



Vyvěšeno dne: 6. 6. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění do 31. 12. 2021 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a v souladu s ustanoveními § 67, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0238333	ZUBSOLV	5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7

zahájeném dne 14. 7. 2021 na základě žádosti žadatele:

Accord Healthcare S.L.U.

IČ: B65112930
Edificio Este Planta, World Trade Center 6, 08039 Barcelona
Španělské království

Zastoupena:

Ing. Ludmila Nováková

IČ: 48094099

Pod Kesnerkou 39, 150 00 Praha 5

(dále jen „žadatel“ nebo „Accord“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS203179/2021, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518
Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3
(dále jen „VZP“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234
Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321
Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4
Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně jen „Svaz“)

a provedeném dle ustanovení § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0238333	ZUBSOLV	5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje uvedenému léčivému přípravku úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 269,70 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění do 31. 12. 2021 (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/PSY, NAV

P: Fixní kombinace buprenorfin a naloxon je hrazena v indikaci substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Terapie je určena pro užití u dospělých a dospívajících nad 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti. Léčba se nehradí při non-adherenci. Za non-adherenci se považuje například nedodržení schématu předepsaných plánovaných návštěv.

Odůvodnění

Dne 14. 7. 2021 byla Ústavu doručena žádost účastníka Accord o zahájení správního řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0238331	ZUBSOLV	2,9MG/0,71MG SLG TBL NOB 7
0238333	ZUBSOLV	5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7
0238335	ZUBSOLV	8,6MG/2,1MG SLB TBL NOB 7
0238337	ZUBSOLV	11,4MG/2,9MG SLG TBL NOB 7

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS203179/2021, v tomto novém projednání vedené pouze v části stanovení výše a podmínek úhrady LP ZUBSOLV. Maximální cena LP ZUBSOLV byla stanovena v rámci předmětného správního řízení rozhodnutím č. j. sukl23791/2022 ze dne 2. 2. 2022 (nabylo právní moci v části výroků č. 1, 3, 5 a 7 dne 23. 2. 2022).

Průběh správního řízení v 1. kole projednání:

Podrobnější informace o průběhu správního řízení v prvním kole projednání jsou uvedeny v rozhodnutí č. j. sukl23791/2022 vydaném dne 2. 2. 2022.

Dne 18. 2. 2022 a podal účastník Svaz proti rozhodnutí odvolání v rozsahu výroků č. 2, 4, 6 a 8 (stanovení výše a podmínek úhrady).

Dne 21. 2. 2022 podal odvolání účastník VZP proti rozhodnutí odvolání v rozsahu výroků č. 2, 4, 6 a 8.

Dne 23. 3. 2022 Ústav předal v souladu s ustanovením § 88 správního řádu spis spolu se svým stanoviskem k odvolání Ministerstvu zdravotnictví ČR (dále jen „MZ“).

Dne 2. 1. 2025 vydalo MZ rozhodnutí č. j. MZDR 11068/2022-2/OLZP, zn. L21/2022, kterým rozhodnutí Ústavu v části výroků č. 2, 4, 6 a 8 (stanovení výše a podmínek úhrady) zrušilo a vrátilo k novému projednání.

Dle názoru odvolacího orgánu Ústav chyboval při **posouzení akceptovatelnosti prezentovaného dopadu do rozpočtu**, když jeho závěr se opíral zejména o okolnost, že náležitě odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven (kterým byl kritizován prezentovaný dopad do rozpočtu) Ústav obdržel pouze od odvolatele VZP, a nikoliv také od odvolatele Svaz. Takový postup Ústavu považuje odvolací orgán za nesouladný s právními předpisy, a to zejména s ustanovením § 3 správního řádu. Dle odvolacího orgánu jen jedna jediná zdravotní pojišťovna může prokázat, že prezentovaný dopad do rozpočtu je již nad aktuální finanční možnosti fondu veřejného zdravotního pojištění (resp. má potenciál jej destabilizovat), a to třeba i jen ve vztahu k právě této jedné zdravotní pojišťovně. Pokud by měl prezentovaný dopad do rozpočtu z ekonomického hlediska

ohrozit, byť jen jednu zdravotní pojišťovnu, je to zjevně okolnost svědčící pro neakceptovatelnost prezentovaného dopadu do rozpočtu. Dále odvolací orgán poukazoval na skutečnost, že předmětné léčivé přípravky jsou dle svého SmPC registrovány jako substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče, tedy nikoliv mimo rámec sociální a psychologické péče. **Indikační omezení přitom neobsahuje tuto konkrétní informaci.** Dále si odvolací orgán dovoluje upozornit na okolnost, že v žadatelem předložené analýze dopadu do rozpočtu jsou **započítávány náklady pouze na předmětný přípravek ZUBSOLV 5,7MG/1,4MG, a to jen v režimu podávání 1 tableta jednou denně.** V situaci, kdy je předmětné správní řízení vedeno i s jinými předmětnými přípravky s jinou silou, kdy lze navíc v některých situacích důvodně očekávat i jiné dávkování než 1 tableta jednou denně (např. 2 tablety jednou denně), by mělo být zvolené nastavení analýzy dopadu do rozpočtu v tomto ohledu blíže diskutováno, a to jednak žadatelem v rámci jeho analýzy (resp. hodnocení), jednak Ústavem v rámci následného posouzení analýzy. Bez toho není zcela zřejmé, proč se v analýze nepočítá s jinými předmětnými přípravky a v jiných v praxi použitelných režimech dávkování a zda to případně nesnižuje relevanci (resp. reprezentativnost) prezentovaného dopadu do rozpočtu.

Pro uvedené vady shledal odvolací orgán napadené rozhodnutí nesouladné s právními předpisy, z tohoto důvodu rozhodnutí v napadeném rozsahu zrušil a vrátil věc Ústavu k novému projednání.

