



STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHA 10

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

SUKLS112687/2009

V souladu s ustanovením § 39o zákona o veřejném zdravotním pojištění se veškeré písemnosti v řízení o stanovení, změně nebo zrušení maximální ceny nebo výše a podmínek úhrady podle § 39 g až 39l a §39p doručují pouze veřejnou vyhláškou, a to způsobem umožňujícím dálkový přístup. Písemnost se podle § 25 odst. 2 správního řádu považuje za doručenu patnáctým dnem po vyvěšení na webových stránkách Ústavu.

Vyvěšeno dne: 17.03.2010

Nycomed GmbH,

DE811113447

Byk Gulden Strasse 2 , 784 68 Konstanz, DE

Zastoupena:

Nycomed s.r.o.

CZ60469803

Novodvorská 994/138 , 142 21 Praha4, CZE

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1 , 140 21 Praha CZE

Zastoupen

PharmDr. Lubomír Chudoba

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108 , 710 15 Slezská Ostrava CZE

Zastoupen

PharmDr. Lubomír Chudoba

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE

Vojenská zdravotní pojišťovna ČR

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4 , 190 03 Praha CZE

Zastoupen

PharmDr. Lubomír Chudoba

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 4/2020 , 130 00 Praha 3 CZE

F-CAU-003-36/15.12.2009

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302 , 293 01 Mladá Boleslav CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Zdravotní pojišťovna MÉDIA**

IČ: 28541260

Karlovo náměstí 10 , 120 00 Praha 2 CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Zdravotní pojišťovna METAL-ALIANCE**

IČ: 48703893

Čermákova 1951 , 272 01 Kladno CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky**

IČ: 47114304

Na Míčánkách 2 , 101 00 Praha CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Česká průmyslová zdravotní pojišťovna**

IČ: 47672234

Jeremenkova 11 , 70300 Ostrava - Vítkovice CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**SP.ZN**

SUKLS112687/2009

VYŘIZUJE/LINKA

MUDr. Juraj Slabý

DATUM

17.03.2010

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 22.06.2009 společností

F-CAU-003-36/15.12.2009

Nycomed GmbH,

DE811113447

Byk Gulden Strasse 2 , 784 68 Konstanz, DE

*Zastoupena:***Nycomed s.r.o.**

CZ60469803

Novodvorská 994/138 , 142 21 Praha4, CZE

po provedeném správním řízení léčivému přípravku:

kód SÚKL:	název přípravku:	doplňek názvu:
0049112	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 14X20MG
0049113	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 28X20MG
0049115	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 100X20MG

držitele rozhodnutí o registraci

Nycomed GmbH,

DE811113447

Byk Gulden Strasse 2 , 784 68 Konstanz, DE

*Zastoupena:***Nycomed s.r.o.**

CZ60469803

Novodvorská 994/138 , 142 21 Praha4, CZE

1.stanovuje

v souladu s § 39a odst. 2 písm. a) a b), § 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“)

maximální cenu ve výši

kód SÚKL:	název přípravku:	doplňek názvu	maximální cena
0049112	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 14X20MG	140,87 Kč
0049113	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 28X20MG	186,32 Kč
0049115	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 100X20MG	971,51 Kč

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

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

kód SÚKL:	název přípravku:	doplňek názvu	výše úhrady
0049112	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 14X20MG	58,20 Kč
0049113	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 28X20MG	116,40 Kč
0049115	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 100X20MG	415,71 Kč

a v souladu s § 15 odst. 7 písm. b), § 39b, § 39c odst. 2 písm. a), § 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. SUKLS112687/2009, s těmito účastníky řízení:

Nycomed GmbH,

DE811113447

Byk Gulden Strasse 2 , 784 68 Konstanz, DE

Zastoupena:

Nycomed s.r.o.

