 20 mg omeprazolem a 40 mg pantoprazolem v léčbě GERD, ale společně s dalšími předloženými dokumenty uvedenými v bodech I) až III) slouží jako podpůrné důkazy pro přiznání bonifikace pro pantoprazol s ohledem na účinnost.

Úhrada za jednotku lékové formy – pantoprazol (ODTD 40mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

40mg            5,42Kč + 10% = 5,96Kč

Stanovená výše úhrady léčivého přípravku CONTROLOC 40 MG, kód SÚKL 0119688 je nižší než návrh zadatele (993,00 Kč za balení) a pro výši úhrady je rozhodné stanovisko Ústavu (596,00Kč za balení).

#### Stanovení podmínek úhrady

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady léčivého přípravku CONTROLOC 40 MG v souladu s ustanovením § 39b odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti léčivé látky obsažené v přípravku nevyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 5, písm. a) - e), a proto mu Ústav nestanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění.

Léčivý přípravek CONTROLOC 40 MG tak bude hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rozsahu indikací, které jsou uvedeny v jeho platném SPC<sup>1</sup> (refluxní ezofagitida - středně těžké a těžké formy, eradikace *Helicobacter pylori* v kombinaci s vhodným antibakteriálním režimem, žaludeční/duodeální vředy, gastroduodenální vředy - pokračování léčby NSAIDs, Zollinger-Ellisonův syndrom).

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

Na základě stanovené výše základní úhrady léčivého přípravku CONTROLOC 20 MG (správní řízení, sp.zn.SUKLS112688/2009) odhaduje Ústav dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění následovně: úspora 77 393 906 Kč ročně. Uvedený odhad lze aplikovat v případě, že by byla výše úhrady stanovená v předmětném správním řízení aplikovaná na všechny hrazené léčivé přípravky z referenční skupiny č.1/3. Kalkulace byla zpracována na základě spotřeb přípravků za 1. až 4. čtvrtletí roku 2008 a porovnání s úhradou platnou k 1.3.2009.

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

### **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. zákona č.500/2004 Sb., správního řádu, ve znění pozdějších předpisů, 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  
vedoucí sekce cenové a úhradové regulace

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 29.4.2010.

Vyhotoveno dne: 18.5.2010

Za správnost : Marcela Toušková