K tomu Ústav uvádí, že v novém projednání vyzval žadatele k aktualizaci analýzy dopadu do rozpočtu, zohledňující aktuální výše nákladů na léčivé přípravky s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon a dále velikosti cílové populace pacientů s ohledem na rozšíření preskripčního omezení předmětného léčivého přípravku (ze symbolu „S“ na „E“). taktéž Ústav vyzval k nápravě odlišného dávkovacího schématu na výsledek analýzy. Hodnocení žadatelem předložených podkladů Ústav provedl v části „Analýza dopadu na rozpočet“. Taktéž dotazem na odbornou společnost SNN je potvrzena skutečnost, že stanovením preskripčního omezení E/PSY, NAV dochází k úhradě přípravků OST v rámci sociální a psychologické péče. Ve specializovaných ambulancích psychiatra a adiktologa probíhá výhradně tzv. rozšířená substituční léčba (indikace léčivých přípravků s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon spolu s doprovodnými nefarmakologickými službami sociologické a psychologické péče).

Průběh správního řízení v 2. kole projednání:

Dne 8. 1. 2025 vydal Ústav usnesení č. j. sukl10702/2025 o stanovení lhůty pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů po vrácení spisu k novému projednání.

Dne 11. 2. 2025 bylo Ústavu žadatelem doručeno pod č. j. sukl51578/2025 zpětvzetí žádosti, a to v části týkající se léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0238331	ZUBSOLV	2,9MG/0,71MG SLG TBL NOB 7
0238335	ZUBSOLV	8,6MG/2,1MG SLB TBL NOB 7
0238337	ZUBSOLV	11,4MG/2,9MG SLG TBL NOB 7

Dne 12. 2. 2025 Ústav vydal usnesení č. j. sukl52603/2025 o zastavení řízení v části. Správní řízení sp. zn. SUKLS203179/2021 dále pokračuje jako **řízení o stanovení výše a podmínek úhrady** léčivého přípravku:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0238333	ZUBSOLV	5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7

(dále jen „LP ZUBSOLV“)

Dne 14. 3. 2025 požádal Ústav o **odborné stanovisko Psychiatrickou společnost ČLS JEP** (dále jen „PS“) a **Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP** (dále jen „SNN“), písemnost č.j. sukl92925/2025, ohledně realizace opiatové substituční terapie v běžné klinické praxi a vyjádření se k navrhované změně podmínek úhrady.

Dne 17. 3. 2025 obdržel Ústav **podání PS**, kterým sděluje, že považuje za relevantní, aby se k dané problematice vyjádřila SNN, písemnost č. j. sukl96926/2025.

Dne 26. 3. 2025, resp. 28. 3. 2025 obdržel Ústav **odborné stanovisko SNN ze dne 19. 3. 2025**, k zasílanému dotazu Ústavu, písemnost č. j. sukl106136/2025 a č. j. sukl109263/2025. SNN potvrzuje, že opiátová substituční terapie („OST“) vedená psychiatrem nebo adiktologem ve specializované ambulanci zahrnuje také interně či externě zajištěnou sociální a psychologickou péči. OST v rámci navrhovaného preskripčního omezení „E/PSY, NAV“ probíhá v rámci léčebného standardu. SNN podporuje uvedené preskripční omezení, neboť jde o základní předpoklad úspěšnosti OST (zajistí potřebnou finanční a místní dostupnost OST).

Dne 10. 4. 2025 vyzval Ústav žadatele k součinnosti č. j. sukl127235/2025, spočívající v předložení aktualizované analýzy dopadu na rozpočet (i se zohledněním započitatelných doplatků).

Dne 25. 4. 2025 obdržel Ústav odpověď na výzvu č. j. sukl157962/2025.

Ústav výše uvedené podání žadatele zohlednil v části „Hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.

Dne 16. 5. 2025 vydal Ústav hodnotící zprávu (HZ), č. j. sukl185313/2025, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl185329/2025 ze dne 16. 5. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 5. 6. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl218645/2025 podání účastníka Accord se žádostí o vydání rozhodnutí.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání účastníka řízení na vědomí a přistoupil k vydání předmětného rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ. Dostupné z: [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/. \(2025\).](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
2. Mravčík, V. & Orlíková, B. Substituční léčba závislosti na opioidech v ČR: kritický pohled. *Česká a slovenská psychiatrie* **115**, 53–58 (2019).
3. Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP, P. skupina substituční léčby. Standard substituční léčby. Dostupné z: https://snncls.cz/wp/wp-content/2020/10/SSL_3.3.pdf. (2020).
4. EMA. Zubsolv. Assessment report. (2017).
5. Rozhodnutí ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon vedeném pod sp. zn. SUKLS116363/2015 ze dne 15. 5. 2018, které nabylo právní moci dne 12.10.2020.
6. Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2019. (2020).
7. Národní monitorovací středisko pro drogy a závislosti. Zpráva o nelegálních drogách v České republice 2024. (2024).
8. VZP ČR. Odpověď na žádost o informace: data o pacientech, u kterých byla na ambulantním výkonu vykázána základní diagnóza F11 (Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním opioidů) v letech 2016 až 2020. (2021).