CZ60469803

Novodvorská 994/138 , 142 21 Praha4, CZE

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1 , 140 21 Praha CZE

Zastoupen

PharmDr. Lubomír Chudoba

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108 , 710 15 Slezská Ostrava CZE

Zastoupen

PharmDr. Lubomír Chudoba

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE

Vojenská zdravotní pojišťovna ČR

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4 , 190 03 Praha CZE

Zastoupen

PharmDr. Lubomír Chudoba

Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 4/2020 , 130 00 Praha 3 CZE

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302 , 293 01 Mladá Boleslav CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Zdravotní pojišťovna MÉDIA**

IČ: 28541260

Karlovo náměstí 10 , 120 00 Praha 2 CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Zdravotní pojišťovna METAL-ALIANCE**

IČ: 48703893

Čermákova 1951 , 272 01 Kladno CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky**

IČ: 47114304

Na Míčánkách 2 , 101 00 Praha CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Česká průmyslová zdravotní pojišťovna**

IČ: 47672234

Jeremenkova 11 , 70300 Ostrava - Vítkovice CZE

*Zastoupen***PharmDr. Lubomír Chudoba**Svaz zdravotních pojišťoven ČR - Léková komise SZP ČR
nám. W. Churchilla 2 , 130 00 Praha 3 CZE**Odůvodnění**

Dne 22.06.2009 byla Ústavu doručena žádost společnosti:

Nycomed GmbH,

DE811113447

Byk Gulden Strasse 2 , 784 68 Konstanz, DE

*Zastoupena:***Nycomed s.r.o.**

CZ60469803

Novodvorská 994/138 , 142 21 Praha4, CZE

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

kód SÚKL:	název přípravku:	doplňek názvu:
0049112	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 14X20MG
0049113	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 28X20MG
0049115	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 100X20MG

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. SUKLS112687/2009.

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

Ústav obdržel dne 7.7.2009 a 9.7.2009 vyjádření účastníka řízení, společnosti Nycomed s.r.o., Česká republika ke správnímu řízení vedenému pod sp.zn.SUKLS112687/2009. Účastník řízení předložil klinické důkazy i farmakoekonomickou analýzu pro navrhovanou bonifikaci léčivého přípravku CONTROLOC 20 MG s ohledem na účinnost a bezpečnost pacienta.

Ústav konstatuje, že problematika úpravy výše úhrady léčivého přípravku CONTROLOC 20 MG oproti základní úhradě je vypořádána níže (část "Stanovení úhrady").

Ústav shromáždil pro rozhodnutí tyto podklady:

1. SPC léčivých přípravků zařazených do referenční skupiny č.1/3, 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
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
7. Yacyshyn 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. Gillessen 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. Naumberger 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
27. Bandolier, Treatment effectiveness and costs in reflux disease, July 2000, 77-2 <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band77/b77-2.html>
28. Chiba N. et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997 112: 1798-1810

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 12.2.2010, sp.zn.SUKLS112687/2009 jim pro tento účel stanovil lhůtu v délce 5 dnů. Žádný z účastníků řízení této možnosti nevyužil.

Stanovení maximální ceny

Maximální cena léčivého přípravku CONTROLOC 20 MG byla stanovena ve výši:

kód SÚKL:	název přípravku:	doplňk názvu	maximální cena
0049112	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 14X20MG	140,87 Kč
0049113	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 28X20MG	186,32 Kč
0049115	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 100X20MG	971,51 Kč

Podle 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“) byla pro níže uvedené přípravky stanovena maximální cena výrobce v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a). Maximální cena byla stanovena jako průměr výrobních cen posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše. Ke stanovení maximální ceny nebyla použita cena výrobce nejlevnějšího generika.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena
0049112	Controloc 20mg Por tbl ent 14x20mg	140,87Kč

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena
0049113	Controloc 20mg Por tbl ent 28x20mg	186,32Kč

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 (pravidlo č. 1 metodiky)

Od zjištěných zahraničních cen, které nebyly na úrovni ceny výrobce, byly odečteny národní daně a obchodní přírážky (přepočty i informační zdroje cen v členských státech EU jsou součástí spisu). Takto získané ceny výrobce v národní měně (zaokrouhlené na 2 desetinná místa matematicky) a ceny výrobce dodané v žádosti byly přepočítány na CZK průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (3/2009 – 5/2009). 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 a následně byla spočítána průměrná cena za jednotku lékové formy. Tato cena byla vynásobena počtem jednotek lékové formy posuzovaného přípravku a je výslednou maximální cenou.

b) Podle 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“) 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 přípravku 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
0049115	Controloc 20mg por tbl ent 100x20mg	971,51Kč

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)

Od zjištěných zahraničních cen, které nebyly na úrovni ceny výrobce, byly odečteny národní daně a obchodní přírážky (přepočty i informační zdroje cen v členských státech EU jsou součástí spisu). Takto získané ceny výrobce v národní měně (zaokrouhlené na 2 desetinná místa matematicky) a ceny výrobce dodané v žádosti byly přepočítány na CZK průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (3/2009 – 5/2009). 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 CONTROLLOC 20 MG, kód SÚKL 0049112, 0049113, 0049115 navrhovaná žadatelem (200,00 Kč / 350,00 Kč / 1100,00 Kč za balení) je vyšší než maximální cena stanovena Ústavem, a pro výši maximální ceny je rozhodné stanovisko Ústavu (140,87 Kč/ 186,32 Kč/ 971,51 Kč za balení).

Zařazení do referenční skupiny, terapeutická zaměnitelnost

Léčivý přípravek CONTROLLOC 20 MG s obsahem pantoprazolu patří mezi inhibitory protonové pumpy (perorální podání). 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⁺, K⁺ -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 H₂ 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.

Inhibitory protonové pumpy aplikované perorálně (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol a esomeprazol) jsou proléčiva, které jsou krevní cestou přenášeny k parietálním buňkám žaludeční sliznice, kde jsou aktivovány a interagují s SH skupinami protonové pumpy, čímž blokují její účinek. Inhibují jak bazální, tak stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny bez ohledu na vyvolávající podnět a tím snižují kyselost žaludečních šťáv. Indikovány jsou k léčbě duodenálních a žaludečních vředů, k léčbě žaludečních a duodenálních vředů a erozí v souvislosti s podáváním nesteroidních antirevmatik-antiflogistik, refluxní ezofagitidy, k eradikaci *Helicobacter pylori* u vředové choroby gastroduodena, dále k terapii symptomatické refluxní choroby jícnu, funkční dyspepsie vyvolané převážně poruchou regulace kyselé žaludeční sekrece a hyperskrečních stavů, včetně Zollinger-Ellisonova syndromu. V současné době představuje jejich podání základ terapie gastroduodenálních ulcerací 1,3. Celá skupina inhibitorů protonové pumpy vykazuje nízké procento výskytu nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou cefalea, průjemy, infekce horních cest dýchacích, flatulence, nausea a vomitus.

IPP podané parenterálně představují alternativu vůči perorální lékové formě, a to především v případech, kdy je podání tablet nevhodné (akutní stavy, klinicky závažné formy gastroduodenální vředové choroby).

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití léčivého přípravku CONTROLLOC 20 MG v souladu s ustanovením §39c odst.1 zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz výše).

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 - léčiva k terapii gastroduodenální vředové choroby a refluxní choroby jícnu, inhibitory protonové pumpy, perorální), tak je stanovena vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů, a proto ho zařazuje do této referenční skupiny. Tvrzení Ústavu je v souladu s SPC předmětných léčivých přípravků¹ i s doporučenými postupy (standardy) České gastroenterologické společnosti pro léčbu peptického vředu žaludku a duodena² a refluxní choroby jícnu³. Referenční indikací je léčba ulcerací gastroduodenálního traktu.

Stanovení ODTD

Léčivé přípravky zařazené do referenční skupiny č.1/3 jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné v léčbě ulcerací gastroduodenálního traktu. Obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD) byly tak stanoveny pro tuto indikaci (udržovací léčba).

ODTD v předmětné referenční skupině vychází z definovaných denních dávek (DDD) doporučených WHO, s ohledem na doporučené dávkování uvedené v SPC registrovaných léčivých přípravků a obvyklé dávkování v běžné klinické praxi.

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. Esomeprazol a omeprazol jsou enantiomery s obdobným farmakokinetickým i farmakodynamickým profilem a s obdobným dávkovacím schématem v registrovaných indikacích. Ústav s přihlédnutím k doporučenému dávkování uvedenému v SPC stanovuje obvyklou denní terapeutickou dávku této léčivé látky na 20,00 mg (1x denně).