9. Národní zdravotnický informační portál [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2025 [cit. 28. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz>. ISSN 2695-0340.
10. Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP. Odborné stanovisko Psychiatrické společnosti ČLS JEP a Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP ze dne 16. 12. 2021, založeno do spisu dne 20. 12. 2021, č. j. sukl338937/2021 a sukl338971/2021. (2021).
11. Společnost pro návykové nemoci ČLS JEP. Odborné stanovisko Společnosti pro návykové nemoci ČLS JEP ze dne 19. 3. 2025, založeno do spisu dne 26. 3. 2025, č. j. sukl106136/2025 a dne 28. 3. 2025, č.j. sukl109263/2025. (2025).
12. Gunderson E., Hjelstrom P., Sumner, M. Effects of a Higher-bioavailability Buprenorphine/Naloxone Sublingual Tablet Versus Buprenorphine/Naloxone Film for the Treatment of Opioid Dependence During Induction and Stabilization: A Multicenter, Randomized Trial. 2015.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

LP ZUBSOLV obsahuje fixní kombinaci léčivých látek buprenorfin a naloxon v lékové formě sublingvální tablety. Sublingvální tablety LP ZUBSOLV mají odlišnou (vyšší) biologickou dostupnost než konvenční sublingvální tablety typu LP SUBOXONE.

Buprenorfin je částečný agonista/antagonista μ - a κ -opioidních receptorů v mozku. Jeho aktivita v opioidní udržovací léčbě je dána pomalým reverzibilním uvolňováním jeho vazby na opioidní receptory, která může po relativně dlouhou dobu u závislých pacientů minimalizovat potřebu další dávky drogy.

Naloxon je plný antagonist μ -opioidních receptorů, vzhledem k nízké sublingvální biologické dostupnosti má naloxon při sublingválním užití nevýznamné nebo žádné účinky. Ovšem při intravenózním podání jedincům se závislostí na opioidech přítomnost naloxonu v kombinovaném přípravku vyvolává výrazné opioidní antagonistické účinky a syndrom z vysazení opioidů, čímž se zabraňuje zneužití intravenózního podání.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Posuzovanou indikací je registrovaná indikace *substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče*. Léčba je určena pro užití u dospělých a dospívajících starších 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti, a bude hrazena pouze adherentním pacientům.

Žadatelem navrhovaná indikace pro úhradu je tedy v souladu s registrovanou indikací dle SmPC.¹

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Závislost na opioidech a její důsledky představují vážný veřejno-zdravotní problém. Nelegální užívání opioidů je spojeno s vysokou somatickou komorbiditou včetně infekčních onemocnění, s vysokou úmrtností a psychiatrickou komorbiditou.² Substituční léčba je standardizovaný léčebný postup spočívající v náhradě užívané látky za látku jinou, obvykle s bezpečnějším profilem, vhodnějšími farmakologickými vlastnostmi v odlišné lékové formě. Je definována jako ambulantní, časově předem neomezená, udržovací léčba substituční látkou, je využíváno agonistů opiátových receptorů.³ Substituční terapie patří k nejúčinnějším z dostupných typů léčby závislosti na opioidech. Jedná se o standardní a ve světě uznávanou metodu léčby závislosti. Cílem substituční léčby je snížení užívání ilegálních drog, a tím minimalizace zdravotního poškození pacienta. Doprovodnými cíli může být redukce kriminálního chování a sociální stabilizace pacientů.³

Postavení přípravku v managementu léčby

Kombinace léčivých látek buprenorfin a naloxon patří do skupiny léčiv určených k lege artis substituční léčbě závislosti na návykových látkách ze skupiny opioidů.³ LP ZUBSOLV rozšíří nabídku léčiv užívaných v substituční léčbě závislosti na opioidech.

Identifikace relevantních komparátorů

Pro substituční léčbu závislosti na opioidech existují v ČR v současné době tři možnosti léčby^{2,3}:

1. Kombinace buprenorfin/naloxon v lékové formě sublingvální tablety
2. Buprenorfinová substitute
3. Metadonová substitute

Centrální nákup metadonové substance je hrazen z dotace MZ, metadon je pro pacienty zdarma. Dostupnost metadonových programů je však omezená, jejich kapacita je dlouhodobě naplněná (cca 700 osob) a pro řadu vhodných pacientů je metadonová léčba nedostupná.² Žádný léčivý přípravek s obsahem buprenorfinu není momentálně v posuzované indikaci hrazen.

Ústav dodává, že aktuálně (SCAU250501) je v lékové formě sublingvální tablety s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon hrazen LP SUBOXONE, 8MG/2MG SLG TBL NOB 7 (kód SÚKL 0027903), LP BUPENSANDUO, 8MG/2MG SLG TBL NOB 7 (kód SÚKL 0221359), LP LIBROXAR 8MG/2MG SLG TBL NOB 7, kód SÚKL 0246334, LP ZUBSOLV, 1,4MG/0,36MG SLG TBL NOB 7, kód SÚKL 0238329.

Relevantními komparátory jsou tedy již hrazené léčivé přípravky s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Do studií účinnosti a bezpečnosti OX219-006 a OX219-007 s LP ZUBSOLV byli zařazeni dospělí pacienti závislí na opioidech. Přestože studie byly provedeny v USA, byla zařazená populace pacientů považována za relevantní pro populaci závislých na opioidech v EU, přičemž většina pacientů uvedla celoživotní užívání heroinu (62,6 % ve studii OX219-006 a 66,4 % ve studii OX219-007).^{1,4,12}

Studie ISTART, OX219-006^{1,4,12}: randomizovaná, non-inferiorní, multicentrická studie zahrnuje 758 pacientů splňující kritéria závislosti na opioidech a měli alespoň mírné abstinenční příznaky. Cílem bylo posoudit účinnost časně léčby při přechodu mezi léčbou LP ZUBSOLV ve srovnání s generickou monoterapií buprenorfinem pro indukci a LP SUBOXONE FILM (sublingvální buprenorfin s naloxonem) pro udržovací fázi léčby opioidy.

Primárním koncovým ukazatelem bylo **udržení v léčbě 3. a 15. den**.

Ve dnech 1 a 2 dostávali pacienti zaslepenou fixní kombinaci buprenorfin a naloxon (LP ZUBSOLV) (5,7/1,4 mg a 5,7/1,4 nebo 11,4/2,8 mg) nebo generickou monoterapii buprenorfinem (8 mg a 8 nebo 16 mg). Ve dnech 3 až 14 byli pacienti užívající generický buprenorfin nezaslepeně převedeni na LP SUBOXONE FILM/standardní fixní kombinaci buprenorfin a naloxon a pacienti v rameni LP ZUBSOLV pokračovali v léčbě. Stabilizační dávky byly na základě klinických příznaků titrovány na maximální denní dávku 17,1/4,2 mg pro LP ZUBSOLV, resp. 24/6 mg pro LP SUBOXONE FILM. **V případě primárního cílového ukazatele udržení na léčbě byl LP ZUBSOLV non-inferiorní ve srovnání s buprenorfinem/LP SUBOXONE jak ve 3., tak v 15. dni: Ve 3. dni bylo 93,9 % pacientů (309/329) ve skupině LP ZUBSOLV udrženo v léčbě ve srovnání s 92,6 % (302/326) ve skupině buprenorfinu; rozdíl LP ZUBSOLV vs. buprenorfin: 1,3 % (95 % CI -2,6, 5,1; p=0,512). V den 15 bylo 83,0 % pacientů (273/329) ve skupině LP ZUBSOLV udrženo na léčbě ve srovnání s 82,5 % (269/326) ve skupině LP SUBOXONE (rozdíl 0,5 %, 95 % CI -5,3, 6,3; dolní hranice pro rozpětí noninferiority byla ≥ 10 %). **Non-inferiorita byla prokázána také v celém souboru analýz, čímž byla podpořena primární analýza** [rameno s LP ZUBSOLV: 93,2 % (357/383); rameno s generickým buprenorfinem: 91,7 % (344/375); p=0,440]. Sekundární koncové ukazatele účinnosti (retence při každé návštěvě, COWS, SOWS, skóre cravingu VAS a doba do prvního negativního vzorku moči na opioidy) byly mezi jednotlivými léčebnými postupy podobné, bez statisticky významných rozdílů.**

Studie OX219-007⁴: prospektivní, randomizovaná, multicentrická, zaslepená, aktivně kontrolovaná studie s paralelními skupinami, která srovnávala léčbu LP ZUBSOLV v porovnání s generickou monoterapií buprenorfinem v indukci udržovací léčby opioidy. Zařazeno bylo 310 pacientů. **Primárním koncovým bodem bylo udržení v léčbě ve 3. dni.** Ve dnech 1 a 2 dostávali pacienti zaslepenou fixní dávku LP ZUBSOLV (5,7/1,4 mg a 5,7/1,4, resp. 11,4/2,8 mg) nebo buprenorfinu (8 mg a 8, resp. 16 mg). Třetí den dostávali všichni pacienti nezaslepeně LP ZUBSOLV (5,7/1,4 nebo 11,4/2,8 mg). Jako sekundární koncové body byly hodnoceny stejné další ukazatele klinické účinnosti jako ve studii OX219-006. Randomizováno 310 pacientů: 155/155 zahrnuto do indukční fáze, udržovací fázi zahájilo 132 pacientů ze skupiny kombinace vs. 147 pacientů ze skupiny monoterapie. Výsledky studie ukázaly, že **v den 3 zůstalo 95,3 % (122/128) pacientů na léčbě generickým buprenorfinem oproti 88,3 % (113/128) ve skupině LP ZUBSOLV (p=0,040), rozdíl -7,0 % (95 % CI -13,7, 0,4).** Sekundární koncové ukazatele (COWS, SOWS a craving VAS) naznačily podobné účinky léčby LP ZUBSOLV a buprenorfinem. Ačkoli analýza primárního koncového bodu neprokázala non-inferioritu, zkoumání důvodů pro přerušení studie a přezkum údajů pro sekundární koncové body nenaznačují, že by to bylo způsobeno rozdílem v účinnosti nebo bezpečnosti mezi léčebnými skupinami. Další ujištění poskytuje post hoc analýza setrvání v léčbě ve 3. dni s použitím údajů shromážděných z obou studií OX219-006 a-007, které podpořily závěr o non-inferioritě LP ZUBSOLV vůči buprenorfinu (a to při předem stanoveném rozpětí non-inferiority 10 %).

Studie OX219-008⁴: prodloužená otevřená studie, zahrnuto 665 pacientů závislých na opioidech (pacienti, kteří dokončili studii OX219-006 nebo OX219-007 a rozhodli se pokračovat v podávání LP ZUBSOLV). Cílem studie bylo shromáždění údajů o dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti léčby, vlivu na kvalitu života a zdravotně ekonomické parametry léčby. Pacienti podstoupili až 24 dalších týdnů léčby. Bylo zjištěno, že LP ZUBSOLV je u pacientů závislých na opioidech po šesti měsících léčby dobře snášen a je účinný. Bezpečnostní profil byl obdobný s profilem typickým pro sublingvální buprenorfinové léčivé přípravky. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla zácpa (2,9 %). Vyskytla se jedna závažná nežádoucí příhoda související s léčbou (deprese), 6 pacientů přerušilo studii z důvodu nežádoucích účinků. Míra retence v týdnech 4, 8, 12, 16, 20 a 24 (EOS) byla 84,7 %, 72,6 %, 63,9 %, 57,6 %, 50,1 % a 43,9 %. Míra retence ve 24. týdnu (konec studie) odpovídala předchozím dlouhodobým klinickým studiím s buprenorfinem. Craving-skóre se během rozšiřující studie nadále zlepšovalo: na počátku studie před zahájením léčby bylo průměrně 70,8 a ve 24. týdnu a se zlepšilo na 10,9. Míra retence odpovídala předchozím dlouhodobým studiím s buprenorfinem (43,9 % ve 24. týdnu/konci studie) a může odrážet absenci doplňkové léčby během studie (např. poradenství, účast v programech 12 kroků).