Stanovení základní úhrady

Základní úhrada léčivého přípravku CONTROLOC 20 MG byla stanovena ve výši:

kód SÚKL:	název přípravku:	doplňek názvu	výše úhrady
0049112	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 14X20MG	58,20 Kč
0049113	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 28X20MG	116,40 Kč
0049115	CONTROLOC 20 MG	POR TBL ENT 100X20MG	415,71 Kč

Ústav stanovil základní úhradu v souladu s ustanovením §39c odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v posledním rozhodnutém správním řízení o stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady, které nabylo právní moci před 1.1.2010.

Jelikož rozhodnutí v revizním správním řízení doposud nenabylo právní moci, považuje Ústav v souladu s ustanovením odst. 1 článku XXII zákona č. 362/2009 Sb. za základní úhradu tu, která byla stanovena v posledním správním řízení o stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady, které nabylo právní moci před 1.1.2010.

Poslední správní řízení nabylo právní moci dne 9.6.2009.

Dne 9.6.2009 nabylo právní moci rozhodnutí správního řízení sukls91303/2008. Toto správní řízení bylo zahájeno dne 4.9.2008.

Dne 9.6.2009 nabylo právní moci rozhodnutí správního řízení sukls132396/2008. Toto správní řízení bylo zahájeno dne 29.10.2008.

Fixovaná základní úhrada je stanovena na základě posledního pravomocně rozhodnutého správního řízení. Z tohoto důvodu lze pro účely stanovení fixované základní úhrady aplikovat základní úhradu za ODTD vzešlou pouze z jednoho správního řízení. Podmínky výběru nejsou zákonem dány. Ústav proto stanovil fixovanou úhradu na základě správního řízení z obou výše uvedených, které bylo zahájeno později. Základní úhrada stanovená v tomto správním řízení lze považovat za aktuálnější a odpovídající skutkovému stavu v době rozhodování.

Základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků stanovena ve správním řízení vedeném Ústavem pod sp.zn. sukls132396/2008. Rozhodnutí v tomto správním řízení nabylo moci dne 9.6.2009. Jedná se o poslední pravomocně rozhodnuté správní řízení o stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady a základní úhrada, jak vyplývá z uvedeného rozhodnutí, byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků stanovena takto:

Základní úhrada: 5,96 Kč za ODTD

Podrobný postup stanovení základní úhrady je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisu. Odstavec 1 článku XXII zákona č. 362/2009 Sb. stanoví, že základní úhrada stanovená v posledním správním řízení o stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady před 1.1.2010 se do provedení první revize snižuje o 7%. Proto Ústav snížil základní úhradu následovně:

Základní úhrada: 5,5428 Kč za ODTD (5,96 Kč*0,93)

Jelikož Ústavu nejsou známy skutečnosti uvedené v ustanovení §39c odst. 8 písm. a) až c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, stanovil Ústav v souladu s ustanovením §39c odst. 7 a dále §39c odst. 8 a s přihlédnutím k odst. 1 článku XXII zákona č. 362/2009 Sb. základní úhradu předmětné léčivé látky pro jednotlivé síly jednotek lékových forem podle stávající metodiky stanovení základní úhrady (bod. č. 6.3.2.) takto:

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

Dávkování 1 x denně

10mg	4,1571 Kč (5,5428Kč*0,75) koeficient dle vyhlášky = $(10/20)^{0,415}$
20mg	5,5428 Kč
40mg	7,3886 Kč (5,5428Kč*1,333) koeficient dle vyhlášky = $(40/20)^{0,415}$

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

Dávkování 1 x denně

20mg	4,1571 Kč (5,5428Kč*0,75) koeficient dle vyhlášky = $(20/40)^{0,415}$
40mg	5,5428 Kč

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

Dávkování 1 x denně

15mg	4,1571 Kč (5,5428Kč*0,75) koeficient dle vyhlášky = $(20/40)^{0,415}$
30mg	5,5428 Kč

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

Dávkování 1 x denně

20mg 5,5428 Kč

40mg 7,3886 Kč (5,5428Kč*1,333) koeficient dle vyhlášky = $(40/20)^{0,415}$

Žadatel navrhuje úpravu výše úhrady posuzovaného léčivého přípravku o 15% proti základní úhradě s ohledem na účinnost (§8 odst. 1 písm. d) vyhlášky č.92/2008 Sb.) a s ohledem na zásadně vyšší bezpečnost (§9 odst. 1 a odst. 3 písm. c) téže vyhlášky).