PK-studie OX219-014^{1,4}: otevřená, randomizovaná cross-over studie farmakokinetiky k vyhodnocení **srovnatelné biologické dostupnosti LP ZUBSOLV s LP SUBOXONE** a bezpečnosti ve dvou dávkových úrovních u 125 zdravých dobrovolníků.

Kohorta 1/64 subjektů: ZUBSOLV 11,4/2,9 mg vs. 2 x SUBOXONE 8/2 mg

Kohorta 2/ 61 subjektů: 2 x ZUBSOLV 1,4/0,36 mg vs. 2 x SUBOXONE 2/0,5 mg

Farmakokinetika byla hodnocena u 123 subjektů. Demografické a základní charakteristiky obou kohort byly podobné.

Expozice buprenorfinu splňovala předem stanovená kritéria proporcionality na základě AUC_{0-t}, zatímco AUC_{inf} naznačovala mírně méně než proporcionalní nárůst expozice se zvyšující se dávkou. Pokud jde o naloxon, AUC_{0-t} i AUC_{inf} splňovaly kritéria proporcionality dávky. C_{max} buprenorfinu i naloxonu se s dávkou zvyšovala mírně méně než proporcionalně.

Výsledky: LP ZUBSOLV 11,4/2,9 mg vykazoval ekvivalentní expozici buprenorfinu jako 16/4 mg (2x8/2 mg buprenorfin/naloxon podávaný jako konvenční sublingvální tablety, avšak LP ZUBSOLV 2x1,4/0,36 mg vykazoval o 20 % nižší expozici buprenorfinu než 2x2/0,5 mg buprenorfin/naloxon podávaný jako konvenční sublingvální tablety. Expozice naloxonu nebyla u LP ZUBSOLV vyšší při žádné z testovaných úrovní dávky. Vzhledem k malým odchylkám v parametrech expozice dávkové proporcionality buprenorfinu i odchylkám od přísné proporcionality složení u tří nižších sil (0,17/0,18 mg, 1,4/0,36 mg a 2,9/0,71 mg) se nedoporučuje používat násobky tří nižších dávek LP ZUBSOLV k náhradě některé ze tří vyšších dávek.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání LP ZUBSOLV jsou konstipace, nauzea, insomnie, cefalgie, bolest, příznaky z vysazení, periferní edém.¹ Nebyly zjištěny žádné nové významné informace k bezpečnosti.⁴

Ústav shrnuje:

Odborné podklady^{1,4} k LP ZUBSOLV (5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7) v substituční léčbě závislosti na opioidech prokazuje obdobnou účinnost a bezpečnost s léčivými přípravky zařazenými do skupiny léčivých přípravků s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon. LP ZUBSOLV je účinnou a dobře snášenou možností indukční a časné stabilizační léčby závislosti na opioidech.

Údaje z klinické praxe

Nejsou k dispozici.

Limitace klinické evidence

Ústav nenalezl zásadní limitace, které by bránily stanovení úhrady v posuzované indikaci.

Posouzení inovativnosti

Žadatel nenavrhuje vyhodnocení posuzovaného LP ZUBSOLV jako vysoce inovativního. S ohledem na tuto skutečnost se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikace je substituční léčba závislosti na opioidech.

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že léčivý přípravek ZUBSOLV svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem *fixní kombinace léčivých látek buprenorfin a naloxon*, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků **zařazuje**.

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

ODTD = 5,7 mg buprenorfinu

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky *fixní kombinace léčivých látek buprenorfin a naloxon (N07BC51)* byla stanovena v předchozí revizi úhrad sp. zn. SUKLS116363/2015⁵ dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO). ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Podrobný postup stanovení ODTD je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisové dokumentace.⁵

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO	Doporučené dávkování dle SPC
Fixní kombinace buprenorfin a naloxon	N07BC51 (SUBOXONE)*	1 tableta o obsahu 8 mg buprenorfinu / 2 mg naloxonu	1x denně	8 mg (vztaženo na buprenorfin)	2-24 mg buprenorfinu 1xdenně
	N07BC51 (ZUBSOLV)	1 tableta o obsahu 5,7 mg buprenorfinu / 1,4 mg naloxonu	1x denně	8 mg (vztaženo na buprenorfin)	až 17,2 mg buprenorfinu denně

*Ústav stanovil ODTD fixní kombinace buprenorfin a naloxon ve výši 1 tablety LP SUBOXONE o síle 8 mg / 2 mg s frekvencí dávkování 1x denně v předchozí hloubkové revizi sp. zn. SUKLS116363/2015⁵.

SmPC LP ZUBSOLV uvádí, že ve srovnávacích studiích biologické dostupnosti LP ZUBSOLV o síle tablety 11,4 mg buprenorfinu a 2,9 mg naloxonu vykazoval ekvivalentní expozici buprenorfinu jako 16 mg buprenorfinu s 4 mg naloxonu, resp. 2x 1 tableta o obsahu 8 mg buprenorfinu a 2 mg naloxonu.

Ústav stanovil ODTD fixní kombinace buprenorfin a naloxon ve výši 1 sublingvální tablety LP ZUBSOLV o síle 5,7 mg / 1,4 mg s frekvencí dávkování 1x denně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Žadatel nepožaduje stanovení zvýšené úhrady ani bonifikace.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

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

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka fixní kombinace buprenorfin a naloxon (N07BC51) není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. S ohledem na uvedené ji Ústav do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona **nezařazuje**.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Maximální cena posuzovaného LP ZUBSOLV byla pravomocně stanovena v předchozím průběhu předmětného správního řízení (rozhodnutí č. j. sukl23791/2022 ze dne 2. 2. 2022).