Ústav neupravuje výši úhrady posuzovaného léčivého přípravku s obsahem pantoprazolu v síle 20 mg oproti základní úhradě s ohledem na účinnost dle §8 odst. 1 vyhlášky č.92/2008 Sb. Metaanalýza zaměřená na hodnocení postavení inhibitorů protonové pumpy v terapii refluxní ezofagitidy potvrdila superioritu inhibitorů protonové pumpy nad H2-blokátory v terapii refluxní ezofagitidy^{7,28}. Uvedená analýza zahrnující více než 1400 pacientů s refluxní ezofagitidou (II. až IV. stadium) dále sledovala účinnost těchto inhibitorů protonové pumpy v léčbě refluxní ezofagitidy: omeprazol v síle 20 mg a 40 mg, pantoprazol v síle 30 mg a lansoprazol v síle 30 mg. Primárním parametrem účinnosti bylo zhojení gastroduodenálních ulcerací („healing rate“) po 4 i 8 týdnech od zahájení léčby.

Tato metanalýza sice poukázala na superioritu 40 mg pantoprazolu ve srovnání s 20 mg omeprazolem, ale jednoznačně nepotvrdila superioritu 20g i 40 mg pantoprazolu ve srovnání s omeprazolem stejné síly.

Další klinické studie shromážděné v průběhu správného řízení (I, II, III) sledovaly především účinnost 40 mg (a nikoliv 20 mg) pantoprazolu ve srovnání s omeprazolem:

I) léčba refluxní ezofagitidy:

- Vicari et al. 7,22 – „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. 25 – 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. 7,20, Schottz et al. 7,21 – rozdíl při zvyšování intragastrického pH mezi 40 mg pantoprazolem a 20 mg omeprazolem, ve prospěch 40 mg pantoprazolu (medián 24h. – 1,45 vs. 1,3)

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

II) léčba duodenálního vředu

- Beker et al. 7,23 – „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. 7,24 – „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 sice prokázaly mírně vyšší účinnost pantoprazolu v dávkách odpovídajících ODTD ve srovnání s 20 mg omeprazolu, ale tyto rozdíly nebyly statisticky výrazné. Rozdíly v účinnosti mezi omeprazolem a pantoprazolem v síle 20 mg /40 mg tyto studie jednoznačně neprokázaly.

Ústav neupravuje úhradu o léčivého přípravku CONTROLLOC 20 MG oproti základní úhradě s ohledem na vyšší bezpečnost dle §9 odst. 1 a odst. 3 písm. c) vyhlášky č.92/2008 Sb. Snížení výskytu závažných lékových interakcí při terapii pantoprazolem ve srovnání s omeprazolem není dostatečně potvrzeno relevantními klinickými důkazy.

Ústav dále uvádí, že použití omeprazolu a pantoprazolu je spojeno s obdobným, ale nikoliv totožným spektrem lékových interakcí¹³. Použití všech inhibitorů protonové pumpy (včetně omeprazolu) je vysoce bezpečné u širokého spektra nemocných, včetně pacientů léčených inhibitory protonové pumpy v prevenci poškození gastrointestinálního traktu v důsledku užívání nesteroidních antiflogistik¹⁶.

Omeprazol je metabolizován převážně v játrech enzymovým systémem cytochromu P450 2C19 (CYP2C19), a proto může prodlužovat eliminaci diazepam, warfarinu (R-warfarinu) a fenytoinu. Nemocné, užívající souběžně warfarin nebo fenytoin, je třeba pravidelně sledovat; snížení dávek warfarinu i fenytoinu se může ukázat jako potřebné. Současné podávání 20 mg omeprazolu denně však neovlivnilo plazmatické koncentrace fenytoinu u pacientů dlouhodobě fenytoinem léčených. Současná léčba 20 mg omeprazolu denně nevedla ke změně doby srážlivosti krve u pacientů dlouhodobě léčených warfarinem.

Plazmatické koncentrace omeprazolu a clarithromycinu se při současném podávání zvyšují. Interakce s metronidazolem a amoxicillinem nebyla zjištěna. Tyto antimikrobiální látky se používají v kombinaci s omeprazolem k eradikaci *Helicobacter pylori*.