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

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

Základní úhrada byla pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s léčivými přípravky s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon (N07BC51) stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS116363/2015⁵. Rozhodnutí v tomto správním řízení bylo vydáno dne 15. 5. 2018 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků stanovena takto:

Jádrová základní úhrada: 38,5289 Kč za ODTD

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

Základní úhrada léčivou látku s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanoveními § 18 a § 20 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada jádrová za jednotku lékové formy – **fixní kombinace buprenorfin a naloxon** (ODTD 5,7000 mg buprenorfinu)
Frekvence dávkování: 1x denně
Interval: od 2,85 mg do 11,4 mg
5,7 mg (ODTD) 38,5289 Kč

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

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

Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0238333	ZUBSOLV	5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7	269,70	269,70	408,47

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Analýza nákladové efektivity

Ústav uvádí, že stanovil úhradu posuzovanému LP ZUBSOLV 5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7, kód SÚKL 0238333, s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon postupem podle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem ke způsobu stanovení základní úhrady není hodnocení nákladové efektivity vyžadováno.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet LP ZUBSOLV (fixní kombinace buprenorfin a naloxon) ve srovnání s komparátorem, kterým je stav bez hrazené léčby, v indikaci substituční léčba závislosti na opioidech u populace pacientů užívajících opiátovou substituční terapii fixní kombinací buprenorfinu a naloxonu (LP SUBOXONE), kterým tato terapie dosud nebyla hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Velikost cílové populace byla na základě dat z Národního registru léčby uživatelů drog (NRLUD)^{6,7}, dat VZP ČR⁸ a publikace Mravčík a Orlíková, 2019² odhadnuta na 1 780 až 2 100 pacientů a penetrance na trh představovala 70 až 100 %, což odpovídá celkem 1 246 až 2 100 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 408,47 Kč/balení LP ZUBSOLV 5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7, kód SÚKL 0238333 (návrh žadatele ve shodě s kalkulací Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 26 561 872 až 44 752 417 Kč v prvních pěti letech bez zohlednění započitatelných doplatků. V případě zohlednění započitatelných doplatků dopad na rozpočet činil 28 569 928 až 48 135 663 Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP ZUBSOLV odpovídaly 106 565 Kč bez zohlednění započitatelných doplatků a 114 625 Kč se zohledněním započitatelných doplatků. Celkové náklady u neléčeného pacienta odpovídaly 0 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

Žadatel v předložené analýze dopadu na rozpočet při odhadu počtu léčených pacientů započítal jednak pacienty, kteří jsou hlášeni do registru NRLUD, avšak v současné době jim není léčba léčivými přípravky s obsahem buprenorfinu a naloxonu hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Dále žadatel na základě publikace Mravčík a Orlíková, 2019² předpokládal, že přibližně polovina pacientů léčených kombinací buprenorfin + naloxon není do registru NRLUD hlášena, a tyto pacienty přičítal k pacientům hlášeným do registru NRLUD. Celkem tedy odhadl 1 780 až 2 100 pacientů vhodných k léčbě v 1. až 5. roce analýzy.

Žadatel k tomu uvedl, že lze tento scénář označit za maximalistický, resp. vysoce konzervativní, jelikož nelze automaticky předpokládat, že pacienti nenahlášení do NRLUD splňují navržené preskripční či indikační omezení úhrady. Dále provedl externí validaci pomocí otevřených dat o hromadně vyráběných léčivých přípravcích vykázaných v rámci veřejného zdravotního pojištění (dostupných do roku 2022)⁹ a dat o počtech unikátních pacientů ošetřených pomocí ATC skupiny N07BC51 (buprenorfin, kombinace) za rok 2023 a první tři čtvrtletí roku 2024. Z těchto dat vyplývá, že od změny preskripčního omezení na „E/PSY, NAV“ v roce 2022 došlo k nárůstu počtu léčených pacientů, kterým byla léčba hrazena, z 212 v roce 2021 na 1 523 v roce 2024.

Ústav konstatuje, že žadatelův odhad počtu pacientů vhodných k léčbě považuje za souladný s dostupnými daty a akceptuje jej.

Dávkování

V analýze bylo uvažováno dávkování 5,7 mg buprenorfinu a 1,4 mg naloxonu (jedna sublingvální tableta LP ZUBSOLV) jednou denně. Jelikož má být dle platného SmPC¹ LP ZUBSOLV dávka postupně titrována na dávku dle klinického účinku v závislosti na individuálních potřebách pacienta, žadatel v reakci na výzvu k součinnosti předložil výsledky alternativních scénářů, v nichž uvažoval alternativní dávkovací schéma jednu tabletu dvakrát denně, tedy dvojnásobnou dávku oproti základnímu scénáři, a to u různého podílu pacientů (10 až 100 %). Při 100 % podílu pacientů užívajících dvě tablety denně činil dopad na rozpočet 53,1 až 89,5 milionů Kč v 1. až 5. roce.

Zároveň však žadatel uvedl, že z dat NRHZS o vykázaných DDD v dané ATC skupině při porovnání s počtem ošetřených pacientů lze odvodit, že průměrná spotřeba jednoho pacienta ročně je nižší než jedna tableta LP ZUBSOLV denně. Z hlášení DIS-13 za rok 2024, kdy měly úhradu všechny síly LP ZUBSOLV, je navíc patrné, že většina pacientů byla léčena silou 5,7MG/1,4MG (dle základního scénáře). Nadto Ústav uvádí, že ODTD pro LP ZUBSOLV 5,7MG/1,4MG byla stanovena na 1 tabletu s frekvencí dávkování 1x denně. S ohledem na výše uvedené tak Ústav dávkování použité v základním scénáři (1 tableta LP ZUBSOLV 1x denně) akceptuje.

Scénář zohledňující započitatelné doplatky

Ve scénáři zohledňujícím započitatelné doplatky byly náklady v souvislosti se započitatelnými doplatky na LP ZUBSOLV kalkulovány ve výši 30,88 Kč/balení. Při odvození těchto nákladů bylo postupováno na základě Seznamu cen a úhrad platného ke dni 1. 5. 2025 následovně:

Započitatelný doplatek pro LP SUBOXONE 8MG/2MG SLG TBL NOB 7 (kód SÚKL 0027903): 43,34 Kč

Počet DDBAL LP SUBOXONE 8MG/2MG SLG TBL NOB 7 (kód SÚKL 0027903): 7,0000

Počet DDBAL LP ZUBSOLV 5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7 (kód SÚKL 0238333): 4,9875

*43,34 Kč/7,0000*4,9875 = 30,88 Kč*

V žadatelem předloženém scénáři nebylo zohledněno čerpání nákladů v souvislosti se započitatelným doplatkem až po naplnění ochranného limitu.

Z publikace Výroční zpráva 2020⁶ vyplývá, že průměrný věk pacientů hlášených v registru NRLUD, žádajících o léčbu závislosti na opioidech, je 38,2 let (tabulka 9-8 na straně 189). V kategorii 65 let a více se nacházelo pouze 0,3 % těchto pacientů. Ústav tak zohlednil u všech pacientů výši ochranného limitu 5 000 Kč ročně. Roční náklady na pacienta pouze v souvislosti se započitatelným doplatkem činí 30,88 Kč / 7 tablet * 365,25 dní = 1 117,27 Kč. V průběhu kalendářního roku tak nedojde k naplnění ochranného limitu 5 000 Kč. Z toho vyplývá, že zdravotním pojišťovnám v souvislosti se započitatelnými doplatky na LP ZUBSOLV nebudou generovány další náklady nad rámec stanovené úhrady ze zdravotního pojištění.

Výsledky a nejistota analýzy

Níže Ústav prezentuje pouze výsledek analýzy dopadu na rozpočet bez zohlednění započitatelných doplatků, neboť dle Ústavu nebudou zdravotním pojišťovnám v souvislosti se započitatelnými doplatky na LP ZUBSOLV generovány další náklady.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů neléčba	1 780	1 860	1 940	2 020	2 100
	Náklady neléčba (Kč)	0	0	0	0	0
	Náklady celkem (Kč)	0	0	0	0	0
Svět s intervencí	Počet pacientů neléčba	534	372	194	0	0
	Počet pacientů ZUBSOLV (HI)	1 246	1 488	1 746	2 020	2 100
	Náklady neléčba (Kč)	0	0	0	0	0
	Náklady ZUBSOLV (HI) (Kč)	26 561 872	31 717 802	37 214 077	43 050 695	44 752 417
	Náklady celkem (Kč)	26 561 872	31 717 802	37 214 077	43 050 695	44 752 417
	Dopad na rozpočet (Kč)	26 561 872	31 717 802	37 214 077	43 050 695	44 752 417
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*		3,8	5,0	6,2	7,5	9,0
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)**		53,1	63,4	74,4	86,1	89,5

HI – hodnocená intervence

* Penetrace LP ZUBSOLV 10 až 20 % v 1. až 5. roce

** Dávkování LP ZUBSOLV 2 tablety denně u 100 % pacientů

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav v souladu s rozhodnutím MZ č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR sp. zn. FAR: L85/2015 provedl srovnání se skutkově obdobnými případy, přičemž výše dopadu na rozpočet se jeví jako přiměřená.

Tabulka: Srovnání se skutkově obdobnými případy – správné řízení pro shodná či obdobná onemocnění (MKN F00-F99 – poruchy duševní a poruchy chování)

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS9055/2014	STRATTERA	ADHD	6-45 milionů Kč
SUKLS56042/2014	ABILIFY MAINTENA	schizofrenie	úspora
SUKLS61687/2014	RITALIN	narkolepsie	0,94-0,94 milionů Kč
SUKLS107137/2014	FYCOMPA	epilepsie	2,1-2,6 milionů Kč
SUKLS33914/2015	BRINTELLIX	deprese	0,15-0,9 milionů Kč
SUKLS54703/2017	Aripiprazol parenterální depotní	schizofrenie	2-14 milionů Kč
SUKLS213595/2018	BUCCOLAM	epilepsie	úspora
SUKLS47994/2019	BRIVIACT	epilepsie	úspora

SUKLS82619/2021	FYCOMPA	epilepsie	0,8-2,1 milionů Kč
SUKLS323935/2021	ONTOZRY	epilepsie	13-41 milionů Kč
SUKLS337858/2021	SLENYTO	insomnie	dohoda s plátcí
SUKLS269850/2022	FINTEPLA	epilepsie	dohoda s plátcí
SUKLS282064/2022	EPIDYOLEX	epilepsie	dohoda s plátcí
SUKLS212921/2023	Antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů parenterální	schizofrenie	0,8-6,1 milionů Kč
SUKLS83510/2023	SPRAVATO	deprese	dohoda s plátcí

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že stanovení úhrady léčivému přípravku s výše uvedeným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí MZ mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami. Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Ústav konstatuje, že nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet LP ZUBSOLV (fixní kombinace buprenorfin a naloxon) v indikaci substituční léčba závislosti na opioidech u populace pacientů užívajících opiátovou substituční terapii fixní kombinací buprenorfin a naloxon (LP SUBOXONE), kterým tato terapie dosud nebyla hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, odhaduje 1 246 až 2 100 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 26,6 až 44,8 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

E/PSY, NAV

P: Kombinace buprenorfin/naloxon je hrazena v rámci substituční léčby závislosti na opioidech/opioidech. Terapie je určena pro užití u dospělých a dospívajících nad 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti. Léčba se nehradí při non-adherenci. Za non-adherenci se považuje například nedodržení schématu předepsaných plánovaných návštěv.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