Výsledky celé řady interakčních studií ukazují, že opakované podání 20-40 mg omeprazolu denně neovlivňuje isoformy cytochromu P450. Se substráty pro CYP1A2 (kofein, fenacetin, teofylin), CYP2C9 (S-warfarin, piroxikam, diklofenak, naproxen), CYP2D6 (metoprolol, propranolol), CYP2E1 (ethanol) a CYP3A (cyklosporin, lidokain, chinidin, estradiol), nebyla zjištěna metabolická interakce¹.

Pantoprazol je metabolizován v játrech prostřednictvím enzymatického systému cytochromu P450. Nelze vyloučit interakce pantoprazolu s dalšími léky či látkami, které jsou metabolizovány stejným enzymatickým systémem. Avšak při specifických testech s velkým počtem takových léků a látek jako karbamazepin, kofein, diazepam, diklofenak, digoxin, etanol, glibenklamid, metoprolol, naproxen, nifedipin, fenytoin, piroxicam, teofylin a jedno perorální kontraceptivum, nebyly pozorovány žádné klinicky signifikantní interakce.

Ačkoli ve farmakokinetických klinických studiích nebyly pozorovány žádné interakce během současného podání fenpropionu nebo warfarinu, během post-marketingové periody byly v několika izolovaných případech hlášeny změny v INR. U pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii se proto doporučuje monitoring protrombinového času/INR po zahájení, ukončení nebo během nepravidelného užívání pantoprazolu¹.

V současné době je diskutována otázka možného vlivu inhibitorů protonové pumpy na metabolismus klopidogrelu.

Seznam klinických studií sledujících vliv konkomitantního podávání inhibitorů protonové pumpy:

- Ho et. al¹⁰ – zvýšené riziko nežádoucích účinků (včetně smrti) u pacientů s akutním koronárním syndromem užívajících klopidogrel a IPP ve srovnání s pacienty užívajícími pouze klopidogrel
- Juurlink et al⁹. – zvýšené riziko reinfarktu u nemocných s akutním infarktem myokardu užívajících klopidogrel a IPP ve srovnání s pacienty užívajícími pouze klopidogrel; nejmenší riziko vzniku reinfarktu u kombinace pantoprazol+klopidogrel
- Siller Matula et al. ¹⁷, Sibbing et al. ¹⁸ – užívání omeprazolu s klopidogrelem může vést dle laboratorních výsledků stanovení inhibice agregace trombocytů k ovlivnění terapeutické účinnosti klopidogrelu (inhibice CYP2C19 – omeprazol vs. pantoprazol, esomeprazol)

Ústav nerozporuje závěry studií, že podání inhibitorů protonové pumpy a klopidogrelu může negativně ovlivnit prognózu nemocných po akutních koronárních příhodách či po implantaci stentu do koronárního řečiště.

Z dostupných dat^{9,10,17,18} však zatím není možné učinit jednoznačný závěr ohledně vlivu konkomitantní aplikace jednotlivých inhibitorů protonové pumpy a klopidogrelu.

Recentní retrospektivní analýza studie TRITON TIMI 38 dokonce vedla k úplně opačnému zjištění (ve srovnání s výše uvedenými studiemi): v době randomizace studie bylo více než dva tisíce nemocných léčeno v klopidogrelové větvi současně IPP, týž počet pak byl léčen kombinací ve větvi prasugrelové.

Kaplanova Meierova analýza potvrdila, že ani v jedné větvi neměla komedikace thienopyridinu/klopidogrelu (při bazální léčbě kyselinou acetylsalicylovou) a inhibitoru protonové pumpy dopad na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod typu MACE. To znamená, že výsledky se vzájemně nelišily, IPP neovlivnily mortalitně morbiditní ukazatele ani v jedné skupině, rozdíl mezi klopidogrelem a prasugrelem zůstal zachován. V předmětné klinické studii nebyl pozorován rozdíl v dopadu na prognostické parametry u jednotlivých inhibitorů protonové pumpy, tj. nebyl významný rozdíl mezi omeprazolem a lanzoprazolem či pantoprazolem a esomeprazolem. Výsledky této studie dokonce nepotvrdily ani rozdílný trend ve prospěch či nepospěch některé molekuly¹⁹.

Stanovená výše úhrady léčivého přípravku CONTROLLOC 20 MG, kód SÚKL 0049112, 0049113, 0049115 je nižší než návrh žadatele (104,30 Kč / 208,60 Kč / 745,00 Kč za balení) a pro výši úhrady je rozhodné stanovisko Ústavu (58,20 Kč / 116,40 Kč / 415,71 Kč za balení).

Hodnocení nákladové efektivity, BIA (budget impact analýza)

Žadatel předložil v žádosti analýzu dopadu na prostředky zdravotního pojištění i analýzu nákladové efektivity, kde byli za cílovou populaci v České republice určeni pacienti s refluxní chorobou jícnu (GERD). Refluxní choroba jícnu je onemocnění způsobené patologickým gastroezofageálním refluxem, tedy opakovaným zpětným tokem žaludečního obsahu do jícnu s různými klinickými projevy – pyróza, regurgitace, neusea, abdominální dyskomfort, poruchy příjmu potravy a tekutin (a jiné). Klinické obtíže mohou být přítomny rovněž u pacientů, u kterých endoskopicky nález ezofagitidy není prokázán (endoscopy-negative reflux disease).

Budget impact analýza hodnotila náklady na léky a jejich aplikaci z pohledu plátce zdravotní péče vztažené na pacienta a rok jeho léčby (v průběhu časového horizontu 5 let, který je obvyklý u tohoto typu analýzy). Předpokládaný dopad na rozpočet v 1.roce po uvedení preparátu (léčivá látka – pantoprazol) na trh činí dle údajů žadatele 52284567Kč (odhad počtu pacientů, kteří budou skutečně léčeni – 533000). Předpokládaný dopad na rozpočet v 5.roce po uvedení na trh činí při očekávaném vzestupu počtu nemocných léčených tímto přípravkem (stárnutí populace, životní styl) dle údajů žadatele ve výši 56594497Kč.

Analýza nákladové efektivity předložená žadatelem obsahovala základní údaje potřebné pro její zhodnocení:

- a) popis cílové populace (pacienti s gastroezofageálním refluxem/s gastroduodenálním vředem/ s Zollinger-Ellisonovým syndromem nebo jinými hypersekrečními stavy)
- b) volba komparátora – léčivý přípravek APO-OME (léčivá látka omeprazol)
- c) časový horizont kalkulace nákladů a přínosů – 1 rok
- d) popis měřítek účinnosti – počet vyléčených, resp. zhojených pacientů za 4, 8, 12 týdnů, nástup a doba trvání úlevy od symptomů onemocnění a doba do relapsu onemocnění
 - hlavní parametr hodnotitelnosti: počet zhojených pacientů na konci 4. a 8. týdne od počátku léčby vycházející z metaanalýzy (Yacyszyn, Thomson)⁷ srovnávající inhibitory protonové pumpy v terapii GERD
 - „healing rate“ – 13 % (pantoprazol) vs 9 % (omeprazol) ⁷
- e) přímé zdravotnické náklady na stávající terapii (omeprazol) a na alternativní terapii (pantoprazol)
 - modelace A): celkové náklady na terapii gastroduodenálních vředů omeprazolem a pantoprazolem (vychází z modelu pro GERD)
 - modelace B): celkové náklady na řešení závažných lékových interakcí spojených s terapií inhibitory protonové pumpy (diazepam, warfarin, fenytoin, klopidogrel) ^{8,9}
 - klinická studie (Ho et al.) ¹⁰ - recidiva koronární příhody či úmrtí bylo o polovinu častější při komedikaci klopidogrel s IPP (29,8%) než ve skupině, kde klopidogrel byl podáván samostatně (20,8%)

f) celkové náklady na léčbu omeprazolem a pantoprazolem – dávkování dle SPC / double dose (zdvojení dávek)

- údaje uvedené v této části analýzy vycházejí z výsledků projektu METRO11 i z farmakoekonomické analýzy IPP uskutečněné v Nizozemsku (Van Hout et al.) 12

g) přírůstková analýza nákladů a výsledků – žadatel konstatuje, že pantoprazol představuje v léčbě refluxní choroby jícnu variantu nižší cena, vyšší účinnost

- vstup: náklady na jednoho zhojeného pacienta (omeprazol – 89824 Kč, pantoprazol – 90594 Kč: zohledňuje žadatelem navrhovanou výši úhrady po započtení bonifikací)

Ústav souhlasí s výběrem komparátora, léčivé přípravky s obsahem omeprazolu (perorální aplikace) jsou používány v klinické praxi ve stejné indikaci a u stejné skupiny pacientů jako posuzovaný léčivý přípravek. V terapii GERD se kromě inhibitorů protonové pumpy, aplikovaných perorálně používají také jiné skupiny přípravků, např.: antagonisté H₂ receptorů (obvykle perorální podání), doplňkovou léčbu uvedené indikace představují např. prokinetika. Parenterálně podávané H₂-blokátory nebí inhibitory protonové pumpy jsou aplikovány nejčastěji ve vyšších stádiích GERD nebo při nemožnosti perorální terapie.

S ohledem na cíle a strukturu uvedené analýzy lze považovat volbu perorálního omeprazolu jako komparátora za racionální.

Žadatel předložil na podložení svých tvrzení uvedených v dalších částech analýzy (popis měřítek účinnosti, náklady na stávající terapii a náklady na alternativní terapii, CEA) velký počet důkazů 8-12. Uvedené důkazy ale dle názoru Ústavu jednoznačně nepotvrdily vyšší bezpečnost pantoprazolu ve srovnání s komparátorem.

Ústav konstatuje, že žadatelem uvedené klinické studie 9,10,17,18 naznačily, že klopidogrel může být méně účinný u pacientů současně užívajících některé inhibitory protonové pumpy, což může vést ke zvýšenému riziku trombotických příhod, včetně infarktu myokardu. Evidence je nejmarkantnější pro omeprazol, naopak tyto studie 9,10,17,18 naznačují, že pantoprazol by na funkci cytochromu P450 2C19 neměl mít vliv a tudíž by neměl ovlivňovat biologickou aktivaci klopidogrelu a jeho klinickou účinnost. Také inhibitory H₂ receptorů se zdají být v této souvislosti bezpečné. Z dostupných dat však zatím není možné učinit jednoznačný závěr ohledně vlivu jednotlivých inhibitorů protonové pumpy a jiných látek užívaných pro prevenci a léčbu pálení žáhy a peptických vředů. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a jeho pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) doporučili po zhodnocení všech dostupných dat zahrnout informaci o možné interakci mezi klopidogrelem a inhibitory protonové pumpy do textů léčivých přípravků obsahujících klopidogrel, s doporučením, že pokud to není naprosto nezbytné, je vhodné se jejich současnému podávání vyhnout. Do textů jednotlivých léčivých přípravků ze skupiny inhibitorů protonové pumpy zatím není doporučeno informaci o interakci s klopidogrelem zařazovat, protože znalosti o efektu jednotlivých léčivých přípravků na metabolismus a funkci klopidogrelu jsou zatím limitované.

Ústav souhlasí se strukturou farmakoekonomické analýzy. Uvedená analýza určuje poměr mezi celkovými náklady spojenými s použitím léčivého přípravku a celkovými náklady spojenými s jiným způsobem léčby (omeprazol) při dosažení srovnatelného výsledku ověřeného v podmínkách klinické praxe. Předložená analýza nákladové efektivity ale neobsahuje konkrétní vyčíslení ICER a její součástí není ani analýza senzitivity.

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.SUKLS112687/2009) odhaduje Ústav dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění následovně: úspora 63 273 293 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.

Stanovení podmínek úhrady

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady léčivého přípravku CONTROLOC 20 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) téhož zákona, a proto mu Ústav nestanovuje podmínky úhrady.

Léčivý přípravek CONTROLOC 20 MG tak bude hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rozsahu indikací, které jsou uvedeny v jeho platném SPC1 (refluxní ezofagitida - lehké formy, dlouhodobá léčba a profylaxe recidiv, gastroduodenální vředy - pokračování léčby NSAIDs).

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

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, u Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě 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 17.4.2010.
Vyhotoveno dne: 29.4.2010

Za správnost : Marcela Toušková