E/PSY, NAV

P: Fixní kombinace buprenorfin a naloxon je hrazena v indikaci substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Terapie je určena pro užití u dospělých a dospívajících nad 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti. Léčba se nehradí při non-adherenci. Za non-adherenci se považuje například nedodržení schématu předepsaných plánovaných návštěv.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení/vykazovací limit

Žadatel navrhuje pro posuzovaný LP ZUBSOLV preskripci specialisty v oboru „PSY“ (psychiatrie, dětská a dorostová psychiatrie, gerontopsychiatrie) nebo „NAV“ (návykové nemoci) bez možnosti přenositelnosti preskripce na lékaře jiných odborností („E“). Ústav se proto v průběhu správního řízení zabýval účelností podmínek úhrady, resp. stavem, kdy je substituční léčba fixní kombinací buprenorfin a naloxon (LP SUBOXONE) soustředěna do specializovaných center. Podle **Psychiatrické společnosti ČLS JEP a Společnosti návykových nemocí ČLS JEP (SNN)** je vykazovací limit „S“ stanovený léčivým přípravkům nevyhovující, kapacity a pokrytí center jsou nedostatečné.¹⁰

Léčba fixní kombinací buprenorfin a naloxon (resp. opiátová substituční léčba, OST) musí být prováděna pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou závislosti na opioidech/léčbou abúzu opioidů.^{1,3} Závislost na opioidech diagnostikuje a z ní vyplývající indikaci k zařazení do substituční léčby stanovuje lékař s atestací v oboru léčby návykových nemocí (NAV) nebo psychiatr (PSY).³ OST je uznávanou, vědecky ověřenou intervencí pro závislé na opiátech, je základním pilířem v léčbě závislosti na opioidech a metodou první volby. **Dle SNN** jsou finanční a místní dostupnost OST naprosto nezbytnými podmínkami pro úspěšnou léčbu závislosti na opioidech na individuální úrovni a pro dostatečné léčebné pokrytí na populační úrovni. OST přitom probíhá v souladu s registrovanou indikací¹ v rámci lékařské, sociální a psychologické péče i v ambulanci daného specialisty: lékaři se specializovanou způsobilostí v oboru PSY a NAV provádí hrazenou OST jako tzv. rozšířenou substituční léčbu, zahrnující poskytování substituční látky a také sociální a psychologickou péči jako další formy péče (např. poradenství, týkající se zdravotního stavu a léčby, psychoterapii, adiktologickou léčbu, sociální práci/poradenství, ošetrovatelské služby, volnočasové aktivity, léčbu či zprostředkování léčby dalších psychických a somatických onemocnění, a další). Služby mohou být zajišťovány interně i externě, důležitá je šíře a pestrost poskytovaných služeb. V praxi jsou běžné obě situace, a to jak v ambulanci oboru psychiatrie, tak v ambulanci odbornosti návykové nemoci.¹¹ **Při změně preskripce z vykazovacího limitu „S“ na „E/PSY,NAV“ (tj. ve specializovaných ambulancích) bude hrazenou substituční léčbu předepisovat pouze uvedený lékař, který v současnosti již má zkušenost s preskripcí léčivých přípravků s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon a managementem OST. S ohledem na výše uvedené považuje Ústav návrh žadatele za opodstatněný. S ohledem na účinnost a bezpečnost předmětného léčivého přípravku Ústav stanovuje vykazovací limit pro předmětné přípravky „E/PSY, NAV“: léčba předmětným LP ZUBSOLV bude vázaná na výhradní preskripci lékaře se specializovanou způsobilostí v oboru psychiatrie (PSY) a adiktologa (NAV), bez možnosti přenositelnosti preskripce na lékaře jiných odborností („E“).**

Indikační omezení

Ústav stanovil předmětnému LP ZUBSOLV znění indikačního omezení v souladu se schválenou registrovanou indikací dle SmPC předmětného léčivého přípravku, a v kontextu indikačního omezení stanoveného již hrazeným léčivým přípravkům s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon (resp. dle poslední hloubkové revize fixní kombinace buprenorfin a naloxon, sp. zn. SUKLS116363/2015⁵). Úhrada předmětného léčivého přípravku je výslovně podmíněna souběžnou realizací doprovodných nefarmakologických služeb, sociologické a psychologické péče. Znění indikačního omezení je také v souladu s aktuálním doporučením³ a stanoviskem odborných společností^{10,11}, i návrhem žadatele. Fixní kombinace buprenorfin a naloxon v lékové formě sublingvální tablety zabraňuje nesprávnému použití a zneužití buprenorfinu při substituční léčbě závislosti na opioidech. Současné znění indikačního omezení jasně vymezuje skupinu pacientů závislých na všech látkách ovlivňujících opioidní receptory, léčba není hrazena, pokud není pacient adherentní k léčbě. Dle PS a SNN je toto znění indikačního omezení dostačující a reflektuje potřeby klinické praxe.¹¹

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňěk názvu:
0238333	ZUBSOLV	5,7MG/1,4MG SLG TBL NOB 7

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem fixní kombinace buprenorfin a naloxon.**

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem **fixní kombinace buprenorfin a naloxon**, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 269,70 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Stanovení výše úhrady“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady je shodná jako návrh žadatele a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/PSY, NAV

P: Fixní kombinace buprenorfin a naloxon je hrazena v indikaci substituční léčba závislosti na opioidech v rámci lékařské, sociální a psychologické péče. Terapie je určena pro užití u dospělých a dospívajících nad 15 let, kteří souhlasili s léčbou závislosti. Léčba se nehradí při non-adherenci. Za non-adherenci se považuje například nedodržení schématu předepsaných plánovaných návštěv.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „S“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

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

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

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

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

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová
pověřena vedením Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv