

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
Praha

V Praze dne 20. 5. 2022

Ke sp. zn. SUKLS48833/2017

Hlubková revize systému úhrad léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p. o., resp. v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků – parciální agonisté dopaminových receptorů, p. o., kterou Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) vede pod sp. zn. SUKLS48833/2017.

ODVOLÁNÍ ÚČASTNÍKA ŘÍZENÍ PROTI ROZHODNUTÍ Státního ústavu pro kontrolu léčiv č.j. sukl90182/2022 ze dne 2. 5. 2022.

I.

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., reg. č.: 71444246, se sídlem Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Nizozemské království, zastoupená společností Lundbeck Česká republika s.r.o. která je dále zastoupená na základě substituční plné moci PharmDr. Helenou Rösslerovou, Pod Špitálem 377, 15500 Praha 5 (dále také „Odvolatel“ nebo „společnost Otsuka“), **podává odvolání proti rozhodnutí ze dne 2. 5. 2022, č. j. sukl90182/2022** v hlubkové revizi systému úhrad léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p. o., resp. v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků – parciální agonisté dopaminových receptorů, p. o., kterým Ústav

ve výroku 1

Stanovuje na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 16 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.“) pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků - parciální agonisté dopaminových receptorů, p. o. základní úhradu ve výši 13,7092 Kč za obvyklou denní terapeutickou dávku (dále jen „ODTD“).

ve výroku 33

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0238213	RXULTI	3MG TBL FLM 28

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků parciální agonisté dopaminových receptorů, p. o.

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění mění dosavadní výši úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, že nově činí 383,86 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 ustanovení § 33 odst. 2 a 3, § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2

vyhlášky č. 376/2011 Sb. nemění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, které zůstávají stanoveny takto:

E/PSY

P: Brexpiprazol je hrazen k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u dospělých pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI větší nebo rovno 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie

(dále jen „napadené rozhodnutí“).

Odvolatel tímto podává odvolání proti výrokům č. 1 a 33 napadeného rozhodnutí, tedy proti výroku o výši základní úhrady a proti výroku o výši a podmínkách úhrady léčivého přípravku RXULTI.

Odvolatel je názoru, že řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, je stíženo několika zásadními vadami, z nichž každá představuje porušení základních zásad správního řízení.

Napadené rozhodnutí je nezákonné, nesprávné a nepřezkoumatelné.

Konkrétní vady napadeného rozhodnutí Odvolatel spatřuje v následujících skutečnostech a svoje odvolání odůvodňuje následovně:

II.

NEZÁKONNÉ VYDÁNÍ NAPADENÉHO ROZHODNUTÍ Z DŮVODU ZASTAVENÍ ŘÍZENÍ, KTERÉ PŘEDCHÁZELO JEHO VYDÁNÍ, EX-LEGE

V průběhu řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, Odvolatel upozorňoval, že podle přechodných ustanovení čl.II odst. 1 věty první a druhé zákona č. 371/2021 Sb. se ke dni nabytí účinnosti tohoto zákona zastavují hloubkové revize systému maximálních cen nebo úhrad vedené podle § 39I zákona č. 48/1997 Sb., ve znění účinném od 1. prosince 2011 do dne nabytí účinnosti tohoto zákona, pokud v těchto řízeních nedošlo k vydání rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv, které nabylo právní moci přede dnem nabytí účinnosti tohoto zákona. To neplatí pro rozhodnutí vrácená odvolacím orgánem Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv k novému projednání věci a pro první hloubkové revize systému maximálních cen nebo úhrad prováděné v referenční skupině.

Citované ustanovení tak stanoví, že přímo ex lege se ke dni nabytí účinnosti zákona č. 371/2021 Sb. (tj. k 1. 1. 2022) zastavují hloubkové revize, pokud nedošlo k vydání rozhodnutí Ústavu pro kontrolu léčiv, které nabylo právní moci přede dnem 1. 1. 2022, a to v případě, že nejde o rozhodnutí vrácená odvolacím orgánem Ústavu k novému projednání anebo nejde o první hloubkovou revizi prováděnou v referenční skupině.

Odvolatel upozorňoval, že u řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, jsou kumulativně splněny všechny zákonem stanovené předpoklady. Toto správní řízení bylo Ústavem zahájeno dne 17. 3. 2017 jako druhá hloubková revize. Jde tedy o hloubkovou revizi, která není první revizí, a Ústavem nebylo vydáno rozhodnutí, které by nabylo právní moci do 1.1. 2022.

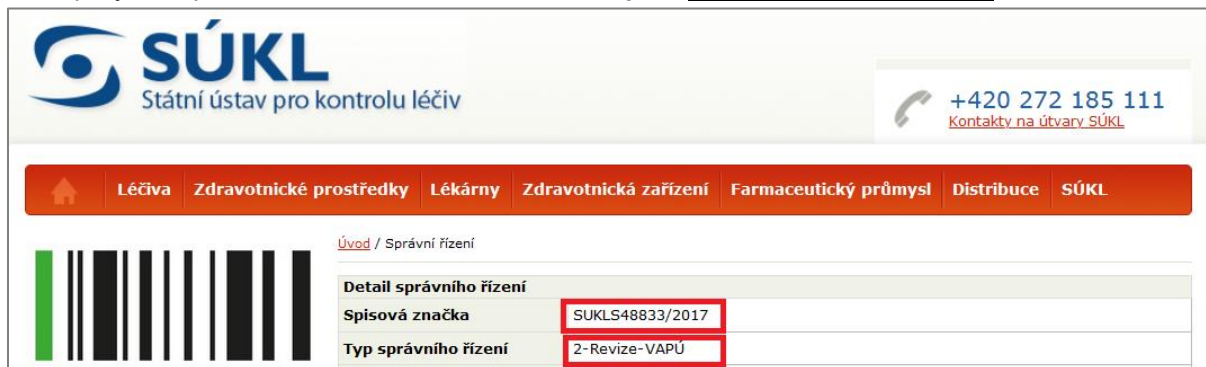
Přesto Ústav vydal napadené rozhodnutí a námitku Odvolatele vypořádal takto: „K tomu Ústav uvádí, že dle čl. II přechodných ustanovení zákona č. 371/2021 Sb. dochází k zastavení hloubkových revizí, u

nichž do 31. 12. 2021 nedošlo k vydání rozhodnutí věci a jeho pravomocnosti, nejedná-li se však řízení vrácená odvolacím orgánem k novému projednání nebo o první hloubkové revize. Ústav podotýká, že v současné době je předmětná hloubková revize správním řízením vedena pro skupinu vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků parciálních agonistů dopaminových receptorů, p. o., přičemž pro tuto skupinu doposud žádná hloubková revize neproběhla a posuzované skupina nebyla v rámci hloubkové revize nikdy posouzena. Ústav nikterak nepopírá, že původně bylo toto správní řízení zahájeno pouze pro léčivou látku aripiprazol, nicméně následně došlo ke zobecnění názvu skupiny a začlenění dalších léčivých přípravků obsahujících léčivou látku brexpiprazol a karpiprazin (POZN. LP REAGILA nejsou aktuálně do hloubkové revize zařazeny) a na probíhající hloubkovou revizi tak nelze nahlížet úzkou optikou pouze jako na hloubkovou revizi vedenou pro léčivé přípravky obsahující léčivou látku aripiprazol. Tomu neodpovídá ani obsahová část finálních hodnotících zpráv, ze kterých účastníci vychází a se kterými byli seznámeni. V důsledku upozornění účastníka Otsuka Ústav sjednotil označení a název spisu předmětné hloubkové revize, čímž došlo k žádanému administrativnímu sjednocení a je tak i dle názvu spisu zřejmé, že jde o první hloubkovou revizi skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů, p.o. Ústav dále uvádí, že skutečnost, že název hloubkové revize ve spisové službě byl napraven až dodatečně, nemá vliv na zákonnost rozhodnutí, kdy rozhodný je předmět správního řízení, který byl úpravou názvu řízení jen upřesněn.

Jde-li o uvedení odkazu na předchozí hloubkovou revizi pro léčivou látku aripiprazol ve 3FHZ, tak Ústav v této souvislosti podotýká, že do skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů, p.o. náleží kromě dalších právě i léčivá látka aripiprazol. Nejeví se tak nikterak pochybným, uvádí-li Ústav, že hloubková revize pro tuto konkrétní léčivou látku již proběhla (narozdíl od hloubkové revize skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů, p.o.).“.

S touto argumentací nelze souhlasit.

Jak již bylo uvedeno, řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí (tj. předmětná hloubková revize), bylo od počátku **vedeno v evidenci Ústavu jako druhá hloubková revize**:



Úvod / Správní řízení

Detail správního řízení	
Spisová značka	SUKLS48833/2017
Typ správního řízení	2-Revize- VAPÚ

Rovněž webové stránky Ústavu v přehledu řízení uvádějí, že jde o 2. revizi:

<https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS48833%2F2017>

SUKLS48833/2017
2-Revize-VAPÚ
Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, Orlická 2020/4, Praha 3, Mylan Pharmaceuticals Limited, Damastown Industrial Park , Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, IE MEDOCHEMIE Ltd., Konstantinoupoleos Str. 1-10, Tsiflikoudia, Limassol, CY Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, Budapest, HU Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurgvegur 76-78, Hafnarfjörður, IS Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA, ul. Pielpińska 19, Starogard Gdański, PL Egis Pharmaceuticals PLC, Keresztúri út. 30-38, Budapest, HU Vipham S.A., ul. A. i F. Radziwiłłów 9, Ożarów Mazowiecki, PL Krka, tovarna zdravil,d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, Novo mesto, SI Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, Praha 5, CZ Sandoz GmbH, Biochemiestraße 10, Kundl, AT Accord Healthcare Limited, Sage House, Pinner Road 319, Middlesex, North Harrow, GB +pharma arzneimittel GmbH, Hafnerstraße 211, Graz, AT Mylan S.A.S., Allée des Parcs 117, Saint-Priest, FR Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, Praha 4, CZ G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, Lannach, AT Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., Gallions, Wexham Springs, Framewood Road , Wexham, Slough, GB Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, Budapest, HU Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V, Henikerbergweg 292, Amsterdam, NL Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Tasmowa 7, Warszawa, PL Accord Healthcare S.L.U., Edificio Este Planta, World Trade Center 6, Barcelona, ES Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V, Henikerbergweg 292, Amsterdam, NL
Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, Vinohradská 2577/178, Praha 3 - Vinohrady, CZ Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, Husova 302, Mladá Boleslav, Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, Orlická 2020/4, Praha 3, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, Drahobejlova 1404/4, Praha 9, RBP, zdravotní pojišťovna, Michálkovická 967/108, Slezská Ostrava, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, Roškotova 1225/1, Praha 4, Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, Jeremenkova 161/11, Ostrava - Vítkovice, Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, Orlická 2020/4, Praha 3,
17. 03. 2017
0238213.8XUJTI.3MG.TBL.FLM.28

Jako **druhá hloubková revize** bylo řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, Ústavem vedeno i evidováno od jeho zahájení po celou dobu řízení, a tak nemůže být jakýchkoliv pochybností o tom, že nejde o první hloubkovou revizi prováděnou v referenční skupině.

Navíc fakt, že se nejedná o první hloubkovou revizi v dané skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, vyplývá přímo z podkladů pro napadené rozhodnutí (tj. v předmětné hloubkové revizi, vedené pod sp. zn. SUKLS48833/2017).

To, že se nejedná o první hloubkovou revizi, jednoznačně vyplývá z vyjádření Ústavu, který např. již v Návrhu hodnotící zprávy zde dne 1. 3. 2017 uvedl na str. 11:

V poslední hloubkové revizi systému úhrad předcházející tomuto správnímu řízení v dané skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, sp. zn. SUKLS26737/2010 (3), byla ODTD léčivé látky aripiprazol stanovena na základě doporučeného dávkování dle SPC a v souladu se stanoviskem Psychiatrické společnosti ČLS JEP (14) ve výši 18,0000 mg podaných s frekvencí dávkování 1 x denně.

V předchozí hloubkové revizi úhrad, sp. zn. SUKLS26737/2010 (3), byla pro léčivou látku

a ve 3. FHZ uvádí např. na str. 134:

Ústav tak již od počátku řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, výslovně odkazuje na předchozí hloubkovou revizi (sp. zn. SUKLS26737/2010), a výslovně uvádí, že tato hloubková revize předchází řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí (tj. předmětné hloubkové revizi). Ústav v předmětné hloubkové revizi reflektuje závěry předchozí hloubkové revize, i důkazy, které v ní byly předloženy a posouzeny, a po celou dobu řízení o předmětné hloubkové revizi vychází z faktu, že navazuje na hloubkovou revizi dřívější.

Ostatně právě skutečností, že vymezení předmětu správního řízení zůstává po celou dobu řízení stejné, Ústav opakovaně argumentoval při odmítání řady námitek odvolatele, týkajících se nestandardního průběhu samotného řízení a jeho nepřehlednosti.

Nadto z předchozí hloubkové revize (sp. zn. SUKLS26737/2010) Ústav následně vycházel i ve zkrácené revizi (sp. zn. SUKLS86616/2015), přičemž zákon výslovně stanoví (§ 39p odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb.), že zkrácenou revizi úhrad je možné uskutečnit pouze u referenční skupiny, ve které proběhla alespoň jedna hloubková revize. Na základě této zkrácené revize pak Ústav stanovil výši úhrady léčivé látky brexpiprazol v ISŘ RXULTI. Ústav v rozhodnutí v ISŘ RXULTI (rozhodnutí ze dne 26. 5. 2020, sp. zn. SUKLS147200/2019, č. j. suk1130054/2020) výslovně odkazuje na zkrácenou revizi (sp. zn. SUKLS86616/2015), a uvádí: „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 léčivých přípravků s obsahem aripiprazolu p.o. stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem) pod sp. zn. SUKLS86616/2015. (13) Rozhodnutí v tomto správním řízení bylo vydáno dne 20. 7. 2015 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků stanovena takto: Základní úhrada: 61,7297 Kč za ODTD“. Ústav v tomto rozhodnutí rovněž uvádí, že zařazuje léčivý přípravek RXULTI „na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky brexpiprazol a aripiprazol p.o.

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 1 728,43 Kč.“.

Je tedy zřejmé, že Ústav při stanovení výše úhrady léčivé látky brexpiprazol (LP RXULTI, sp. zn. SUKLS147200/2019) vyšel ze zkrácené revize (sp. zn. SUKLS86616/2015), přičemž tato zkrácená revize mohla být uskutečněna pouze u skupiny, ve které proběhla alespoň jedna hloubková revize (tj. SUKLS26737/2010). Řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí (tj. předmětná hloubková revize) tedy zjevně nemůže být první hloubkovou revizí, když jí předcházela hloubková revize (sp. zn. SUKLS26737/2010), následovaná zkrácenou revizí (sp. zn. SUKLS86616/2015), přičemž na tuto zkrácenou revizi se Ústav odkázal při stanovení výše úhrady LP RXULTI obsahujícího brexpiprazol (sp. zn. SUKLS147200/2019) s tím, že jde o základní úhradu fixovanou v rámci hloubkové revize systému úhrad v souladu s ustanovením § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ze skutečností uvedených výše je nepochybné, že řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí (tj. předmětná hloubková revize, sp. zn. SUKLS48833/2017) je Ústavem vedena i evidována jako druhá hloubková revize od jejího zahájení po celou dobu, a tato skutečnost jasně vyplývá i z písemností Ústavu a podkladů uvedených ve spisovém materiálu.

Skutečnost, že předmětná hloubková revize (sp. zn. SUKLS48833/2017) nemůže být první hloubkovou revizí, je dále zřejmá rovněž z toho, že jí předcházela hloubková revize (sp. zn. SUKLS26737/2010), následovaná zkrácenou revizí (sp. zn. SUKLS86616/2015), na niž navazovalo stanovení výše úhrady LP RXULTI (sp. zn. SUKLS147200/2019). Přitom Ústav u tohoto stanovení u LP RXULTI výslovně uvádí, že jde o základní úhradu fixovanou v rámci revize systému úhrad v souladu s ustanovením § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Takové stanovení dle těchto ustanovení zákona by vůbec nebylo možné, pokud by tato základní úhrada nebyla stanovena v předchozí revizi.

Je tedy zcela zřejmé, že řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí (tj. předmětná hloubková revize) nemůže být první hloubkovou revizí prováděnou v dané skupině.

Tvrzení Ústavu, že „původně bylo toto správní řízení zahájeno pouze pro léčivou látku aripiprazol, nicméně následně došlo ke zobecnění názvu skupiny a začlenění dalších léčivých přípravků obsahujících léčivou látku brexpiprazol a kariprazin (POZN. LP REAGILA nejsou aktuálně do hloubkové revize zařazeny)“ a že „[v] důsledku upozornění účastníka Otsuka Ústav sjednotil označení a název spisu předmětné hloubkové revize, čímž došlo k žádanému administrativnímu sjednocení“ je zjevně nesprávné, a to z několika důvodů. Předmět řízení byl od zahájení správního řízení vymezen, a tento předmět nemohl být změněn žádným „zobecněním názvu“. Pokud by v průběhu řízení mohl být správním orgánem libovolně měněn předmět tohoto probíhajícího řízení pouhou změnou jeho názvu (či dokonce pouhým „upřesněním“ názvu, jak tvrdí Ústav), měl by takový postup za následek zásadní porušení principu předvídatelnosti výsledků správního řízení, jakož i možnost účastníků řízení účinně hájit svá práva.

Sám Ústav výslovně i v napadeném rozhodnutí (na str. 130) uvádí, že „původně bylo toto správní řízení zahájeno pouze pro léčivou látku aripiprazol“, a je přitom nesporné, že pro léčivou látku aripiprazol již dříve proběhla jak revize hloubková, tak i zkrácená. Ústav sám výslovně uvádí, že od počátku bylo řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, vedeno jakožto hloubková revize, a to pro léčivou látku aripiprazol. Na předchozí revize pro léčivou látku aripiprazol rovněž Ústav odkazoval od počátku řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí. Je tedy zřejmé, že toto řízení nemohlo být první hloubkovou revizí. Na této skutečnosti nemůže nic změnit tvrzení Ústavu o tom, že v průběhu řízení došlo k jakémusi „administrativnímu sjednocení“ či „upřesnění názvu“.

Odvolatel závěrem shrnuje, že

- Ústav výslovně v napadeném rozhodnutí uvádí, že „původně bylo toto správní řízení zahájeno pouze pro léčivou látku aripiprazol“,
- řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, bylo od počátku vedeno jakožto hloubková revize, a to pro léčivou látku aripiprazol, čímž byl od počátku vymezen předmět řízení,
- řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, bylo od počátku vedeno v evidenci Ústavu jako druhá hloubková revize,
- v řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, Ústav od počátku odkazoval na předchozí revize pro léčivou látku aripiprazol, čímž bylo od počátku zřejmé, že jde o revizi navazující (následnou), a nikoliv o revizi první,
- je proto zřejmé, že řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, nemohlo být první hloubkovou revizí.

Řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí (tj. předmětná hloubková revize) je z těchto důvodů přímo ex lege zastaveno (a to v důsledku přechodných ustanovení čl.II odst. 1 zákona č. 371/2021 Sb.), a napadené rozhodnutí proto bylo vydáno nezákonně.

Odvolatel dále odkazuje na skutečnosti uvedené dále v bodech III a IV.

**III.
NEPRAVDIVÉ ÚDAJE A NESPRÁVNÝ NÁZEV ZAHÁJENÉHO SPRÁVNÍHO ŘÍZENÍ
DEKLAROVANÝ V NAPADENÉM ROZHODNUTÍ**

V napadeném rozhodnutí Ústav na str. 27 uvádí:

Dne 17. 3. 2017 Ústav z moci úřední v rámci revize systému úhrad ve smyslu ustanovení § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění zahájil správní řízení sp. zn. SUKLS48833/2017 o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků - parciální agonisté dopaminových receptorů, p. o.

Toto tvrzení není pravdivé, protože dokumentem vedeným pod č.j. sukl49140/2017 bylo dne 1. 3. 2017 oznámeno

zahájení hloubkové revize systému úhrad léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., podle ustanovení § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění.

a následně bylo dne 17. 3. 2017 řízení Ústavem zahájeno **pod názvem „...léčivých přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol p. o. (N05AX12)“** a **pod tímto názvem bylo řízení vedeno ještě téměř po 4 letech**, jak dokladuje dokument Usnesení ze dne 8. 1. 2021 (č. j. sukl5363/2021), ve kterém se píše:

Dne 17. 3. 2017 Ústav z moci úřední zahájil společné revizní správní řízení o změně výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol p. o. (N05AX12).

Odvolatel konstatuje, že napadené Rozhodnutí uvádí nepravdivé informace. Dne 17. 3. 2017 byla zahájena hloubková revize systému úhrad léčivých přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol p. o. (N05AX12).

**IV.
OBSAH NÁVRHU HODNOTÍCÍ ZPRÁVY
DEKLAROVANÝ V NAPADENÉM ROZHODNUTÍ**

V napadeném Rozhodnutí Ústav na str. 29 uvádí:

Ústav ve správním řízení po shromáždění veškerých podkladů shrnul výsledky zjišťování do návrhu hodnotící zprávy, č. j. sukl49139/2017, vydaného dne 1. 3. 2017.

S tímto tvrzením Ústavu nelze souhlasit, protože veškeré podklady, o kterých Ústav hovoří, se týkaly jen a pouze léčivé látky aripiprazol perorální podání. Uvedený text Ústavu je zavádějící, protože byly shromážděny veškeré podklady týkající se pouze léčivé látky aripiprazol (dále také „ARI“) a nic více. Dokumentem s č.j. sukl49139/2017, vydaným dne 1. 3. 2017, byl Návrh změny výše a podmínek úhrady z moci úřední skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky **aripiprazol p.o.** (ATC kód N05AX12). Hloubková revize systému úhrad (dále „NHZ“).

NHZ neobsahovala ve svém textu slovo „brexpiprazol“, žádným způsobem na svých 17 stranách nezmínila, ani nenaznačila, že existuje brexpiprazol jako léčivá látka, která by mohla

být považována za terapeuticky zaměnitelnou s aripiprazolem a současně se z textu NHZ nedalo žádným způsobem dovodit, že by se hloubková revize mohla případně týkat jiné léčivé látky, než je aripiprazol p.o.

To je ostatně zřejmé rovněž z toho, že sám Ústav výslovně v napadeném rozhodnutí uvádí, že „původně bylo toto správní řízení zahájeno pouze pro léčivou látku aripiprazol“, jak je podrobně vysvětleno shora v bodě II.

Předmět řízení byl od počátku vymezen jako hloubková revize pro léčivou látku aripiprazol, a z NHZ nebylo možno jakkoliv dovodit, že by jiné léčivé látky (např. brexpiprazol) mohly být považovány za terapeuticky zaměnitelné s aripiprazolem, a že by se tedy tato hloubková revize mohla týkat i jich.

Odvolatel konstatuje, že napadené rozhodnutí uvádí zavádějící informace, které neodpovídají obsahu spisu.

V této souvislosti odvolatel odkazuje na svá vyjádření v průběhu řízení.

V.

vyhodnocení obdobné/blízké bezpečnosti na základě neaktuálních českých doporučených postupů psychiatrické péče

Přestože ze skutečností uvedených shora je zřejmé, že napadené rozhodnutí bylo vydáno v rozporu se zákonem již z toho důvodu, že Ústav nerespektoval fakt, že řízení, které předcházelo jeho vydání (tj. předmětná hloubková revize) bylo přímo ex lege zastaveno (a to v důsledku přechodných ustanovení čl.II odst. 1 zákona č. 371/2021 Sb.), napadené rozhodnutí je navíc vydáno i v příkrém rozporu s § 3 správního řádu, když Ústav nezjistil skutkový stav, o němž neexistují důvodné pochybnosti, a to z řady důvodů.

Prvním z nich je to, že při posouzení obdobné/blízké bezpečnosti se Ústav v odborné části hodnocení odkazuje na české a zahraniční doporučené postupy (str. 154) následujícím tvrzením:

Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny v českých Doporučených postupech psychiatrické péče (19) i zahraničních guidelines (28), aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.

- a) **pod citací č. 19** uvedenou ve scanu Ústav referencuje české Doporučené postupy psychiatrické péče z roku 2020 s citací str. 148 ve znění: 19. Psychiatrická společnost ČLS JEP: Doporučené postupy psychiatrické péče 2020. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialnipsychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>)

Dne 25. 3. 2022 Ústav obdržel pod č.j. sukl63038/2022 **upozornění na aktualizované české Doporučené postupy psychiatrické péče z roku 2022** (dále také „Doporučené postupy 2022“) Ústav vzal tuto skutečnost na vědomí a na str. 146 napadeného rozhodnutí uvádí, že Doporučené postupy 2022 prozkoumal.

Odvolatel při studiu aktualizovaných českých Doporučených postupů 2022 našel na str. 13 publikovanou tabulku Relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik. Detailním studiem odvolatel zjistil, že se jedná o aktualizaci tabulky, která byla publikována v českých doporučených postupech z roku 2020, obrázek 1.

Obrázek 1: Porovnání tabulek relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik v českých doporučených postupech z roku 2020 a z roku 2022.

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2020									
Nežádoucí účinky navozené antipsychotiky									
Tabulka 1 Relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik (upraveno dle, Galletly et al. 2016, Hassan et al. 2013, Huhn et al. 2019, Leucht et al. 2017, Taylor et al. 2018, Pillinger et al. 2020)									
Lék	Sedace	Váhový přírůstek	Diabetes	Dyslipidemie	EPS/akathisie	Anticholinergní účinky	Hypotenze	QTc interval	Elevace prolaktinu
amisulprid	+/-	+/-	+	-	+	-	-	++	+++
aripirazol	-	-	-	-	+/-	-	+/-	-	-
asenapin	+	++	+/-	++	+/-	-	+	+	+/-
brexpiprazol	-	+	-	-	+/-	-	-	-	-
flupenthixol	+/-	++	+	?	++	++	+	+	+++
flufenazin	+	+	+	?	+++	++	+	+	+++
haloperidol	+	-	+/-	-	+++	+	+	+i.v.	+++
chlorpromazin	+++	+++	++	+++	++	++	+++	++	+
kariprazin	-	+/-	-	-	+/-	-	-	-	-

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022 Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie - Nežádoucí účinky navozené antipsychotiky									
Tabulka 1 Relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik (upraveno Huhn et al. 2019, Taylor et al. 2021, Pillinger et al. 2020)									
Lék	Sedace	Váhový přírůstek	Dyslipidemie	akathisie	EPS	Anticholinergní účinky	Hypotenze	QTc interval	Elevace prolaktinu
amisulprid	-	+	-	+	+	-	-	++	+++
aripirazol	-	-	-	+	-	-	-	-	-
brexpiprazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flupenthixol	+	++	?	++	++	++	+	+	+++
flufenazin	+	+	?	++	+++	+	+	+	+++
haloperidol	+	+	-	+++	+++	+	+	+i.v.	+++
chlorpromazin	+++	++	+++	+	++	++	+++	++	+++
kariprazin	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Odvolatel konstatuje, že Ústav neuvedl Doporučené postupy 2022 ani mezi podklady, ze kterých vycházel při rozhodování, ani v odborné části napadeného rozhodnutí.

Ústav na jedné straně odkazuje ve stěžejním textu [viz tvrzení SÚKL v Rozhodnutí na str. 154 (scan v úvodu tohoto bodu V.)], posuzujícím obdobnou nebo blízkou bezpečnost BRE, ARI a kariprazinu (dále „KARI“), na tabulku relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, uveřejněnou v českých doporučených postupech psychiatrické péče 2020, přičemž tímto odkazem Ústavu se tato tabulka stala stěžejním podkladem posouzení terapeutické zaměnitelnosti. Na druhé straně Ústav žádným způsobem neposoudil odlišné údaje, které jsou publikovány v aktualizovaných českých doporučených postupech z roku 2022 v tabulce se stejným názvem, ale odlišnými skutečnostmi, obrázek 1.

Odvolatel konstatuje, že nové skutečnosti stěžejního dokumentu pro posouzení terapeutické zaměnitelnosti Ústav zcela ignoroval.

V této souvislosti Odvolatel doplňuje, že **Ústav aktualizované české Doporučené postupy z roku 2022 neuvedl mezi podklady, ze kterých vycházel při rozhodování, přestože mu bylo známo, že existují, a přestože starší české doporučené postupy z roku 2020 mezi podklady, ze kterých vycházel při rozhodování, uvádí (str. 147).**

19. Psychiatrická společnost ČLS JEP: Doporučené postupy psychiatrické péče 2020. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>

Odvolatel konstatuje, že Ústav před vydáním Rozhodnutí neověřil dostupnost Doporučených postupů psychiatrické péče 2020 na Ústavem uvedeném webovém odkazu. Odvolatel konstatuje, že Doporučené postupy psychiatrické péče 2020 nelze na Ústavem uvedeném webovém odkazu nalézt. Znění českých doporučených postupů z roku 2020 jsou dostupné pouze v PDF, které Ústav vložil do spisu naposledy dne 28.2.2022 pod odkazem „Důkazy opatřené SÚKL III, č.j. sukl43764/2022.

Odvolatel konstatuje, že Ústav před vydáním Rozhodnutí ignoroval nové zásadní skutečnosti, když se tabulkou relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, aktualizovanou v českých Doporučených postupech 2022, vůbec nezabýval.

Ústav současně neověřil platnost webového odkazu, a proto chybně cituje staré české doporučené postupy z roku 2020.

Zároveň Ústav nové české Doporučené postupy 2022 pouze zmínil ve vypořádání podání, ale žádným způsobem je neuvedl ani v odborné části, ani mezi podklady, ze kterých vycházel při rozhodování.

Odvolatel je přesvědčen, že Ústav je povinen nové aktualizované zásadní skutečnosti, kterými české Doporučené postupy 2022 rozhodně jsou, náležitě odborně vyhodnotit v odborné části, což se nestalo (pouhé vypořádání námítky Odvolatele mimo odbornou část nelze při nejlepší vůli považovat za odborné posouzení).

Odvolatel považuje za mimořádně závažnou chybu skutečnost, že Ústav žádným způsobem nevyhodnotil, zda a jaký vliv mají na jeho posouzení obdobné nebo blízké bezpečnosti odlišné údaje v tabulce relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, uvedené ve starších českých Doporučených postupech, oproti nové tabulce s odlišnými daty, publikované v aktualizovaných českých Doporučených postupech 2022.

VI.

ODLIŠNÉ KLINICKÉ VYUŽITÍ

V ČESKÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPECH PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022

Další zásadní vadou napadeného rozhodnutí je to, že Ústav zcela nesprávně interpretoval skutečnost, že Doporučené postupy 2022 deklarují nezaměnitelnost BRE, ARI a KARI a jejich odlišné klinické využití.

Ústav v napadeném rozhodnutí (str. 146) před samotnou odbornou částí v reakci na upozornění, že byly aktualizovány české doporučené postupy psychiatrické péče, cituje úryvek z aktualizovaných Doporučených postupů psychiatrické péče 2022.

Jedná se o text, ve kterém **Doporučené postupy 2022 deklarují nezaměnitelnost BRE, ARI a KARI a jejich odlišné klinické využití:**

Při vysazení antipsychotik hrozí relaps onemocnění. Takové situaci lze v udržovací či profylaktické fázi léčby schizofrenie předejít buď pozvolnou redukcí dříve efektivních antipsychotik na minimální efektivní dávku, přechodem na parciální agonisty dopaminu (DRPA) či lurasidon nebo využitím kombinace obou výše uvedených strategií. Antipsychotika ze skupiny DRPA jsou efektivní nejen v akutní, ale rovněž v udržovací a profylaktické léčbě schizofrenie a nejsou vzájemně zaměnitelná (Mohr et al., 2022). Brexpiprazol způsobuje akathisií na úrovni placebo, zatímco kariprazin a aripiprazol ji indukují významně častěji ve srovnání s placebem (Huhn et al., 2019). DRPA patří mezi tzv. prolaktin šetřící antipsychotika a společně s lurasidonom (Mohr a Masopust, 2019) mají rovněž bezpečný kardiometabolický profil a dobrou snášenlivost. Jejich užití je vhodné zvažovat v udržovací i profylaktické léčbě schizofrenie, když se proces zlepšování stavu zastavil na určitém stupni např. pro negativní symptomatiku (kariprazin), nadměrný útlum (kariprazin, brexpiprazol), akathisií (brexpiprazol), sexuální dysfunkci (aripiprazol).

Na základě vlastního úsudku Ústav při vypořádání dovozuje, že „Ačkoliv autoři doporučených postupů uvádí, že jednotliví zástupci DRPA nejsou zaměnitelní, všechny tři léčivé látky vykazují společné a v rámci celé skupiny atypických antipsychotik podstatné rysy.“ Odvolateli není známo, co má Ústav na mysli textem „všechny tři léčivé látky vykazují společné a v rámci celé skupiny atypických antipsychotik podstatné rysy“, protože Ústav neuvádí žádné konkrétní podstatné a společné rysy.

K odlišnému klinickému využití BRE, ARI a KARI, který Ústavem prezentovaný výstřižek z Doporučených postupů 2022 (viz scan výše) deklaruje, se Ústav nevyjadřuje a nečiní tak ani v podkladech pro napadené rozhodnutí. (více viz bod XXIII)

České doporučené postupy jsou stěžejní dokument pro odborné hodnocení a pro posouzení terapeutické zaměnitelnosti [viz tvrzení SÚKL v Rozhodnutí na str. 154 (scan v úvodu bodu V tohoto odvolání)]. Odvolateli není známo, z jakého důvodu Ústav hovoří o aktualizovaných Doporučených postupech 2022 již a jen před samotnou odbornou částí napadeného rozhodnutí, a to **pouze a jen** v reakci na upozornění na vydání aktualizace českých doporučených postupů. Odvolateli není známo ani to, proč Ústav Doporučené postupy 2022 nezhodnotil a neposoudil je v odborné části obdobně, jako to provedl s doporučenými postupy z roku 2020 (více viz bod V, XIV).

Odvolatel konstatuje, že Ústav zde opět zachází s odbornými zdroji odborně nesprávně a svá klíčová tvrzení staví na zastaralých zdrojích. I v tomto ohledu je proto napadené rozhodnutí vydáno v příkrém rozporu s § 3 správního řádu, když Ústav nezjistil skutkový stav, o němž neexistují důvodné pochybnosti.

VII.

NESJEDNOCENÉ NENAVAZUJÍCÍ PODMÍNKY ÚHRADY

V této části Odvolatel zdánlivě odbočí k jinému řízení, ale to jen proto, aby demonstroval nekonzistentní a diskriminující přístup Ústavu v tomto řízení.

Ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady z moci úřední skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol parenterální depotní (ATC N05AX12), Hloubková revize systému úhrad, které vedl pod sp. zn. SUKLS54703/2017, Ústav změnil podmínky úhrady pro aripiprazol ve formě depotní injekce (LAI) mj. odstraněním podmínky opakované hospitalizace a stanovil pro ARI LAI podmínky úhrady ve znění:

A, E/PSY

P: Aripiprazol ve formě depotní injekce je hrazen u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,

b) byli léčeni aripiprazolem perorálním.

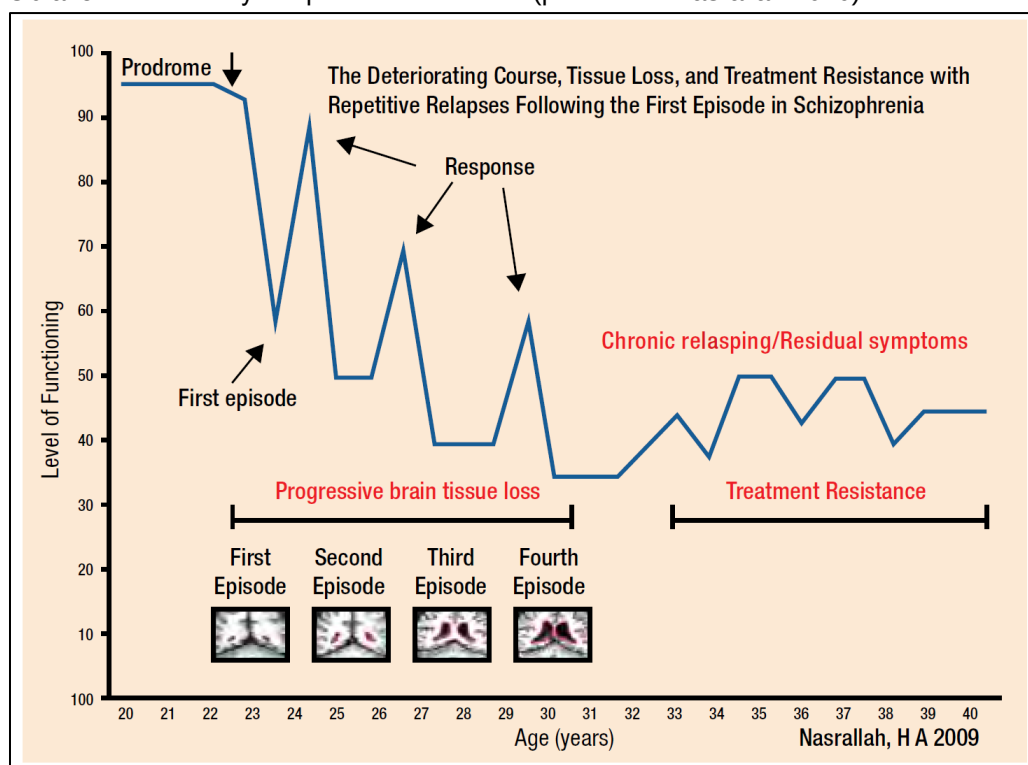
Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby depotním aripiprazolem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespoupráci pacienta.

Odvolatel v této chvíli doplňuje, že původní podmínky úhrady pro ARI LAI obsahovaly nutnost splnění opakované hospitalizace před preskripcí ARI LAI. Z odborných důvodů Ústav ve správním řízení SUKLS54703/2017 tuto podmínku odstranil. S tímto postupem Ústavu Odvolatel souhlasil a přivítal jej.

Zde Odvolatel považuje za potřebné nejprve vysvětlit, jak důležitá je adherence k léčbě u pacientů se schizofrenií a jak zásadní roli v ní hraje snášenlivost antipsychotik. Je obecně dobře známo, že první ataka schizofrenie se objevuje u mladých pacientů. Další osud pacienta pak závisí na tom, zda bude pacient léčen a zda bude léky skutečně užívat. Každý nový relaps onemocnění znamená reálné riziko dalšího a **nevratného poškození mozku a jeho funkcí** (viz obrázek 2 níže, Nasrallah 2010). Zákeřnost onemocnění spočívá v tom, že pacienti většinou, a zejména na počátku onemocnění,

nemají tzv. náhled, tj. nejsou si vědomi abnormalit ve svém chování, nechápou, že jsou nemocní, a neuvědomují si, že mohou být sobě nebo ostatním nebezpeční. Proto nechtějí léky užívat. Tím spíš, když jim zvolený lék způsobuje nějaké nežádoucí účinky (např. sedaci, nevykonnost, nárůst hmotnosti, třes nebo ztuhlost, neklid, sexuální poruchy apod.). Proto je adherence pacientů při užívání antipsychotik obecně nízká. Přitom právě v časně fázi onemocnění je možné s pomocí antipsychotik zachránit podstatný inteligenční a funkční potenciál jejich mozku. Každý relaps tuto šanci na záchranu snižuje. Snaha odborných společností zajistit užívání antipsychotik od počátku onemocnění, je tedy opodstatněná. A je také zcela jasné, proč u pacientů s vysokým rizikem non-adherence doporučují odborníci použití depotní formy včas, nečekat na opakované relapsy.

Obrázek 2: Důsledky relapsů ve schizofrenii (převzato z Nasrallah 2010)



Protože je podání ARI LAI novým zněním podmínek úhrady opět navázáno na podání perorální formy ARI (jako tomu bylo před změnou podmínek úhrady), postupně byly Odvolatelem ve správním řízení SUKLS54703/2017 vzneseny dva požadavky (viz. níže) na **stanovení znění podmínek úhrady pro perorální ARI** tak, aby pacienti mohli dostat ARI LAI, jedno z velmi dobře snášených depotních antipsychotik, dříve, než jejich perorální antipsychotická léčba selže a než zažijí relaps schizofrenie s případnou hospitalizací a novým nastavováním jiné antipsychotické léčby.

Prvnímu požadavku na začlenění perorálního aripiprazolu ve stabilizační fázi jako předstupeň podávání parenterálního depotního aripiprazolu po dobu nejvýše 28 týdnů, však Ústav nevyhověl a konstatoval, že „v probíhajícím správním řízení, sp. zn. SUKLS54703/2017, není možné rozhodovat o podmínkách úhrady léčivých přípravků, jež nejsou součástí předmětného správního řízení (tedy správního řízení s ARI LAI).“ Jinými slovy, podle mínění Ústavu, v hloubkové revizi vedené s ARI LAI nebylo možné rozhodovat o podmínkách úhrady ARI p.o.

Druhému požadavku na sjednocení podmínek úhrady perorálních lékových forem, které musí být podávány před LAI antipsychotiky tak, aby bylo podání LAI antipsychotik umožněno v první linii léčby v souladu s novým zněním podmínek úhrady, Ústav opětovně nevyhověl a opětovně uvedl, že „v probíhajícím správním řízení, sp. zn. SUKLS54703/2017, není možné rozhodovat o podmínkách úhrady léčivých přípravků, jež nejsou součástí předmětného správního řízení (tedy správního řízení

s ARI LAI).“ Jinými slovy, podle mínění Ústavu, v hloubkové revizi vedené s ARI LAI nebylo možné rozhodovat o podmínkách úhrady ARI p.o.

Ústav byl následně ve správním řízení (SUKLS54703/2017, tj. správním řízení s ARI LAI) požádán, aby **sladil v relevantních správních řízeních podmínky úhrady pro perorální lékové formy tak, aby bylo možné LAI antipsychotika podávat v souladu s odbornými tvrzeními deklarovanými Ústavem a došlo k reálnému naplnění indikačního omezení LAI antipsychotik (podání v 1. linii).** Zároveň byl Ústav upozorněn na aktuálně vedené správní řízení s perorálním lékovou formou aripiprazolu (sukls48833/2017), tedy na řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí.

Odhlédně-li Odvolatel od toho, že řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, bylo přímo ze zákona zastaveno, bylo by správním řízením, které splňuje všechny podmínky pro změnu znění podmínek úhrady (je vedeno s perorální formou aripiprazolu, rozhoduje o podmínkách úhrady LP s obsahem perorálního aripiprazolu, jedná se o hloubkovou revizi, která má komplexně posoudit aktuální skutkový stav), ani přes výslovnou žádost a upozornění na to, že tato druhá hloubková revize ex-offo probíhá, Ústav žádným způsobem neřešil provázanost a návaznost podmínek úhrady ARI perorálního a ARI LAI. Přitom tato skutečnost, tedy nesjednocení podmínek úhrady a nedůvodné rozdíly podmínek úhrady ARI perorálního a ARI LAI mají zásadní význam z hlediska zákonných kritérií uvedených v ustanovení § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Odlíšné linie léčby pro předepsání perorálních lékových forem LAI antipsychotik, které v některých případech umožní reálné uplatnění indikačního omezení podmínek úhrady LAI antipsychotika a v jiných případech tuto reálnou preskripci zablokují, jsou diskriminující, přinášejí nerovnost a závažnou finanční újmu pro držitele registrace takového „blokovaného“ LAI antipsychotika, jehož perorální léková forma by byla vázána nejdříve na druhou, resp. na další linii léčby, oproti perorální lékové formě jiného LAI antipsychotika, která by byla bez indikačního omezení, resp. navázána na podání v první linii léčby.

Blokování podání ARI LAI podmínkami úhrady ARI v perorální formě znemožňuje pacientům podat ARI LAI včas, tedy dříve, než proběhne relaps schizofrenie, případně hospitalizace a následný pokles kvality života pacientů. Nastavení podmínek úhrady pro ARI p.o. vede nyní k tomu, že přístup pacientů k ARI LAI, jednomu z nejlépe snášených depotních antipsychotik, není v první linii léčby možný. A to přesto, že podání ARI LAI v 1. linii je v souladu s novým zněním podmínek úhrady ARI LAI.

Formálně je tedy deklarován rovný přístup pacientů k ARI LAI v 1. linii, avšak reálně tento přístup není možné realizovat. Přitom velmi dobrá snášenlivost aripiprazolu p.o. a následně ARI LAI by umožnila velmi dobrou adherenci, snížila by riziko relapsu, hospitalizace a ve svém důsledku by snížila náklady systému veřejného zdravotního pojištění.

Odvolatel je přesvědčen, že nestanovení podmínek úhrady pro ARI v perorální lékové formě tak, aby mohlo být naplněno a v klinické praxi realizováno nové znění podmínek úhrady ARI LAI je nejen diskriminující, přinášející nerovnost a závažnou finanční újmu držitelům registrace, ale není ani v zájmu pacientů, ani v zájmu veřejném.

Podmínky úhrady léčivého přípravku RXULTI stanovené napadeným rozhodnutím jsou proto nesprávné a v rozporu se zákonnými kritérii uvedenými v ustanovení § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

VIII.

NEPŘEHLEDNOST ŘÍZENÍ, KTERÉ PŘEDCHÁZELO VYDÁNÍ NAPADENÉHO ROZHODNUTÍ

Odvolatel ve svých vyjádřeních ke 2.FHZ a k 3. FHZ opakovaně poukazoval na skutečnost a doložil na příkladech (viz scany níže), že pokud Ústav vypořádal námitku některého účastníka řízení např. v 1. FHZ, opakovaně se stává, že Ústav toto své již jednou publikované vypořádání námítky různým způsobem v následujících FHZ změní (jak bylo Odvolatelem předloženo na scanech, Ústav svůj původní text doplní, ale také z něj významné části odstraní) bez toho, aby tuto změnu vyznačil a zdůvodnil. Jinými slovy, z textu nejnovější FHZ není možné zjistit, zda byl postoj Ústavu k dané námitce v předchozí FHZ stejný, nebo zcela odlišný či dokonce opačný.

Ve vypořádání námítky Ústav v napadeném Rozhodnutí (str. 131) v první části uvádí:

K tomu Ústav uvádí, že úprava textové části (bez významného vlivu na věcné vypořádání odborných či procesně-právních námitek) v jednotlivých finálních hodnotících zprávách se ze subjektivního pohledu účastníka Otsuka může zdát nepřehledná a způsobující zmatečnost, nicméně jak Ústav poznamenal výše k totožné námitce (a na jejíž konkrétní vypořádání rovněž odkazuje), dané je jen důkazem toho, že Ústav upravuje, resp. doplňuje části, které je třeba vzhledem k aktuálnímu vývoji předmětného správního řízení zohlednit. Jak však Ústav podotkl, nejedná se o žádné radikální úpravy textu, pouze upřesnění nebo doplnění původního vypořádání.

Takovému vysvětlení Ústavu nelze přisvědčit, jak je demonstrováno na příkladech:

Příklad č. 1:

Jedním z příkladů je text uvedený ve vypořádání námítky ze strany 94 ve 2. FHZ, kde Ústav hovoří o tom, co je potřeba brát v potaz při hledání nejvhodnější terapie pro konkrétního pacienta v rámci, podle názoru Ústavu, individualizované péče o nemocné se schizofrenií (str. 94):

v expertním posudku, jako na specifické benefity jednotlivých léčivých látek. Ty jsou brány v potaz při hledání nejvhodnější terapie pro konkrétního pacienta v rámci individualizované péče o nemocné se schizofrenií. Ústav dále podotýká, že efekt některých léčivých látek také

F-CAU-013-31N/09.06.2016

strana 94 (celkem 150)

a kam Ústav ve 3. FHZ doplnil slova „nebo bipolární afektivní poruchy“ (str. 94):

v expertním posudku, jako na specifické benefity jednotlivých léčivých látek. Ty jsou brány v potaz při hledání nejvhodnější terapie pro konkrétního pacienta v rámci individualizované péče o nemocné se schizofrenií nebo bipolární afektivní poruchy. Ústav dále podotýká, že efekt

Text expertního posudku zůstal stále stejný, přesto do svého vypořádání Ústav doplnil slova „nebo bipolární afektivní poruchy“. **Doplnění textu neodráželo aktuální vývoj a důvod doplnění textu nebyl Ústavem uveden, a zůstává tedy nejasný.**

Příklad č. 2:

Další příklad ukazuje postupné doplnění textu, které vyústilo v paradoxní skutečnost, kdy bylo několikrát doplnění textu zcela zrušeno vypořádání původní námítky

V 1.FHZ, ve 2.FHZ, a ve 3. FHZ byl postupně původní text měněn následujícím způsobem: ukázce stejného úseku textu tak, jak byl postupně publikován v 1.FHZ, ve 2.FHZ, a ve 3. FHZ:

1) První varianta textu Ústavu v 1.FHZ (str. 13 a dále až na str. 18):

Dne 9. 9. 2020 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl229554/2020 vyjádření účastníka Otsuka, který vznesl následující námitky:

K námitce, že nebylo připojeno rovněž správní řízení týkající se léčivého přípravku REAGILA Ústav uvádí, že v současné době žádné správní řízení týkající se změny výše a podmínek úhrady tohoto přípravku, neprobíhá. Jediným správním řízením, které s daným přípravkem stran úhrady v minulosti probíhalo, bylo správní řízení sp. zn. SUKLS343371/2017 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady. Rozhodnutí nabylo právní moci dne 15. 3. 2020.

2) Následuje druhá varianta (změna původního) textu Ústavu ve 2.FHZ (str. 13 a dále na str. 19):

Dne 9. 9. 2020 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl229554/2020 vyjádření účastníka Otsuka, který vznesl následující námitky:

K námitce, že nebylo připojeno rovněž správní řízení týkající se léčivého přípravku REAGILA Ústav uvádí, že v průběhu předmětného správního řízení obdržel Ústav žádost účastníka VZP o zahájení správního řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků REAGILA, jejíž součástí byla rovněž žádost o připojení takové řízení do probíhající hloubkové revize, sp. zn. SUKLS48833/2017. Na základě posouzení Ústav žádosti účastníka VZP vyhověl a uvedená správní řízení usnesením ze dne 24. 6. 2021 spojil.

Poznámka Odvolatele: u námitky předložené dne 9. 9. 2020 nemohli účastníci řízení ani Ústav nic vědět o tom, že 24. 6. 2021 dojde ke spojení.

3) A posléze třetí varianta (změna) původního textu Ústavu ve 3.FHZ (str. 13 a dále na str. 19):

Dne 9. 9. 2020 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl229554/2020 vyjádření účastníka Otsuka, který vznesl následující námitky:

K námitce, že nebylo připojeno rovněž správní řízení týkající se léčivých přípravků REAGILA Ústav uvádí, že v průběhu předmětného správního řízení obdržel Ústav žádost účastníka VZP o zahájení správního řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků REAGILA, jejíž součástí byla rovněž žádost o připojení takového řízení do probíhající hloubkové revize sp. zn. SUKLS48833/2017. Na základě posouzení Ústav žádosti účastníka VZP vyhověl a uvedená správní řízení usnesením ze dne 24. 6. 2021 spojil. Nicméně dne 27. 9. 2021 vzal účastník VZP svoji žádost o změnu výše a podmínek úhrady LP REAGILA zpět a požádal o zastavení předmětné hloubkové revize v části LP REAGILA. V důsledku toho byly LP REAGILA z předmětné hloubkové revize vyloučeny a správní řízení o změně výše a podmínek úhrady těchto léčivých přípravku (sp. zn. SUKLS181864/2021) tak bylo následně zastaveno.

Doplnění textu má pravděpodobně dle vyjádření Ústavu odrážet aktuální vývoj v předmětném správním řízení. Pravdou zůstává, že na tomto příkladu je ukázáno, že původně vypořádaná námitka se stala nevypořádanou. Na tuto skutečnost (nevypořádání námitky) Odvolatel ve svém vyjádření k 3. FHZ upozornil v poznámce pod ve znění „námitka z 9. 9. 2020 se tímto posledním doplněním textu Ústavem stala nevypořádanou, protože pokud došlo k připojení LP REAGILA (2.FHZ) a následně k odpojení LP REAGILA (3.FHZ) ...“. Pravděpodobně tato poznámka Odvolatele na nevypořádání námitky je důvodem následujícího textu Ústavu v napadeném Rozhodnutí (str. 131):

K nevysvětlení námítky účastníka Otsuka ze dne 9. 9. 2020, proč Ústav nepřihlásil LP REAGILA do předemtné hloubkové revize, Ústav na tomto místě (a nikoliv k vypořádání k podání ze dne 9. 9. 2020) přímo uvádí, že v době 1FHZ neprobíhalo žádné správní řízení o změně výše a podmínek úhrady LP REAGILA, které by byl Ústav oprávněn do hloubkové revize připojit (to se stalo až na základě žádosti účastníka VZP). Jak je účastníkovi Otsuka bez pochyby známo, žádné takové správní řízení neprobíhá ani v současné době.

K uvedenému Odvolatel konstatuje, že se jedná o druhou hloubkovou revizi **zahájenou ex-offo, a tedy zahájenou Ústavem**. Její vedení bylo tak zcela v rukách Ústavu a není možné se zbavit zodpovědnosti za procesně správně a v souladu s ustálenou praxí vedené správní řízení odkazem na to, zda je či není vedeno jiné správní řízení, nadto z jiného důvodu (na žádost). Ústav zodpovídá za to, že ke všem bude přistupováno stejně, což se neděje, pokud je předemtná hloubková revize ex-offo zahájena s ARI p.o., po několika letech v rozporu se zavedenou rozhodovací praxí rozšířena o BRE a KARI, a je do ní přiřazen LP RXULTI s obsahem BRE, a LP REAGILA s obsahem KARI je nejdříve přiřazen a pak zase odebrán, **avšak samotný KARI je ponechán**. Ústav v napadeném rozhodnutí jako název řízení používá termín „parciální agonisté dopaminových receptorů“, avšak přípravek REAGILA, který nesporně obsahuje účinnou látku KARI, a tedy by dle tvrzení Ústavu patřil do skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů, nebyl v řízení posuzován, a výše a podmínky mu nebyly stanovovány. Takové nedůvodné rozdíly v postupu Ústavu jsou diskriminační.

Odvolatel si zde pro vyloučení pochybností dovoluje poznamenat, že nikdy v průběhu předemtného správního řízení nežádal o přiřazení léčivé látky KARI ani léčivého přípravku REAGILA do předemtného řízení. Žádal však o to, aby bylo k BRE od počátku přistupováno stejně jako ke KARI, a tedy aby obě léčivé látky byly v systému úhrad postaveny samostatně, nikoli jako vzájemně terapeuticky zaměnitelné s ARI p.o.

Odvolatel shrnuje, že postup Ústavu činí text nepřehledným a zmateným (jak je demonstrováno výše na příkladu 2), zejména, uvědomíme-li si, že Ústav navíc v průběhu řízení opakovaně mění název samotného řízení.

Zároveň nelze přisvědčit argumentu Ústavu, že přidání, resp. odstranění textu akcentuje aktuální skutkový stav, protože Ústav doplňuje, resp. odstraňuje texty, které poté setrvávají v platnosti v průběhu všech doposud vydaných hodnotících zpráv (jak ukazuje výše uvedený příklad č. 1 s doplněním slov „nebo bipolární afektivní poruchy“).

Nelze ani přisvědčit tvrzení Ústavu, že se nejedná o radikální úpravy textu, jak demonstruje objektivní skutečnost, že ve 3. FHZ zmizelo vypořádání námítky, která se najednou stala nevypořádanou (příklad č. 2).

V některých případech však Ústav text neaktualizuje (jako se to stalo u ústavní znaleckého posudku, a jak je detailně uvedeno ve Vyjádření Odvolatele k 3. FHZ na str. 6). Změny textu Ústav činí masivně, jak dokládá fakt, že ve 3. FHZ oproti 2. FHZ našel Odvolatel změny v textu na více než deseti místech (např. str. 19, 23, 57, 58, 61, 88, 95, 98 100, 102 – zde 2x, odstranění referencí).

Odvolatel je nucen konstatovat, že dříve publikovaný text se nahodile mění a je zmatený, protože není jasné, která část textu byla změněna, doplněna, odstraněna, aktualizována. Současně není známo, proč je některá část textu aktualizována a jiná aktualizována není. Zároveň nelze přisvědčit argumentu Ústavu, že přidání, resp. odstranění textu akcentuje aktuální skutkový stav, protože jsou doplňovány, resp. odstraňovány texty, které setrvávají v platnosti v průběhu všech doposud vydaných hodnotících zpráv (jak ukazuje výše uvedený příklad č. 1 z doplnění slov „nebo bipolární afektivní poruchy“).

Odvolatel shrnuje, že uvedené změny původní argumentace Ústavu činí předmětné správní řízení nepřehledným, neboť celé vypořádání jeho námitek je zmatečné.

IX. REVIZNÍ SPRÁVNÍ ŘÍZENÍ – SPOJOVÁNÍ ŘÍZENÍ

Přestože ze skutečností uvedených shora je zřejmé, že napadené rozhodnutí bylo vydáno v rozporu se zákonem, je celý postup Ústavu s ohledem na vymezování předmětu řízení, zahrnutí jednotlivých léčivých látek a přípravků nepředvídatelný a rozporu s rozhodovací praxí Ústavu.

Odvolatel se zabýval problematikou „REVIZNÍ SPRÁVNÍ ŘÍZENÍ – SPOJENÍ ŘÍZENÍ“ ve svých předchozích Vyjádřeních, detailně např. ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 7 až 16. Ve zkrácené verzi nyní uvádí následující:

Odvolatel konstatuje, že v roce 2017 Ústav oznámil, že zahájí a následně zahájil druhou hloubkovou revizi ex-offo s jedinou léčivou látkou, a to aripiprazolem p.o.

Následně, zcela nečekaně a v rozporu se svojí dosavadní praxí, do této hloubkové revize přiřadil léčivou látku brexpiprazol, a posléze také léčivou látku kariprazin. Takový postup Ústavu je nekonzistentní a v rozporu s dosavadní praxí Ústavu.

Odvolatel setrvává na svých námitkách a vypořádání Ústavu považuje za nesprávné.

Ve své argumentaci Ústav sám přiznává, že standardně se chová jinak (2.FHZ, str. 57):

Dále Ústav uvádí, že dnem 24. 6. 2021 bylo k předmětnému reviznímu správnímu řízení připojeno individuální správní řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků REAGILA, a to na základě žádosti účastníka VZP, kterou Ústav v souladu s ustanovením § 140 odst. 1 vyhodnotil jako akceptovatelnou a předmětná správní řízení spojil. Ústav opětovně upozorňuje, že dané ustanovení zakotvuje podmínky, za kterých je možné správní řízení spojit, přičemž Ústav v obou případech (LP RXULTI a LP REAGILA) vyhodnotil žádosti účastníků řízení jako relevantní a v souladu s ustanovením § 140 odst. 1 správního řádu, a proto jejich žádostem vyhověl a léčivé přípravky do předmětné hloubkové revize připojil. Ústav sice standardně do revize zahrnuje pouze léčivé přípravky, které byly do posuzované skupiny vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařazeny v okamžiku zahájení řízení, tato skutečnost ale není důvodem pro to, aby byly žádosti zdravotních pojišťoven o připojení individuálních správních řízení do revize zamítnuty. Zákon o veřejném zdravotním pojištění (ani žádný jiný právní předpis) ustanovení, kterým by bylo takové spojení vyloučeno, nezakotvuje (rozdílnosti v postupu v obou typech správních řízení tak nelze přisuzovat jakoukoliv relevanci). Proto vyhodnotí-li Ústav, že jsou dány skutečnosti, které připojení odůvodňují a současně jsou naplněny zákonné předpoklady, je Ústav oprávněn ke spojení přistoupit. S tvrzením účastníka Otsuka se tak nelze ztotožnit, což dokládá i rozhodovací praxe Ústavu potvrzená rozhodnutími odvolacího orgánu, např. sp. zn. SUKLS110938/2014 nebo sp. zn. SUKLS157691/2013.

V této souvislosti Ústav odkázal na svoji rozhodovací praxi a potvrzená rozhodnutí, např. suklS110938/2014 a suklS157691/2013. Obě uvedená řízení však splnila předvídatelnost, protože vždy byl vydán Návrh hodnotící zprávy obsahující návrhy Ústavu a jeho zamýšlený postup posouzení léčivých látek zahrnutých do správního řízení. Konzistentnost v těchto řízeních je zřejmá i ze skutečnosti, že v průběhu těchto řízení nedošlo ke změně jejich názvu. Pokud v těchto řízeních nastala situace, kdy byl přidán generický léčivý přípravek, potom jde o zcela jinou situaci, protože obsah řízení zůstal zachován po celou dobu řízení a zamýšlený postup Ústavu byl avizován v návrhu hodnotící zprávy.

Rozdíly mezi řízeními, na které se Ústav odvolává, sukls110938/2014 (řízení pregabalin), sukls157691/2013 (řízení imunosupresiva), a předmětným správním řízením jednoznačně dokumentuje tabulka 1. Rozdíly se týkají jak názvu, tak vydání Návrhu hodnotící zprávy s celým obsahem správního řízení a zachování obsahu správního řízení po celou dobu trvání.

Tabulka 1: Rozdíly v rozhodovací praxi mezi řízeními, na které odkázal Ústav a předmětným správním řízením

	Řízení pregabalin sukls110938/2014	Řízení imunosupresiva sukls157691/2013	Předmětné správní řízení (stav k datu vydání napadeného Rozhodnutí)
Název	Jeden, po celou dobu řízení		Postupně tři názvy
Obsah správního řízení	Shodný po celou dobu správního řízení		Neshodný
	jedna léčivá látka zařazena po celou dobu řízení	shodné léčivé látky zařazené po celou dobu řízení	Jedna léčivá látka (aripirazol), po třech letech od zahájení řízení druhá léčivá látka, po čtyřech letech od zahájení řízení třetí léčivá látka
Vydán Návrh hodnotící zprávy pro celý obsah správního řízení	Ano		Ne (pouze pro první léčivou látku aripirazol)

Nelze tak přisvědčit Ústavu, že jeho rozhodovací praxe dokládá skutečnost, že do revizních správních řízení Ústav doplňuje další a další posuzované léčivé látky a návazně mění názvy revizních řízení, tak jak to činí v předmětném správním řízení.

Naopak, postup Ústavu v předmětném řízení se zásadně liší od postupu v řízeních jiných (a to dokonce i těch, jimiž Ústav argumentuje).

Takový postup Ústavu je netransparentní a neakceptovatelný. Odvolatel je názoru, že Ústav má postupovat předvídatelně a má zachovat konzistentní postup.

Odvolatel konstatuje, že Ústav nedokázal ze své dlouholeté praxe doložit správní řízení, které by doložilo rozhodovací praxi Ústavu souladnou s rozhodovací praxí praktikovanou v předmětném správním řízení. **Postup v předmětném správním řízení je v rozporu s dosavadní praxí Ústavu, proto Odvolatel nesouhlasí s tvrzením Ústavu při vypořádání námítky v napadeném Rozhodnutí (str. 132), že „se již několikrát vyjádřil, a proto odkazuje na svá předchozí vypořádání“.**

X.

CENOVÉ REFERENCE A JEJICH PŘEPOČET

Odvolatel dále zdůrazňuje, že stanovení základní úhrady je nesprávné a nepřezkoumatelné neboť přepočten cen jednotlivých léčivých přípravků zjištěných v zemích Evropské unie je založen na odpočtech přírážek za obchodní výkony (marží), které nejsou podloženy žádnými důkazy o konkrétní výši těchto marží. Ústav při vydání napadeného rozhodnutí postupoval nejen v příkrém rozporu s povinností zjistit skutkový stav, o němž nejsou důvodné

pochybnosti, jak je stanovena § 3 správního řádu, ale nerespektoval dokonce ani závazný právní názor Ministerstva zdravotnictví jakožto odvolacího správního orgánu, vyslovený v rozhodnutí ze dne 18. 12. 2019, č. j.: MZDR 21811/2018-3/CAU, zn.: L15/2018.

V průběhu řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, odvolatel opakovaně upozorňoval, že přepočet cen jednotlivých léčivých přípravků zjištěných v zemích Evropské unie je založen na odpočtech přírážek za obchodní výkony (marží), které nejsou podloženy žádnými důkazy o konkrétní výši těchto marží.

Ústav veškeré tyto námitky odmítl v napadeném rozhodnutí s obsáhlým odůvodněním, uvedeným na str. 132 – 136.

S touto argumentací nelze souhlasit, a to z řady důvodů.

Odvolatel v této souvislosti nejprve upozorňuje na dlouhou a nevysvětlitelnou časovou prodlevu mezi datem, kdy byly ceny nalezeny (7. 10. 2021) a datem, kdy je vyhotoven úřední záznam (25. 10. 2021). Je zcela nejasné, z jakého důvodu není úřední záznam vyhotoven při zjišťování cenových referencí Ústavem, a není ani zřejmé, jak je zajištěno, že úřední záznam pořízený o tolik dní později vskutku přesně a věrohodně odráží zjištění Ústavu.

Odvolatel dále odkazuje na skutečnosti, které uváděl v průběhu řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, a na tomto místě pouze **shrne podstatu svých námitek.**

Odvolatel k tomu nejprve uvádí, že je zcela nerozhodné, zda cenové reference zjištěné v příslušných zemích nakonec byly pro stanovení základní úhrady rozhodné či nikoliv, neboť není zřejmé, zda by (při použití správné výše marží) základní úhrada nebyla vypočtena zcela jinak (tj. například dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb.) a v jiné výši.

Odvolatel k tomu výslovně upozorňuje na rozhodnutí ministerstva zdravotnictví ze dne 4. 3. 2019, č. j.: MZDR49807/2016-2/FAR, sp. zn.: L49/2016 (k sp. zn.: SUKLS86342/2016).

Odvolatel zdůrazňuje, že závěry tohoto rozhodnutí ministerstva zdravotnictví jsou plně přenositelné i na nyní posuzovaný případ, neboť v obou případech dochází k tomu, že Ústav nepostupoval tak, aby byl jeho postup přezkoumatelný a tudíž v souladu s požadavkem materiální pravdy, tj. aby byl zjištěn stav věci, o němž nejsou důvodné pochybnosti dle ustanovení § 3 správního řádu, přičemž není možno ozřejmit některé Ústavem dopočítané zahraniční ceny výrobce (blíže viz dále), a proto nelze s jistotou vyloučit, že základní úhrada neměla být vypočtena zcela jinak.

Ministerstvo zdravotnictví v tomto rozhodnutí ze dne 4. 3. 2019, č. j.: MZDR49807/2016-2/FAR, sp. zn.: L49/2016 (k sp. zn.: SUKLS86342/2016) dospělo k závěru, že z důvodu absence některých důležitých spisových podkladů ve spise nebylo možno ozřejmit některé Ústavem dopočítané zahraniční ceny výrobce u přípravků SYMBICORT TURBUHALER (blíže viz výše), nelze s jistotou vyloučit, že jejich úhrada měla být v některých (případně všech) případech krácena postupem dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. d) zákona č. 48/1997 Sb., a že při přepočtu nizozemských, finských, dánských a kyperských cen výrobce předmětných léčivých přípravků, které byly důležitou součástí postupu Ústavu při stanovení výše úhrady předmětných přípravků SYMBICORT TURBUHALER, nepostupoval Ústav tak, aby byl jeho postup přezkoumatelný a tudíž v souladu s požadavkem materiální pravdy, tj. aby byl zjištěn stav věci, o němž nejsou důvodné pochybnosti dle ustanovení § 3 správního řádu.

Odvolatel upozorňuje, že přepočet cen jednotlivých léčivých přípravků zjištěných v zemích Evropské unie je založen na odpočtech přírážek za obchodní výkony (marží), které nejsou podloženy žádnými důkazy o konkrétní výši těchto marží.

Odvolatel upozorňuje, že řešení této otázky se zásadním způsobem týkají závěry, k nimž dospěl Nejvyšší správní soud v rozsudku ze dne 25. října 2018, č. j. 10 As 190/2018 – 61 – 66.

Nejvyšší správní soud k problematice přepočtů Ústavem zjištěných cen v některých zemích EU na ceny výrobce v rozsudku uvádí: „[46] NSS je shodně s městským soudem přesvědčen, že domněnka správnosti v § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění se může aplikovat pouze v případě, že jsou údaje podloženy konkrétními a ověřitelnými podklady. NSS zásadně nesouhlasí s tvrzením stěžovatele, že je možné údaje o marži a obchodní příirážce efektivně rozporovat bez seznámení se s podklady, ze kterých správní orgány čerpaly tyto údaje. Pro žalobkyni například bude významná skutečnost, z jakého časového období a originálního zdroje údaje pochází, jakým způsobem byly tyto údaje sbírány atd. Bez seznámení s těmito skutečnostmi žalobkyně není schopna prokázat opak doložením jiných např. aktuálnějších podkladů zjištěných z věrohodnějších originálních zdrojů. Na těchto závěrech nemůže nic změnit ani tvrzení stěžovatele, že je žalobkyně členka skupiny Sanofi a jsou jí známy reálné ceny výrobce. To ještě neznamená, že je obeznámena také s konkrétní výší marží a obchodních příirážek distributorů a prodejců léků v jednotlivých zemích a v jednotlivých obdobích, a to do té míry, že i bez příslušných podkladů bude schopna efektivně rozporovat marže a obchodní příirážky, které při přepočtu použily správní orgány.

[47] Za účelové považuje NSS také tvrzení stěžovatele, že určitá část dopočítané výše zahraničních cen výrobce bude vždy více či méně přesným odhadem a na tom nic nemůže změnit ani skutečnost, že správní orgány v metodice podrobně odůvodní veškeré okolnosti. Právě z tohoto důvodu musí být údaje, které mají na výši referenční ceny vliv, podloženy zdroji. Pouze v takovém případě totiž mají účastníci řízení možnost tyto údaje účinně rozporovat a jedině tímto postupem může být konečná cena stanovena v co nejpřesnější výši.

[48] Navíc i v případě, že by byly dokumenty žalobkyni známy či je žalobkyně nepotřebovala k efektivní obraně znát, nelze postup správních orgánů shledat zákonným. Jedním z důvodů, proč jsou správní orgány povinny odkázat na zdroje svých skutkových zjištění a zakládat tyto podklady do správního spisu, je umožnění případného soudního přezkumu. Podle ustálené judikatury NSS, nejsou-li v odůvodnění rozhodnutí uvedeny důkazy, na jejichž podkladě správní orgán dovodil své skutkové závěry, je napadené rozhodnutí nepřezkoumatelné pro nedostatek důvodů [§ 76 odst. 1 písm. a) s. ř. s.]. Nejsou-li součástí správního spisu důkazy, ze kterých správní orgán vycházel, nemá skutkový stav, který vzal správní orgán za základ svého rozhodnutí, oporu ve spise ve smyslu § 76 odst. 1 písm. b) s. ř. s. (rozsudek ze dne 22. 1. 2004, č. j. 4 Azs 55/2003 – 51, č. 638/2005 Sb. NSS). Jak správně poukázal již městský soud, bez doložení konkrétních podkladů pro vstupní údaje k přepočtu ceny není soud schopen vůbec ověřit „správnost“ přepočtu a v důsledku také stanovené maximální ceny.“.

Ve světle tohoto rozsudku Nejvyššího správního soudu je zřejmé, že prokázat opak lze doložením např. aktuálnějších podkladů zjištěných z věrohodnějších originálních zdrojů.

Přesně to odvolatel učinil, když doložil, že nesprávnost výpočtu Ústavu přímo vyplývá z aktuálnějších podkladů zjištěných z věrohodnějších originálních zdrojů.

Odvolatel k tomu nejprve uvádí, že Ústavu byly v řadě řízení předloženy důkazy z příslušných ministerstev, resp. příslušných správních úřadů, které dokládají, že Ústavem použité příirážky v Nizozemsku, ve Švédsku, ve Finsku, v Dánsku a na Kypru, nejsou v těchto zemích používány a jsou tedy nesprávné. Pro příklad odvolatel odkazuje na řízení vedené pod sp. zn. SUKLS256885/2017, dále na řízení vedené pod sp. zn. SUKLS151561/2014, dále na řízení vedené pod sp. zn. SUKLS61031/2019, dále na řízení vedené pod sp. zn. SUKLS30698/2019 či na řízení vedené pod sp. zn. SUKLS123624/2015, a tyto důkazy byly předloženy Ústavu i v řadě dalších řízení. Odhady Ústavu, resp. jeho domněnky o pevné konkrétní výši těchto marží v Dánsku, v Nizozemsku, ve Švédsku, ve Finsku a na Kypru jsou nesprávné, což zcela jednoznačně vyplývá již ze skutečnosti, že v těchto zemích příirážky za obchodní výkony (marže) nemají žádnou pevnou výši.

Ústavu jsou tedy tyto důkazy známy z jeho úřední činnosti, a byly tak podkladem pro rozhodnutí ve smyslu ustanovení § 50 odst. 1 správního řádu.

Přesto odvolatel pro vyloučení pochybností stručně shrne základní vady postupu Ústavu:

A) Pokud jde o zdroj ÖBIG z roku 2006, tento dokument nelze považovat za důkaz prokazující výše marží/přirážek u konkrétních léčivých přípravků v rozhodném období, a to z několika důvodů:

Za prvé, tento dokument ÖBIG na straně 1 uvádí: „Tuto zprávu vytvořil ústav ÖBIG pro Evropskou komisi a tato zpráva vyjadřuje jeho názory na farmaceutické odvětví, které odrážejí stav autorových znalostí na jaře roku 2006. Komise tyto názory nepřijala ani nijak neschválila a nemělo by se o ně opírat jako vyjádření názorů Komise či Generálního ředitelství pro hospodářskou soutěž. Evropská komise neručí za přesnost údajů obsažených v této zprávě, ani nepřijímá odpovědnost za jejich využití.“

Podle názoru odvolatele je zřejmé, že zjištění Ústavu se nemohou opírat o pouhé „názory na farmaceutické odvětví, které odrážejí stav autorových znalostí na jaře roku 2006“.

Rozhodnutí nelze v žádném případě založit toliko na zprávě, která vyjadřuje názory autora na farmaceutické odvětví, a která odráží stav autorových znalostí na jaře roku 2006.

Tím spíše je tato skutečnost zřejmá ve světle toho, že předmětné řízení bylo vedeno v roce 2020, a je zcela nepřijatelné, aby se postup Ústavu v roce 2022 opíral o pouhé „názory na farmaceutické odvětví, které odrážejí stav autorových znalostí na jaře roku 2006“.

Za druhé, z tohoto dokumentu ÖBIG z roku 2006 je zřejmé, že skutečnou výši přirážek za obchodní výkony, uplatňovanou u předmětných přípravků, dokument ÖBIG vůbec neobsahuje a nemůže proto představovat jakoukoliv oporu pro tvrzení o výši přirážky za obchodní výkony u předmětných přípravků v daných zemích EU. Z dokumentu ÖBIG z roku 2006 je zřejmé, že výše přirážky za obchodní výkony byla u různých přípravků zcela odlišná, a proto tento dokument uvádí toliko odhad průmyslu o přibližné průměrné výši marže.

Z průměrné přirážky nelze vycházet již proto, že u léčivých přípravků se výše přirážky významně liší v závislosti na jejich ceně a dalších okolnostech (např. na tom, o jakou kategorii přípravku se jedná, tj. zda jde například o přípravky používané v nemocniční péči či nikoliv), a proto průměrná výše přirážky nedává jakoukoliv informaci o skutečné výši přirážky u určitého konkrétního přípravku. Je obecně známou skutečností, že u léčivých přípravků s vysokou cenou je výše marže nižší, než je průměrná marže, zatímco u léčivých přípravků s nízkou cenou je výše marže naopak vyšší než průměrná. To je ostatně zřejmé rovněž z toho, že zcela obdobně toto platí i pro situaci v České republice. Cenový předpis Ministerstva zdravotnictví 1/2020/FAR ze dne 10. prosince 2019, o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely, v čl. V odst. 5 výslovně stanoví zásadně odlišnou výši obchodní přirážky pro léčivé přípravky v závislosti na jejich ceně. Je zcela zřejmé, že výše konkrétní přirážky/marže pro léčivé přípravky závisí na jejich ceně a dalších faktorech (např. na tom, zda jde o dodávky do nemocničních zařízení v rámci lůžkové péče či nikoliv), a proto pro výpočet marže konkrétního přípravku nelze používat průměrnou výši přirážky/marže, i kdyby tato průměrná výše byla řádně zjištěna za rozhodné období.

Za třetí, Ústavu byly v řadě řízení předloženy důkazy z příslušných ministerstev, resp. příslušných správních úřadů, které dokládají, že Ústavem použité přirážky v Nizozemsku, ve Švédsku, ve Finsku, v Dánsku a na Kypru, nejsou v těchto zemích používány a jsou tedy nesprávné. Pro příklad **odvolatel odkazuje na řízení vedené pod sp. zn. SUKLS123624/2015**, a toto potvrzení bylo předloženo Ústavu i v řadě dalších řízení. Odhady Ústavu, resp. jeho domněnky o pevné konkrétní výši těchto marží v Dánsku, v Nizozemsku, ve Švédsku, ve Finsku a na Kypru jsou nesprávné, což zcela jednoznačně

vyplývá již ze skutečnosti, že v těchto zemích přírážky za obchodní výkony (marže) nemají žádnou pevnou výši.

Ústavu jsou tedy tyto důkazy známy z jeho úřední činnosti, a byly tak podkladem pro rozhodnutí ve smyslu ustanovení § 50 odst. 1 správního řádu.

Je zřejmé, že důkazy z příslušných ministerstev, resp. příslušných správních úřadů, předložené například ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS123624/2015, které jsou Ústavu známy z jeho úřední činnosti ve smyslu § 50 správního řádu, jsou aktuálnější, a nadto pocházejí z věrohodnějších originálních zdrojů (příslušných ministerstev, resp. příslušných správních úřadů).

Tyto důkazy tak splňují veškeré požadavky na prokázání opaku, jak vyplývají z rozsudku Nejvyššího správního soudu ze dne 25. října 2018, č. j. 10 As 190/2018 – 61 – 66.

Dokument ÖBIG je z roku 2006, zatímco důkaz opaku z Nizozemí, tedy dopis pana Dr. M.T.M. Raaij, Department of Pharmaceutical Affairs and Medical Technology, The Ministry of Health je ze dne 22. 6. 2015. Stejně tak důkaz opaku ze Švédska, tedy dopis pana J. Lindberga, Deputy Director, Socialdepartment Regeringskansliet, je ze dne 7. 7. 2015.

Přitom z potvrzení samotného Ministerstva zdravotnictví Nizozemského království jednoznačně vyplývá, že z údajů, které Ústav používá, nelze vypočítat cenu výrobce. Odvolatel z potvrzení Ministerstva zdravotnictví Nizozemského království doslovně cituje: „*So it is not possible to calculate the ex-factory prices.*“.

Rovněž z potvrzení ze Švédska jednoznačně vyplývá, že ve Švédském království není regulována výše přírážek za obchodní výkony a výpočet Ústavu je proto zcela chybný, když počítá s jednotnou výší přírážky ve výši 2,7 %.

Navíc, dokument ÖBIG není v českém jazyce a není vůbec zřejmé, která konkrétní informace v něm uvedená (včetně čísla stránek) vede Ústav k výpočtu, který použil. Odvolatel podotýká, že Ústav musí specifikovat v českém jazyce přesnou informaci, o níž opírá svůj výpočet. Bez toho je postup nepřezkoumatelný.

B) Pokud jde o zdroj „Elektronická komunikace s Danish Medicines Agency“, resp. „Sdělení dánské agentury pro léčiva“, ani tento zdroj nelze považovat za důkaz prokazující výše marží/přirážek u konkrétních léčivých přípravků v rozhodném období, a to rovněž z několika důvodů:

Za první, důkaz opaku z Dánska, tedy dopis paní A.S. Nielsen, Head of Division, The Ministry of Health (předložený například ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS123624/2015, který je Ústavu znám z jeho úřední činnosti ve smyslu § 50 správního řádu), je ze dne 23. 6. 2015, a je tedy novější, a přitom prokazuje, že v Dánském království není regulována výše přírážek za obchodní výkony a výpočet Ústavu je proto zcela chybný, když počítá s jednotnou výší přírážky ve výši 6,5 %.

Za druhé, zdroj „Elektronická komunikace s Danish Medicines Agency“, resp. „Sdělení dánské agentury pro léčiva“, o který Ústav opírá svůj výpočet ceny v Dánsku, není oficiálním stanoviskem Danish Medicines Agency (Dánské agentury pro léčiva), a nepředstavuje úřední dokument.

Oficiální dokument příslušného úřadu musí mít náležitou formu a musí být datován a podepsán, aby bylo seznatelné a ověřitelné, že ho podepsala osoba k tomu oprávněná.

Ze samotného spisového materiálu je zcela zřejmé, že jde o pouhou soukromou korespondenci, která nemůže představovat žádné přezkoumatelné zjištění o výši přírážky/marže předmětných přípravků v Dánsku. V žádném případě nejde o zjištění skutkového stavu.

Za třetí, z tohoto zdroje navíc vůbec není zřejmé ani to, zda tato osoba byla oprávněna vydávat jakákoli stanoviska či poskytovat jakékoli informace, a dokonce ani to, zda se v rámci své činnosti v Danish Medicines Agency problematikou výše přírážky/marže zabývala či nikoliv.

Je tedy zcela zavádějící, pokud Ústav tento dokument nazývá „Elektronická komunikace s Danish Medicines Agency“, resp. „Sdělení dánské agentury pro léčiva“, když se nejedná o oficiální dokument Danish Medicines Agency, ale o pouhou soukromou korespondenci, z níž navíc není vůbec patrné ani to, zda tato osoba byla oprávněna vydávat jakákoli stanoviska či poskytovat jakékoli informace, a dokonce ani to, zda se v rámci své činnosti v Danish Medicines Agency problematikou výše přírážky/marže zabývala či nikoliv.

Za čtvrté, ze spisového materiálu není vůbec zřejmé dokonce ani to, zda má Danish Medicines Agency působnost v oblasti přírážek/marží a zda se vůbec touto problematikou zabývá.

Je zřejmé, že **důkaz opaku z Dánska**, tedy dopis paní A.S. Nielsen, Head of Division, The Ministry of Health (předložený například ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS123624/2015, který je Ústavu znám z jeho úřední činnosti ve smyslu § 50 správního řádu), je nejen **novější**, ale rovněž pochází z **věrohodnějšího originálního zdroje** (Ministerstva zdravotnictví Dánského království), a **proto splňuje požadavky na prokázání nesprávného způsobu výpočtu cen Ústavem, jak vyplývají ze shora citovaného rozsudku Nejvyššího správního soudu.**

Za páté, věta, že „v roce 2011 byla průměrná přírážka 6,5 %“, v žádném případě nedává jakoukoliv informaci o skutečné výši přírážky u určitého konkrétního přípravku (tj. u předmětných přípravků) v rozhodném období (v roce 2020).

I kdyby tedy zdroj „Elektronická komunikace s Danish Medicines Agency“, resp. „Sdělení dánské agentury pro léčiva“ netrpěl vadami uvedenými shora (ad za první až za čtvrté), stejně by nepředstavoval žádné zjištění o výši přírážky/marže u předmětných přípravků v Dánsku.

Z průměrné přírážky nelze vycházet již proto, že u léčivých přípravků se výše přírážky významně liší v závislosti na jejich ceně a dalších okolnostech (např. na tom, o jakou kategorii přípravku se jedná, tj. zda jde například o přípravky používané v nemocniční péči či nikoliv), a proto průměrná výše přírážky nedává jakoukoliv informaci o skutečné výši přírážky u určitého konkrétního přípravku. Je obecně známou skutečností, že u léčivých přípravků s vysokou cenou je výše marže nižší, než je průměrná marže, zatímco u léčivých přípravků s nízkou cenou je výše marže naopak vyšší než průměrná. To je ostatně zřejmé rovněž z toho, že zcela obdobně toto platí i pro situaci v České republice. Cenový předpis Ministerstva zdravotnictví 1/2020/FAR ze dne 10. prosince 2019, o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely, v čl. V odst. 5 výslovně stanoví zásadně odlišnou výši obchodní přírážky pro léčivé přípravky v závislosti na jejich ceně. **Je zcela zřejmé, že výše konkrétní přírážky/marže pro léčivé přípravky závisí na jejich ceně a dalších faktorech (např. na tom, zda jde o dodávky do nemocničních zařízení v rámci lůžkové péče či nikoliv), a proto pro výpočet marže konkrétního přípravku nelze používat průměrnou výši přírážky/marže, i kdyby tato průměrná výše byla řádně zjištěna za rozhodné období.**

Tuto skutečnost přitom výslovně přiznává i Ústav, a to v řadě svých rozhodnutí. Například v rozhodnutí sp. zn. SUKLS140309/2015, č. j. sukl15971/2016 ze dne 19. 1. 2016, Ústav uvádí: „...*přírážka může vyjít nižší, jelikož u dražších léčivých přípravků je obvykle realizována nižší procentuální přírážka.*“.

Ústav tak ve své rozhodovací praxi opakovaně výslovně přiznává, že „*u dražších léčivých přípravků je obvykle realizována nižší procentuální přírážka*“, tedy že výše přírážky/marže je odlišná podle toho, zda jde o dražší či levnější přípravky, přesto však používá větu, týkající se průměrné výše marže namísto výše marže u předmětných přípravků, resp. u konkrétní cenové kategorie přípravků.

Ze všech těchto skutečností je zřejmé, že důkazy, na které odvolatel v tomto ohledu odkazuje, a které jsou Ústavu známy z jeho úřední činnosti ve smyslu § 50 odst. 1 správního řádu (tj. důkazy, předložené například ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS123624/2015, jakož i v řadě dalších řízení), jsou aktuálnější, a nadto pocházejí z věrohodnějších originálních zdrojů (příslušných ministerstev, resp. příslušných správních úřadů), a proto splňují požadavky na prokázání nesprávného způsobu výpočtu cen Ústavem, jak vyplývají ze shora citovaného rozsudku Nejvyššího správního soudu.

Odvolatel závěrem shrnuje, že ve spisové dokumentaci chybí jakýkoliv ověřitelný a přezkoumatelný důkaz o tvrzeních Ústavu o výši přírážky/marže v Dánsku, Velké Británii, Nizozemsku, Švédsku, Finsku a na Kypru u předmětných přípravků v rozhodném období.

V žádném případě nebyl splněn požadavek, aby Ústav zjistil dostatečně skutkový stav, o němž nejsou důvodné pochybnosti, a to tak, aby veškerá zjištění byla náležitě přezkoumatelná a aby vycházela z aktuálních a relevantních informací a důkazů.

Odvolatel dále uvádí, že nelze souhlasit ani s tvrzením: „Pro prokázání nesprávnosti zjištění Ústavu bylo třeba dále doložit např. fakturu, která by prokázala výši ceny výrobce, a potvrdila tak tvrzení účastníka Otsuka.“ **a s tvrzením:** „Vzhledem k tomu, že účastník Otsuka neprokázal nesprávnost zjištění Ústavu žádnými relevantními důkazy, nezohlednil Ústav vyjádření účastníka Otsuka.“.

V tomto ohledu má totiž zásadní význam ta skutečnost, že **pro odvolatele jsou principiálně neobstaratelné důkazy o cenách výrobce těch přípravků (např. ARYZALERA), u nichž není držitelem registrace, ale jejichž zahraniční cenové reference Ústav v řízení použil.** Přitom právě přípravek ARYZALERA byl rozhodným pro stanovení základní úhrady, a Ústav argumentuje tím, že odvolatel může předložit takový „protidůkaz“. U přípravků, u nichž není držitelem registrace (např. právě u přípravku ARYZALERA, který byl rozhodným pro stanovení základní úhrady), nemůže obstarat důkazy o konkrétní výši jejich ceny výrobce a přírážkách (např. faktury), avšak zjištění těchto skutečností je nezbytné pro zjištění skutkového stavu věci, o němž nejsou důvodné pochybnosti (ve smyslu § 3 správního řádu). Správní orgán je přitom povinen opatřit podklady pro vydání rozhodnutí (§ 50 odst. 2 správního řádu). Tato povinnost byla v nyní posuzovaném případě o to naléhavější vzhledem k tomu, že jedna z rozhodných cen byla cena ze Švédska, která byla vypočítána zjevně nesprávně, jak je vysvětleno výše.

Přitom si nelze představit, jak by si odvolatel mohl opatřit takový „protidůkaz“, tj. fakturu s cenou tohoto přípravku z rozhodného období, když tento přípravek nikomu nedodává.

Tím, že Ústav nezjistil skutečnou výši zahraničních cen výrobce, a ačkoliv odvolatel uváděl důkazy o jejich nesprávném výpočtu, a ani se nepokusil tyto vady odstranit, ale namísto toho požadoval důkaz opaku, který je přitom pro odvolatele principiálně nedosažitelný (fakturu s cenou tohoto přípravku z rozhodného období si odvolatel vůbec nemůže opatřit), porušil rovněž odvolatelova práva na spravedlivý proces, na transparentnost řízení a na možnost účinně hájit svá práva.

Odvolatel dále uvádí, že Ústav při vydání napadeného rozhodnutí postupoval v rozporu i se závazným právním názorem Ministerstva zdravotnictví jakožto odvolacího správního orgánu, konkrétně se závazným právním názorem, vysloveným v rozhodnutí ze dne 18. 12. 2019, č. j.: MZDR 21811/2018-3/CAU, zn.: L15/2018.

Ministerstvo zdravotnictví v tomto rozhodnutí uvedlo: „*Správní orgán prvního stupně musí do spisu po vrácení věci založit dokument ŮBIG a sdělení dánské agentury pro léčiva z roku 2011, pokud na základě nich hodlá kalkulovat obchodní přírážku nebo marži, uvést zdroj tohoto důkazu a zároveň vysvětlit v odůvodnění nového rozhodnutí, proč zvolil takovou výši obchodní přírážky nebo marže (s odkazem na důkaz, včetně čísla stránky), jakou při kalkulaci zvolil. Zároveň se Ústav musí náležitě vypořádat s návrhy a námítkami týkajícími se obchodní přírážky, které vznášejí účastníci řízení (srov. § 68 odst. 3 správního řádu).*“ (pozn.: zvýraznění doplněno odvolatelem).

Ústav v odůvodnění napadeného rozhodnutí nejenže nevysvětlil, proč zvolil takovou výši obchodní příirážky nebo marže (s odkazem na důkaz, včetně čísla stránky), jakou při kalkulaci zvolil, ale vypořádání námitek, týkajících se obchodní příirážky, které uvedl, je zjevně zcela absurdní a odporující důkazům. Zjevná nesmyslnost vypořádání námitek, týkajících se obchodní příirážky, je dále zřejmá rovněž z toho, že Ústav jako „*důkaz prokazující v souladu zásadou materiální pravdy výši obchodní příirážky v Dánsku*“ používá důkaz, pocházející z agentury, o níž sám uvádí, že průměrnou výši této příirážky nezná a ani ji žádným způsobem nezjišťuje.

Ústav v napadeném rozhodnutí výslovně uvádí: „*Dánská agentura pro léčiva uvádí, že nemá informace o velkoobchodních maržích a rovněž informace o marži ve výši 6,5 %, jedná se tedy o vyjádření ve smyslu, že tato agentura nyní průměrnou výši marže s hodnotou 6,5 % nezná a ani ji žádným způsobem nezjišťuje. To však neimplikuje, že nyní výše marže není 6,5 %, tedy že by agentura údaj používaný Ústavem vyvracela, jedná se pouze o konstatování, že jiná výše marže není známa.*“.

Je zjevně nesmyslné až absurdní, pokud Ústav jako „*důkaz prokazující v souladu zásadou materiální pravdy výši obchodní příirážky v Dánsku*“ používá důkaz pocházející údajně z Dánské agentury pro léčiva, pokud přitom výslovně uvádí, že „*Dánská agentura pro léčiva uvádí, že nemá informace o velkoobchodních maržích a rovněž informace o marži ve výši 6,5 %.*“.

Ze všech těchto skutečností je zřejmé, že Ústav nezjistil dostatečně a správně skutkový stav a postupoval v příkrém rozporu s ustanovením § 3 a § 50, jakož i s ustanovením § 68 odst. 3 správního řádu.

XI. KLINICKÁ STUDIE CITROME ET AL. 2016 (citace Ústavu 23)

Další zásadní vadou napadeného rozhodnutí je to, že Ústav zcela nesprávně použil a interpretoval výsledky prací, na nichž zakládá své závěry. V tomto případě jde o práci Citrome et al. 2016. Ústav navíc nevzal v úvahu ani vady a nedostatky této práce, ani fakt, že posudek znaleckého ústavu uvádí, že tato práce má vady a nedostatky, které ji činí neakceptovatelnou.

Navíc Ústav zcela nesprávně interpretuje také posudek znaleckého ústavu, jakož i stanoviska odborné společnosti, když tvrdí, že „*sama odborná společnost vyhodnotila v rámci svých doporučení parciální agonisty D receptorů jako léčivé látky s obdobným bezpečnostním profilem*“, ačkoliv odborná společnost konzistentně zastává názor, který mj. uvedla ve svém dodatku k vyjádření ze dne 7. 7. 2021 (č. j. sukl196504/2021), kdy jednoznačně tvrdí, že léčivé látky brexpiprazol, aripiprazol a kariprazin nejsou vzájemně zaměnitelné (viz bod XXV).

Ústav i v tomto ohledu nezjistil dostatečně a správně skutkový stav a postupoval v příkrém rozporu s ustanovením § 3 a § 50, jakož i s ustanovením § 68 odst. 3 správního řádu.

Odvolatel k tomu uvádí následující:

Práce Citrome et al. 2016 je **jedna ze stěžejních publikací Ústavu při posuzování terapeutické zaměnitelnosti léčivé látky brexpiprazol** v ISŘ RXULTI, kde je tato studie citována pod číslem 31. Práce Citrome et al. 2016 publikuje výsledky klinické studie Brexpiprazole (OPC-34712) Trial in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia (www.clinicaltrials.gov, NCT02054702), která sledovala **brexpiprazol** v léčbě dospělých pacientů **s akutní schizofrenií**, jak uvádí stručný souhrn studie:

Descriptive Information	
Brief Title ICMJE	Brexiprazole (OPC-34712) Trial in the Treatment of Adults With Acute Schizophrenia
Official Title ICMJE	Protocol 331-13-008: An Exploratory, Multicenter, Open-label, Flexible-dose Brexiprazole (OPC-34712) Trial in Adults With Acute Schizophrenia
Brief Summary	The purpose of this study is to explore changes in efficacy, cognitive functioning, and safety of flexibly-dosed Brexiprazole monotherapy in subjects with acute schizophrenia

Klinická studie má tyto základní charakteristiky (NCT02054702) (citace z ústavního znaleckého posudku):

- a) otevřený design studie bez zaslepení (pacient, lékař i lékárník vědí, jakou látku pacient užívá),
- b) nízký počet pacientů, jak na počátku studie (brexiprazol n = 64, resp. aripiprazol n = 33), tak na jejím konci (n = 40, resp. n = 21),
- c) nízký podíl žen (28,1 % resp. 30,3 %),
- d) nízký podíl zastoupení bílé rasy (21,9 % resp. 24,2 %),
- e) vysoký podíl černochů a Afro-Američanů (75 % resp. 72,7 %),
- f) léčba akutní schizofrenie,
- g) cíl studie (posouzení změn v účinnosti, kognici a snášenlivosti při monoterapii brexiprazolem a aripiprazolem, přičemž aripiprazol byl přidán jako aktivní komparátor k ověření senzitivity studie),
- h) výsledky otevřené studie nejsou uvedeny pro subpopulaci bělošské rasy, proto není jasné, jaký účinek byl nalezen u bílé rasy, ke které patří většina české populace. Při procentuálním podílu bílé rasy ve studii 21,9 % a 24,2 % je zanedbatelný počet pacientů bílé rasy, kteří byli zahrnuti do studie/studií ukončili (14/9 (brexiprazol), resp. 8/5 (aripiprazol) pacientů).

Americká psychiatrická společnost (Guideline APA 2021), uvádí k předmětné studii Citrome et al. 2016, mj. že důkazní síla je nepostačující, velikost účinku / velikost souhrnného účinku jsou neprůkazné, přímé srovnání nebylo provedeno, že studie je nepřesná a že její konzistentnost je neznámá.

The APA Practice Guid	TABLE D-1. Pharmacological treatment (continued)								
	Outcome	Comparators	Number of studies and subjects	Study limitations	Consistency	Directness	Precision	Magnitude of effect: summary effect size (95% CI)	Strength of evidence (high, moderate, low, insufficient)
269	Core illness symptoms	Brexiprazole vs. aripiprazole	1 open label study; N=97	Moderate	Unknown	Indirect	Imprecise	Inconclusive PANSS: least squares mean difference -22.9 vs. -19.4 at 6 weeks from baseline; direct comparison not reported	Insufficient

Autoři Citrome et al. 2016 uvádějí, že aripiprazol v této klinické studii sloužil pro potvrzení citlivosti klinické studie, zde:

in patients with schizophrenia. Aripiprazole was included as a positive control to confirm assay sensitivity in this study.

a zde:

have been present. In addition, aripiprazole was included for validation of the sensitivity of the cognitive assay and not as an active comparator arm. Taken together,

Na rozdíl od Ústavu, který v ISŘ RXULTI konstatoval, že „studie neprokázala významné rozdíly v bezpečnosti mezi brexiprazolem a aripiprazolem“, autoři studie Citrome et al. 2016 konstatují, že

„výsledky...u dospělých pacientů s akutní schizofrenií naznačují, že by brexpiprazol mohl poskytnout...relativně příznivý profil snášenlivosti s ohledem na akatízi a další nežádoucí účinky související s EPS.“

The results of the present phase IIIb, exploratory, multicenter, randomized, open-label, flexible-dose study in adult patients with acute schizophrenia indicate that brexpiprazole could provide similar efficacy to aripiprazole in the treatment of the symptoms of schizophrenia, with the potential for some benefits on behavioral manifestations of impulsivity and social functional, and a relatively favorable tolerability profile with respect to akathisia and other EPS-related side effects.

Na rozdíl od Ústavu, který v ISŘ RXULTI ze studie „odvodil obdobnou až shodnou účinnost obou látek v léčbě schizofrenie“, autoři studie Citrome et al. 2016 konstatují, a že „výsledky...u dospělých pacientů s akutní schizofrenií naznačují, že by brexpiprazol mohl poskytnout podobnou účinnost jako aripiprazol při léčbě příznaků schizofrenie s potenciálem některých výhod pro behaviorální projevy impulzivity a pro sociální fungování...“

The results of the present phase IIIb, exploratory, multicenter, randomized, open-label, flexible-dose study in adult patients with acute schizophrenia indicate that brexpiprazole could provide similar efficacy to aripiprazole in the treatment of the symptoms of schizophrenia, with the potential for some benefits on behavioral manifestations of impulsivity and social functional, and a relatively favorable tolerability profile with respect to akathisia and other EPS-related side effects.

Zároveň autoři studie Citrome et al. 2016 neprovedli přímé srovnání (což je v souladu s detailním popisem studie, jak je uvedeno výše) a, na rozdíl od Ústavu, který ze studie odvodil obdobnou až shodnou účinnost a bezpečnost, autoři studie k takovým závěrům nedošli. Naopak, konstatují, že průměrné změny v doménách poskytují signály, že odlišné farmakologické otisky brexpiprazolu ve srovnání s aripiprazolem mohou mít klinicky významný účinek...a že pro plné pochopení rozdílů mezi brexpiprazolem a aripiprazolem jsou vyžadovány přímé srovnávací studie.

not as an active comparator arm. Taken together, numerical differences in rates of EPS-related side effects [number needed to harm = 7 for brexpiprazole vs. aripiprazole; calculation: $1/(\text{rate with brexpiprazole} - \text{rate with aripiprazole})$ (Citrome, 2009; Citrome and Ketter, 2013)], PANSS responder rates (number needed to treat = 9 for brexpiprazole vs. aripiprazole), mean change in BIS-11 scores, and mean change in social function domains of SLOF all provide signals that the different pharmacologic footprint of brexpiprazole compared with aripiprazole may have a clinically meaningful effect. As the assessment of clinical effects here is based on the magnitude of difference between the randomized groups, adequately powered, head-to-head comparative studies are required to fully understand the differences between brexpiprazole and aripiprazole.

Doporučené postupy Americké psychiatrické společnosti vyhodnotily klinickou studii Citrome et al. 2016 jako nedostatečný důkaz.

Posudek znaleckého ústavu uvádí, že klinická studie Citrome et al. 2016 má vady a nedostatky, které ji činí neakceptovatelnou. Podle prof. Masopusta je „schizofrenie závažné duševní onemocnění postihující 1 – 1,5% české populace, tedy 100.000 – 150.000 osob. Už z důvodu zanedbatelného počtu pacientů bílé rasy (5 až 14 osob) v klinické studii není myslitelné, aby taková studie byla podkladem pro rozhodování SÚKL o obdobné nebo blízké účinnosti dvou léčivých látek pro léčbu schizofrenie u českých pacientů. V této otevřené, nezaslepené studii pozorovali nežádoucí účinky u 13 pacientů a neuvádí bezpečnostní profil pro subpopulaci bělošské rasy, proto není jasné, jaké nežádoucí účinky byly zaznamenány u bílé rasy. Při procentuálním zastoupení bělochů ve studii 21,9 % a 24,2 % mohly být teoreticky nežádoucí účinky pozorovány u 2 (brexpiprazol) a 2 (aripiprazol) pacientů bílé rasy. Studie Citrome et al. (2016) je z výše uvedených důvodů nerelevantní pro činění jakýchkoliv závěrů, protože schizofrenií onemocní v České republice více než sto tisíc pacientů a hodnotit u takového onemocnění bezpečnostní profil léčivých látek podle jednotek pacientů je absurdní a neakceptovatelné“. (posudek znaleckého ústavu)

Tuto studii považuje Ústav v ISŘ RXULTI při posouzení terapeutické zaměnitelnosti brexpiprazolu (dále také BRE) a aripiprazolu (dále také ARI) za stěžejní. Když ji citoval ve svém tvrzení, uvedl (předmětná studie je pod referencí číslo 31):

na základě výsledků meta-analýz (8,24,25) potvrzujících obdobnou účinnost s ostatními parciálními agonisty dopaminových receptorů a klinické studie s aktivním komparátorem aripiprazol (31) lze konstatovat, že brexpiprazol vykazuje obdobnou účinnost i bezpečnost jako aripiprazol. S ohledem na uvedené skutečnosti, Ústav považuje posuzovaný přípravek RXULTI s obsahem brexpiprazolu za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., neboť se jedná o přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím.

S uvedeným tvrzením Ústavu jednoznačně nesouhlasí ČNPS ve svém odborném stanovisku ze 4. 12. 2020 zde:

Nesouhlasím s tvrzením SÚKL, že na základě otevřené studie hodnotící účinnost a bezpečnost brexpiprazolu a aripiprazolu u nemocných s relapsem schizofrenie (Citrome et al., 2016) lze odvodit obdobnou až shodnou účinnost obou látek v léčbě schizofrenie. Důvodem je hlavně použitá metodika – otevřený design, flexibilní dávkování, nízký počet pacientů již na počátku studie (brexpiprazol n=64, aripiprazol n=33) a na jejím konci (n=40 respektive n=21) a cíl studie (posouzení změn v účinnosti, kognici a snášenlivosti při monoterapii brexpiprazolem a aripiprazolem, přičemž aripiprazol byl přidán jako aktivní komparátor k ověření senzitivity studie. Za těchto podmínek nelze potvrdit obdobnou nebo blízkou účinnost ani klinickou potvrdit obdobnou nebo blízkou účinnost.

a zde:

Na základě studie, hlavně Citrome et al. (2016), z důvodu použité metodiky – otevřený design, flexibilní dávkování, nízký počet pacientů a cíl studie (posouzení změn v účinnosti, kognici a snášenlivosti při monoterapii brexpiprazolem a aripiprazolem, přičemž aripiprazol byl přidán jako aktivní komparátor k ověření senzitivity studie), nelze soudit na malé rozdíly v bezpečnosti obou látek.

Ze všech výše uvedených důkazů plyne, že práce Citrome et al. 2016 nemůže být podkladem pro tvrzení Ústavu, že na základě klinické studie s aktivním komparátorem aripiprazol (Citrome et al. 2016) lze konstatovat, že brexpiprazol vykazuje obdobnou účinnost i bezpečnost jako aripiprazol.

Základní data studie ukazují, že byl sledován brexpiprazol v léčbě akutní schizofrenie. Byl sledován malý soubor pacientů, který navíc neodpovídá demografickému složení naší populace (autoři studie citují např. vyšší riziko metabolických nežádoucích účinků u Afroameričanů). Otevřený design studie znamená, že zkoušející i hodnotitelé věděli, o kterou léčivou látku jde, současně tento fakt znali i pacienti, lékaři a další účastníci studie. Proto je možné předpokládat určitý bias očekávání (tj. předpojatost). Studie zahrnuje pacienty s diagnózou schizofrenie, kteří mají relaps onemocnění a k záležitosti akutní fáze jim postačil aripiprazol (nebyly podány maximální doporučené dávky) nebo brexpiprazol (podány maximální dávky 4 mg), což lze v české klinické praxi považovat za neobvyklý léčebný postup. Autoři Citrome et al. 2016 došli k rozdílným závěrům, než které učinil Ústav a nepovažují studii za dostatečně silnou. Připouští limitaci danou otevřeným designem studie a v závěru konstatují, že je potřeba head-to-head studií s dostatečnou důkazní silou, aby bylo porozuměno rozdílům mezi brexpiprazolem a aripiprazolem.

Odlišné posouzení klinické studie než Ústav deklaruje také Americká psychiatrická společnost. Rozdílný názor oproti Ústavu má odborné stanovisko ČNPS, expertní posudek a ústavní znalecký posudek.

Odvolatel je přesvědčen, že Ústav při vyhodnocení práce Citrome et al. 2016 postupoval odborně nesprávně. Odvolatel své přesvědčení opírá o hodnocení v Guideline APA 2021, o autory práce Citrome et al. 2016, kteří došli k odlišným závěrům než Ústav, o detailní informace o klinické studii publikované na www.clinicaltrials.gov, a odborné stanovisko ČNPS, expertní posudek a ústavní znalecký posudek, které shodně konstatují, že na základě této studie nelze odvodit obdobnou účinnost a bezpečnost brexpiprazolu a aripiprazolu.

Jak je uvedeno výše, v ISŘ RXULTI Ústav uvedl Citrome et al 2016 (citace v ISŘ RXULTI číslo 31) jako stěžejní pro vyhodnocení zaměnitelnosti BRE a ARI (scan 1):

Scan 1

na základě výsledků meta-analýz (8,24,25) potvrzujících obdobnou účinnost s ostatními parciálními agonisty dopaminových receptorů a klinické studie s aktivním komparátorem aripiprazol (31) lze konstatovat, že brexpiprazol vykazuje obdobnou účinnost i bezpečnost jako aripiprazol. S ohledem na uvedené skutečnosti, Ústav považuje posuzovaný přípravek RXULTI s obsahem brexpiprazolu za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., neboť se jedná o přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím.

[poznámka: citací 8 a 24 je v ISŘ RXULTI citace Leucht et al. 2017 a citací 25 je Huhn et al 2019],

V předmětném správním řízení Ústav bez vysvětlení, a na rozdíl od ISŘ RXULTI, NEUVEDL Citrome et al. 2016 mezi zdroji, na jejichž základě posuzuje charakteristiku léčivých látek skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků a na jejímž základě vyhodnocuje obdobnou účinnost i bezpečnost BRE a ARI a terapeutickou zaměnitelnost BRE a ARI, jako to učinil v ISŘ RXULTI (jak dokumentuje scan 1).

Změna názoru Ústavu na STĚŽEJNÍ klinickou studii Citrome et al. 2016 je zjevná ve vypořádání OS ČNPS, když Ústav v rozporu se svým tvrzením v ISŘ RXULTI uvedl (FHZ, str. 33, resp. 3. FHZ str. 62), že nedostatky publikace Citrome 2016 nejsou relevantní z pohledu zhodnocení obdobné nebo blízké účinnosti (scan 2):

Scan 2

Zhodnocení obdobné nebo blízké účinnosti však vycházelo primárně z dat rozsáhlých meta-analýz zahrnujících řadu klinických studií a výčet nedostatků (menší počet pacientů, přidání ARI k ověření senzitivity studie, otevřený design apod.), kterými je dle názoru ČNPS studie Citrome 2016 (23) stížena, není z tohoto pohledu relevantní.

V reálném čase se situace vyvíjela následovně:

- 1) v ISŘ REAGILA Ústav konstatoval, že na základě meta-analýzy Leucht et al. 2017 je kariprazin srovnatelně účinný jako ARI, ale vzhledem k neexistenci přímé srovnávací studie s komparátorem ARI v odpovídající dávce Ústav pro nedostatek důkazů neposuzoval terapeutickou zaměnitelnost kariprazinu a ARI (viz níže scan 3.)
- 2) v ISŘ RXULTI Ústav konstatoval, že na základě výsledků meta-analýzy Leucht et al. 2017 a Huhn et al. 2019 a klinické studie s aktivním komparátorem (Citrome et al. 2016) lze konstatovat obdobnou účinnost i bezpečnost jako ARI (viz scan 1). Tzn. zde Ústav řadí Citrome et al. 2016 mezi stěžejní důkazy.
- 3) v předmětném správním řízení Ústav ve vypořádání námítky konstatuje, že z pohledu účinnosti nejsou nedostatky Citrome et al. 2016 relevantní (viz scan 2). Tzn. Ústav již nepovažuje v této věci studii Citrome et al. 2016 za stěžejní důkaz. Názor Ústavu na Citrome et al. 2016 při hodnocení terapeutické zaměnitelnosti BRE a ARI z pohledu bezpečnosti v předmětném řízení není Odvolateli znám, protože Citrome et al. 2016 (citace 23) není v předmětném řízení uvedena jako zdroj pro tvrzení v hodnocení bezpečnosti:

Skupina parciálních agonistů dopaminových receptorů vykazuje výbornou snášenlivost, což je dáno především nízkým výskytem extrapyramidových symptomů, sedace, metabolických i sexuálních nežádoucích účinků, hyperprolaktinémie či prodloužení QT intervalu ve srovnání s většinou antagonistů dopaminu. (21,25,26,32) Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny v českých Doporučených postupech psychiatrické péče (19) i zahraničních guidelines (28), aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.

S ohledem na výše uvedené považuje Ústav aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin za léčivé látky s obdobnou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým použitím v léčbě schizofrenie.

Referenční indikací je udržovací léčba schizofrenie u pacientů v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace.

Tato referenční indikace je stanovena v souladu s registrovanými indikacemi posuzovaných přípravků, zohledňuje jejich terapeutické vlastnosti a je pro přípravky s obsahem aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu společná.

V této souvislosti Odvolatel doplňuje, že v části Charakteristika léčivých látek skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků není zdroj Citrome et al. 2016 jako důkaz uveden, není tedy zmíněn ani u posouzení bezpečnosti, ani u posouzení účinnosti BRE a ARI.

Jinými slovy souhrnně řečeno:

- 1) U léčivé látky kariprazin **nebyla** v ISŘ Reagila dostupná **srovnávací studie** s aripiprazolem a byla publikována **meta-analýza**. Ústav vyvodil nezaměnitelnost kariprazinu.
- 2) U léčivé látky brexpiprazol **byla** dostupná **srovnávací studie** (Citrome et al. 2016) a byly publikovány dvě **meta-analýzy**. Ústav v ISŘ Rxulti vyvodil zaměnitelnost.
- 3) V předmětném řízení byly doloženy závažné nedostatky Citrome et al. 2016 a bylo doloženo, že ve skutečnosti od počátku **není** dostupná relevantní **srovnávací studie**, podobně jako tomu bylo v ISŘ Reagila. Avšak Ústav se k relevantnosti studie vyjádřil pouze nepřímo (např. scan 2), přičemž uvádí, že tyto nedostatky nejsou relevantní pro posouzení

účinnosti. **Vyjádření Ústavu** vyznívá účelově, neboť **nestaví najisto, zda Citrome et al. 2016 považuje** pro komplexní posouzení zaměnitelnosti **za relevantní důkaz**, či nikoli. O účelovosti svědčí také překvapivé neuvedení Citrome et al. 2016 mezi zdroji pro posouzení účinnosti a bezpečnosti Ústav tedy již tento zdroj zřejmě nepovažuje za relevantní, ale vyhýbá se tomu, aby to deklaroval najisto.

4) Je však zřejmé, že **najisto** jsou pro Ústav při posuzování zaměnitelnosti **relevantní meta-analýzy**.

5) **Jak odvolatel doloží dále, obě publikované meta-analýzy v žádném případě nepostačují jako důkaz pro potvrzení vzájemné zaměnitelnosti.**

Neuvedení Citrome et al. 2016 v předmětném správním řízení při hodnocení zaměnitelnosti BRE a ARI považuje Odvolatel za jednoznačný důkaz, že v ISŘ RXULTI Ústav postupoval odborně nesprávně, když vyhodnotil BRE jako terapeuticky zaměnitelný s ARI.

Současně tím Ústav ve 2. FHZ konstatuje, že za relevantní pro posouzení zaměnitelnosti mezi oběma látkami v tomto spojeném řízení **již nově považuje pouze dvě meta-analýzy** (Leucht et al. 2017, Huhn et al. 2019), ke kterým se Odvolatel podrobně vyjadřuje v bodě XII.

V souvislosti s argumentací Ústavu, že Citrome et al. 2016 není z pohledu obdobné nebo blízké účinnosti relevantní je nezbytné zmínit ISŘ REAGILA, ve kterém Ústav při posouzení terapeutické zaměnitelnosti aripiprazolu a kariprazinu uvedl, **že pouze na základě Leucht et al. 2017 nelze posuzovat vzájemnou zaměnitelnost ARI a kariprazinu** (scan 3.):

Scan 3

Na základě výsledků této meta-analýzy (33) Ústav posoudil terapii léčivou látkou kariprazin za srovnatelně účinnou s terapií léčivou látkou aripiprazol v indikaci léčba schizofrenie. Vzhledem k neexistenci přímé srovnávací studie s komparátorem aripiprazol v odpovídající terapeutické dávce Ústav v současnosti pro nedostatek klinických podkladů neposuzoval vzájemnou terapeutickou zaměnitelnost kariprazinu a aripiprazolu.

Předpokládané použití přípravků REAGILA s obsahem kariprazinu bude obdobné jako u léčivé látky aripiprazol. Kariprazin v indikaci léčby schizofrenie je možné považovat za srovnatelně účinnou alternativu k léčivé látce aripiprazol s předpokládaným obdobným klinickým využitím.

[Poznámka: citací 33 je Leucht et al. 2017]

Jinými slovy a jak je doloženo výše na scanech z ISŘ REAGILA a z ISŘ RXULTI, Ústav posoudil srovnatelnou, resp. obdobnou účinnost mezi kariprazinem a aripiprazolem a mezi brexpiprazolem a aripiprazolem na **základě výsledků metaanalýzy Leucht et al. 2017 (resp. také metaanalýzy Huhn et al. 2019)** [Poznámka: více k těmto meta-analýzám v bodě XII].

Následně Ústav při posouzení terapeutické zaměnitelnosti mezi:

- kariprazinem a aripiprazolem uvedl, že **vzhledem k neexistenci přímé srovnávací studie s komparátorem neposuzoval vzájemnou terapeutickou zaměnitelnost kariprazinu a aripiprazolu,**
- brexpiprazolem a aripiprazolem uvedl, že **na základě klinické studie s aktivním komparátorem aripiprazol** (Citrome et al. 2016) lze konstatovat, že brexpiprazol vykazuje obdobnou účinnost i bezpečnost jako aripiprazol. **Nově Ústav v předmětném správním řízení uvedl, že Citrome et al. 2016 není relevantní pro posouzení obdobné účinnosti.**

Jak je zjevné, použití klinické studie Citrome et al. 2016 je **jediný rozdíl a jediný důvod, který v ISŘ odlišil způsob posouzení terapeutické zaměnitelnosti mezi kariprazinem a aripiprazolem a mezi brexpiprazolem a aripiprazolem.** Klinickou studii Citrome et al. 2016 Ústav vyhodnotil

jako důkaz takové **stěžejní síly**, že na něm postavil své tvrzení o terapeutické zaměnitelnosti brexpiprazolu a aripiprazolu.

Nově Ústav v předmětném správním řízení bez dalšího a bez náležitého vysvětlení změnil svůj názor, spatřuje Citrome et al. 2016 pro hodnocení obdobné účinnosti jako nerelevantní a NEUVÁDÍ tuto klinickou studii při hodnocení zaměnitelnosti BRE a ARI. Tato skutečnost by v případě správného odborného vyhodnocení Citrome et al. 2016 v ISŘ RXULTI znamenala, že by měl Ústav důkazní nouzi obdobně jako v ISŘ REAGILA, a proto by v ISŘ RXULTI nemohl posoudit BRE jako terapeuticky zaměnitelný s ARI a následně by nemohl být léčivý přípravek RXULTI připojen k předmětné revizi ARI p.o.

Na základě dat samotné studie (NCT02054702) a skutečnosti, že OS ČNS, expertní posudek, ústavní znalecký posudek, autoři studie Citrome et al. 2016 a Doporučené postupy Americké psychiatrické společnosti mají ke studii zásadní výhrady (uvádějí, že je nepřesná s nedostatečnou důkazní silou, považují ji za neakceptovatelnou resp. nesouhlasí se závěrem Ústavu, že na základě výsledků této klinické studie lze konstatovat, že brexpiprazol vykazuje obdobnou bezpečnost, resp. účinnost, popř. klinické využití) a na základě skutečnosti, že Ústav v předmětném správním řízení považuje Citrome et al. 2016 za nerelevantní z pohledu obdobné účinnosti a nezařazuje ji jako zdroj při hodnocení zaměnitelnosti BRE a ARI, je Odvolatel přesvědčen, že Ústav v ISŘ RXULTI postupoval nesprávně, když vyhodnotil, že BRE je terapeuticky zaměnitelný s ARI. Ústav by v případě správného odborného posouzení Citrome et. al 2016 trpěl důkazní nouzí a nemohl by posoudit BRE jako zaměnitelný s ARI.

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 24. 6. 2021 Ústav vypořádal následujícím textem:

K odbornému stanovisku prof. Masopusta a prof. Hosáka i k americkým doporučeným postupům ve vztahu ke studii Citrome 2016 (23) se již Ústav vyjádřil v rámci svého vypořádání příslušných námitek, na které tímto odkazuje (viz výše). Citované závěry autorů studie Citrome 2016 (23) dle názoru Ústavu žádným způsobem nepopírají možnost posouzení BRE a ARI jako léčivých látek s obdobnou nebo blízkou účinností (ne obdobnou až shodnou účinností, jak uvádí účastník Otsuka) a bezpečností. Naopak je zde patrný předpoklad obdobné účinnosti BRE a ARI, což potvrdila i pozdější rozsáhlá sledování např. meta-analýza Huhn 2019 (25) či recentní meta-analýza Kishi 2020 (33). Co se týče bezpečnosti, všichni zástupci parciálních agonistů dopaminových receptorů jsou považováni za antipsychotika s příznivým profilem snášenlivosti, což je reflektováno v aktuálních českých i zahraničních doporučených postupech pro terapii schizofrenie (19,28) v rámci tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik. Výše uvedené osvětluje, proč Ústav v 1FHZ v rámci hodnocení účinnosti a bezpečnosti již neuvedl podkad Citrome 2016 (23) – v současné době jsou k dispozici recentnější rozsáhlé podklady potvrzující zjištění v této klinické studii a sama odborná společnost vyhodnotila v rámci svých doporučení parciální agonisty D receptorů jako léčivé látky s obdobným bezpečnostním profilem (Pozn. Ústavu: vysoce individualizovaná péče a nastavení nejlepší možné terapie pro konkrétního pacienta není předmětem posuzování vzájemné terapeutické zaměnitelnosti léčivých látek). Ústav však i nadále trvá na svém

zhodnocení v ISŘ RXULTI (18) a nespátřuje rozpor ve svém konání. Jak v ISŘ RXULTI (18), tak v ISŘ REAGILA (24) Ústav na základě výsledků meta-analýz (u BRE – reference 25,32, u KAR reference 32) vyhodnotil BRE i KAR jako léčivé látky s obdobnou nebo blízkou účinností k aripiprazolu. Výsledky účinnosti ze studie Citrome 2016 (23) korelovaly s výstupy meta-analýz, ani zde nebyly prokázány významné rozdíly mezi BRE a ARI. Účinná dávka se pohybovala mezi 2–4 mg brexpiprazolu s průměrnou dávkou 3,58 mg a 10-20 mg aripiprazolu s průměrnou dávkou 18,20 mg, tzn. v blízkosti jejich obvyklých denních terapeutických dávek, což umožnilo potvrzení závěrů Ústavu vycházející z dalších podkladů správného řízení (výstupů meta-analýz a doporučených postupů) o jejich obdobné či blízké bezpečnosti. Studie neodhalila žádné nové rizikové nežádoucí účinky brexpiprazolu ani neprokázala významné rozdíly v bezpečnosti mezi BRE a ARI. V ISŘ REAGILA (24) bylo k dispozici rovněž přímé srovnání, klinická studie Durgam 2016, kde kariprazin byl pacientům podáván v dávce 3 mg nebo 6 mg a u aripiprazolu byla počáteční a současně udržovací dávka 10 mg. Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD) je pro KAR stanovena ve výši 4,5 mg a ani ARI nebyl hodnocen v dávce blízké ODTD 18 mg. SPC (1) o dávkování ARI v terapii schizofrenie u dospělých pacientů uvádí: „Doporučená počáteční dávka přípravku je 10 mg/den nebo 15 mg/den s udržovací dávkou 15 mg/den, podávaná v dávkovacím schématu jednou denně bez ohledu na jídlo. Maximální denní dávka nemá překročit 30 mg.“ V této studii Durgam 2015 (78) byla použita pouze dávka 10 mg aripiprazolu, která je doporučenou počáteční dávkou u dospělých se schizofrenií. Proto nebylo možné na základě tohoto podkladu dostatečně zhodnotit vzájemnou terapeutickou zaměnitelnost kariprazinu s aripiprazolem. Zkušenosti s použitím kariprazinu v klinické praxi však neukázaly rozkol s původními daty o jeho účinnosti a bezpečnosti, resp. Ústav nedohledal informace prokazující či naznačující výskyt odlišných nežádoucích účinků u kariprazinu nad rámec nežádoucích událostí vyskytujících se ve spojitosti s podáváním parciálních agonistů D receptorů a dále ani v této předmětné hloubkové revizi nebyly nalezeny odborné podklady vedoucí ke změně výše ODTD léčivé látky aripiprazol p.o. a její ODTD zůstává stanovena ve výši 18 mg. S ohledem na výše uvedené a aktualizované doporučené postupy pro terapii schizofrenie z roku 2020 a 2019 (19,28) Ústav v současné době přistupuje jak k brexpiprazolu, tak ke kariprazinu jako k léčivým látkám s obdobnou nebo blízkou bezpečností k aripiprazolu p.o.

Odvolatel konstatuje, že Ústav se nevypořádal s vadami a nedostatky, které studie Citrome et al. 2016 má, jak je uvedeno výše. Současně Ústav odborně nedoložil, na základě jakých odborných důkazů dospěl k jiným závěrům, než autoři studie Citrome et al. 2016, Americká psychiatrická společnost a posudek znaleckého ústavu. V návaznosti na vypořádání Ústavu Odvokatel doplňuje, že k citovaným meta-analýzám se detailněji vyjadřuje v bodě XII.

Ve svém vypořádání Ústav jmenuje „recentnější rozsáhlé podklady“, avšak není zřejmé, jaké „recentnější“ podklady má Ústav na mysli, které „recentnější“ rozsáhlé podklady dospěly ke stejným závěrům jako Ústav, a tedy k jiným závěrům, než autoři studie Citrome et al. 2016, Americká psychiatrická společnost a posudek znaleckého ústavu.

Není možné se ztotožnit s tvrzením Ústavu, že „sama odborná společnost vyhodnotila v rámci svých doporučení parciální agonisty D receptorů jako léčivé látky s obdobným bezpečnostním profilem“. Odvokateli je známo, že **odborná společnost konzistentně** zastává názor, který mj. uvedla ve svém

dodatku k vyjádření ze dne 7. 7. 2021, kdy jednoznačně **tvrdí, že léčivé látky brexpiprazol, aripiprazol a kariprazin nejsou vzájemně zaměnitelné:**

Jak jsme již uvedli v našem předchozím vyjádření, Psychiatrická společnost ČLS JEP konzistentně, a zcela v souladu se svými předchozími vyjádřeními, nesouhlasí s opětovným tvrzením Ústavu, že aripiprazol a brexpiprazol jsou léčivé látky vzájemně zaměnitelné, z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití a současně doplňuje, že nesouhlasí s tvrzením o vzájemné zaměnitelnosti z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití kariprazinu s uvedenými léčivými látkami.

Nad rámec uvedeného je na tomto místě nezbytné zdůraznit, že odborná společnost ve výše deklarovaném vyjádření ze 7. 7. 2021 hovoří mj. **o léčbě nemocných se schizofrenií, resp. jednoznačně definované skupině pacientů. O skupinách pacientů OS hovoří také ve svém recentním vyjádření z 24. 6. 2021,** které bylo vyjádřením ze 7. 7. 2021 doplněno. Skutečnost, že odborná společnost hovoří o skupinách pacientů, deklaruje následující scan:

Odborná společnost konzistentně, a zcela v souladu se svými předchozími vyjádřeními, nesouhlasí s opětovným tvrzením Ústavu, že aripiprazol a brexpiprazol jsou léčivé látky vzájemně zaměnitelné, z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití.

Trváme na tom, že z EBM vyplývá, že léčivé látky aripiprazol a brexpiprazol jsou vzájemně odlišné a terapeuticky nezaměnitelné látky. Z doložitelných zdrojů vyplývá, že léčba brexpiprazolem má největší přínos pro skupinu pacientů, kteří se vyznačují přítomností kombinace nebo jednotlivých forem následujících příznaků: agitovanost, podrážděnost, úzkost, nespavost, sedace, citlivost k akatázii, případně obecně k extrapyramidovým příznakům, zatímco aripiprazol u této skupiny pacientů není vhodným lékem, neboť některé z uvedených příznaků pozitivně neovlivňuje nebo dokonce prohlubuje jejich závažnost. Při naplnění stávajících podmínek úhrady je aripiprazol používán u odlišné skupiny pacientů, a to s nižším rizikem vzniku akatázie, agitovanosti, podrážděnosti, úzkostných příznaků, nespavosti anebo sedace. A naopak, právě u této skupiny pacientů není v klinické praxi využívána léčba brexpiprazolem.

Léčivá látka brexpiprazol má na základě předložených důkazů (zde odkazují na naše předchozí vyjádření) a naší dosavadní klinické zkušenosti v akutní i udržovací léčbě schizofrenie odlišné klinické použití u odlišné skupiny pacientů v porovnání s léčivou látkou aripiprazol.

Je nejasné a nepřezkoumatelné, z jakých důvodů Ústav zdůvodňuje své odlišné posouzení zaměnitelnosti účinných látek oproti odborné společnosti a lékařským expertům tím, že nelze posuzovat léčivé látky pouze z čistě medicínského hlediska a z hlediska vysoce individualizované medicíny (viz následující scan, (3. FHZ, str. 111))

Ačkoliv odborná společnost nesouhlasí s posouzením BRE a ARI jako léčivých látek vzájemně terapeuticky zaměnitelných, Ústav zdůrazňuje, že Ústav při posouzení terapeutické zaměnitelnosti musí brát na zřetel i procesně-legislativní stránku věci (konkrétně ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění), nikoliv posuzovat léčivé látky z čistě medicínského hlediska (resp. v tomto případě stran snahy o vysoce individualizovanou medicínu).

Je nezbytné zdůraznit, že odborné společnosti ani lékařští experti ve svých recentních vyjádřeních nezmiňují vysoce individualizovanou medicínu, ale naopak hovoří o celých skupinách pacientů, kteří budou profitovat z léčby brexpiprazolem více než z léčby aripiprazolem.

Z vyjádření odborné společnosti je zřejmé, že důvodem pro terapeutickou nezaměnitelnost brexpiprazolu a aripiprazolu není nutnost individualizace terapie (tj. nutnost hledat u každého pacienta

ten lék, který je právě pro něho nejvhodnější), ale fakt, že brexpiprazol je používán u odlišné skupiny pacientů než aripiprazol. Nejde tedy o individualizaci terapie, ale o použití u odlišných skupin pacientů. Současně je nezbytné konstatovat, že **citované starší české doporučené postupy a americké doporučené postupy pro terapii schizofrenie (19,28) nehodnotí léčivou látku brexpiprazol a kariprazin jako léčivé látky s obdobnou nebo blízkou bezpečností k aripiprazolu p.o.** Naopak, z aktualizovaných českých Doporučených postupů 2022 lze odlišnou klinickou praxí, na základě nového textu dovodit. (blíže k doporučeným postupům a odlišnému klinickému využití se Odvolatel vyjadřuje v bodech V, VI, XIV, XV, XVI, XVII, XXIII)

V návaznosti na výše uvedené Odvolatel konstatuje, že Ústav námitku „KLINICKÁ STUDIE CITROME ET AL. 2016 (citace Ústavu 23)“ odborně nevypořádal ani ve 2. FHZ, ani ve 3. FHZ, ani v napadeném rozhodnutí. Tato vada je zcela klíčová, neboť v případě správného odborného posouzení Citrome et. al 2016 by nemohl posoudit BRE jako zaměnitelný s ARI, jak je uvedeno výše.

XII.
META-ANALÝZA
LEUCHT ET AL. 2017, HUHN ET AL 2019,
KISHI ET AL. 2020

V napadeném rozhodnutí Ústav argumentuje meta-analýzou Huhn et al. 2019 na str. 138. Při svém vypořádání Ústav nejdříve uvádí dle meta-analýzy číselné hodnoty výskytu akatízie u BRE a ARI oproti placebo a pokračuje textem „*je zřejmé, že výskyt akatízie může provázet jak užívání ARI, tak BRE, přičemž hodnoty credible intervalu pro ARI a pro BRE se z relativně velké části překrývají.*“ Pravděpodobně tato úvaha vedla Ústav k následujícímu zařazení meta-analýzy Huhn et al. 2019 (citace 25) do posouzení obdobné bezpečnosti (str. 154):

Skupina parciálních agonistů dopaminových receptorů vykazuje výbornou snášenlivost, což je dáno především nízkým výskytem extrapyramidových symptomů, sedace, metabolických i sexuálních nežádoucích účinků, hyperprolaktinémie či prodloužení QT intervalu ve srovnání s většinou antagonistů dopaminu. (21 **25**, 26,32) Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny v českých Doporučených postupech psychiatrické péče (19) i zahraničních guidelines (28), aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.

S ohledem na výše uvedené považuje Ústav aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin za léčivé látky s obdobnou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým použitím v léčbě schizofrenie.

V rozporu s tvrzením, že meta-analýza Huhn et al. 2019 (25) je pro Ústav podkladem pro posouzení obdobné bezpečnosti (viz scan výše, citace 25 představuje Huhn et al. 2019), je však text Ústavu na jiném místě napadeného rozhodnutí (str. 146), kde se píše:

Brexpiprazol způsobuje akathisii na úrovni placebo, zatímco kariprazin a aripiprazol ji indukují významně častěji ve srovnání s placebem (Huhn et al., 2019).

Jak je vidět, Ústavem citovaný text (str. 146) Huhn et al. 2019 píše, že výskyt akatízie je „významně častější“ u KARI a ARI oproti placebo, avšak u BRE je „na úrovni placebo“. **Odvolatel je přesvědčen, že „významně častější výskyt“, rozhodně nelze chápat jako „obdobný výskyt“, a tedy nelze z „významně častějšího výskytu“ ani dovodit „obdobnou bezpečnost“, jak závěry Huhn et al. 2019 posoudil Ústav.**

Odvolatel konstatuje, že Ústav cituje na str. 146 napadeného rozhodnutí text vztažený k meta-analýze Huhn et al. 2019, který je v přímém rozporu s tvrzením Ústavu o obdobné bezpečnosti BRE, ARI, KARI s odvoláním mj. na meta-analýzu Huhn et al. 2019.

Ve 2.FHZ a ve 3.FHZ (str. 127) Ústav konstatuje, že

Účinnost a bezpečnost léčivých látek aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin v terapii schizofrenie byla hodnocena v mnoha klinických studiích a meta-analýzách.

Konkrétně pracuje se třemi meta-analýzami, a to Leucht et al. 2017, Huhn et al 2019 a Kishi et al. 2020, ke kterým se Odvolatel detailně vyjadřuje ve vyjádření ke 2. FHZ na str. 31 až 40. Ve zkrácené verzi nyní Odvolatel uvádí následující:

Při podrobnějším rozboru těchto tří meta-analýz je na místě konstatovat, že **analýzy na straně brexpiprazolu citují shodné klinické studie v různém zastoupení** (Tabulka 2):

Tabulka 2: Zdroje citující léčbu akutní schizofrenie brexpiprazolem uvedené v meta-analýzách Leucht et al. 2017, Huhn et al 2019 a Kishi et al. 2020.

Zdroje citující léčbu akutní schizofrenie brexpiprazolem	Huhn	Leucht	Kishi
Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA (2016) The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizofrenia : results from a randomized, exploratory study. Int Clin Psychopharmacol 2016, 31:192–201	X		X
Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H (2015) Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizofrenia : a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry 2015, 172:870–880	X	X	X
Correll CU, Skuban A, Hobart M, Ouyang J, Weiller E, Weiss C, Kane JM (2016) Efficacy of brexpiprazole in patients with acute schizofrenia : review of three randomized, double-blind, placebo controlled studies. Schizophr Res 2016 174:82–92		X	
Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y (2018) Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizofrenia in Japan , a 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. Psychiatry Clin Neurosci 2018; 72: 692–700	X		X
Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, Nyilas M, Carson WH, Sanchez R, Eriksson H (2015) A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizofrenia . Schizophr Res 2015, 164:127–135	X	X	X
NCT01810380 (n.d.) Brexpiprazole in patients with acute schizofrenia . Clinical Trials.gov	X		X
Marder SR, Hakala MJ, Josiassen MK et al. Brexpiprazole in patients with schizofrenia: Overview of short-and long-term phase 3 controlled studies. Acta Neuropsychiatr 2016: 1–13	X		

Jak je zřejmé, Ústavem citované tři meta-analýzy porovnávají stále stejné klinické studie brexpiprazolu pro léčbu akutní schizofrenie. Současně v meta-analýzách (Huhn et al. 2019 a Kishi et al. 2020) uvedená otevřená klinická studie Citrome et al. 2016 trpí řadou vad (bod XI) a studie Ishigooka et al. 2018 (zařazená v meta-analýzách Huhn et al. 2019 a Kishi et al. 2020) probíhala pouze u japonského etnika.

Odvolatel opakovaně zásadně nesouhlasí s vyhodnocením obdobné, resp. blízké účinnosti na základě meta-analýz Leucht et al. 2017 a Huhn et al. 2019 a obdobný názor zastává také např. posudek znaleckého ústavu.

Meta-analýza Kishi et al 2020 hodnotila 13 klinických studií při léčbě **akutní schizofrenie**, které byly publikovány do května 2019 (1 klinická studie měla neznámé výsledky).

Autoři Kishi et al. 2020 spatřují několik limitací, které mohou mít vliv na výsledky meta-analýzy. Takovými limitacemi jsou:

- většina studií s aripiprazolem je kratší (4 týdny), než s brexpiprazolem
- rozdílná demografická skladba pacientů

Autoři uvádějí, že musí být provedena přímá studie brexpiprazolu a aripiprazolu. Navíc byly všechny zahrnuté studie krátkodobé. Dlouhodobé klinické studie pomohou určit rozdíly v účinnosti, snášenlivosti a bezpečnosti ARI a BRE a také prověřit, zda BRE neindukuje supersenzitivitu receptoru D2 podobnou ARI.

Závěrem autoři uvádějí, že ačkoliv ARI i BRE byly při léčbě dospělých pacientů s akutní schizofrenií stejně účinné, tyto léky vykazovaly riziko nárůstu tělesné hmotnosti. **Analýza pravděpodobnosti hodnocení ukázala, že BRE může mít s větší pravděpodobností nižší incidenci jednotlivých nežádoucích příhod než ARI. Je zapotřebí dlouhodobá studie, která by zkoumala rozdíly ve výsledcích z hlediska účinnosti, snášenlivosti a bezpečnosti v udržovací fázi mezi ARI a BRE. K tomu Odvolatel doplňuje, že obdobný názor vyjádřily OS PSY, OS ČNPS, expertní posudek a posudek znaleckého ústavu.** Absenci studií hodnotících dlouhodobou léčbu schizofrenie považuje Odvolatel za zásadní limitaci meta-analýzy Kishi et al. 2020 při posouzení terapeutické zaměnitelnosti při dlouhodobé udržovací léčbě schizofrenie (referenční indikace). Druhou zásadní limitací meta-analýzy Kishi et al. 2020 je skutečnost, že není možné zjistit, jakých výsledků by bylo bývalo dosaženo při dávkování v souladu s ODTD, tedy ARI 18 mg oproti BRE 3 mg, protože bylo použito jiné dávkovací schéma (detailně ve vyjádření ke 2. FHZ na str. 31 až 40, resp. také v bodě XIX).

Odvolatel je přesvědčen že Kishi et al. 2020 potvrzuje to, co tvrdí Odvolatel, odborná stanoviska OS PSY, OS ČNPS, expertní posudek a posudek znaleckého ústavu:

- že nejsou dostatečná data pro to, aby mohly být BRE a ARI posuzovány jako terapeuticky zaměnitelné,
- že zjištěné nežádoucí účinky ukazují na významné a zásadní rozdíly v bezpečnosti mezi ARI a BRE

V této souvislosti Odvolatel odkazuje na vyjádření Ústavu v napadeném Rozhodnutí (str. 60), které říká, že pro posuzování obdobné a blízké bezpečnosti je relevantní znění referenční indikace:

K výsledkům meta-analýz Ústav předně uvádí, že rozdíly v účinnosti na depresivní příznaky není vzhledem ke znění referenční indikace relevantní.

Odvolatel si dovolí připomenout, že Ústav v předmětném správním řízení stanovil **referenční indikaci** ve znění „udržovací léčba schizofrenie u pacientů v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace“, tedy **dlouhodobou léčbu schizofrenie**.

Naproti tomu všechny tři meta-analýzy, které Ústav uvádí jako stěžejní pro posouzení terapeutické zaměnitelnosti, podávaly BRE v akutní léčbě schizofrenie v krátkodobých studiích, tedy mají výsledky pouze pro **krátkodobou léčbu schizofrenie**.

Odvolatel konstatuje, že **ani jedna ze třech meta-analýz neuvádí, jaký je účinek a bezpečnost a klinické využití BRE a ARI v dlouhodobé léčbě, která odpovídá Ústavem stanovené referenční indikaci, tedy udržovací léčbě schizofrenie.**

Podle názoru Odvolatele jde o zásadní limitaci, protože z krátkodobého podávání léčiv (4-6 týdnů) v indikaci akutní léčby schizofrenie není možné dovodit a posoudit obdobnou nebo blízkou účinnost a bezpečnost a klinické využití v indikaci udržovací léčby schizofrenie, tedy v Ústavem stanovené referenční indikaci tak, jak to učinil Ústav.

Odvolatel je přesvědčen, že v případě nedostatečného počtu klinických studií, které by postavily najisto, že léčivé látky jsou terapeuticky zaměnitelné, má Ústav počkat na nové důkazy a posoudit terapeutickou zaměnitelnost až v době, kdy je tvrzení o terapeutické zaměnitelnosti postaveno najisto tak, jak to Ústav učinil v ISŘ REAGILA.

Odvolatel je přesvědčen, že pokud Ústav uvádí (str. 137), že „v ... klinických studiích dokládajících dlouhodobou účinnost BRE byly používány flexibilní dávky ve výši 1 – 4 mg BRE/den, a ani z těchto výsledků nelze najisto určit, jaká by byla účinnost a bezpečnost BRE při dávce 3 mg“ je více než zjevné, že posouzení terapeutické zaměnitelnosti BRE a ARI, resp. KARI není postaveno najisto, protože vychází nejen z krátkodobé léčby schizofrenie v situaci, kdy je referenční indikací udržovací (a tedy dlouhodobá) léčba schizofrenie, ale současně nelze najisto určit účinnost a bezpečnost BRE v dávce 3 mg, což je výše jeho ODTD.

Odvolatel se neztotožňuje s názorem Ústavu, který je v rozporu nejen se samotnými autory diskutované meta-analýzy, ale zároveň s českou odbornou psychiatrickou špičkou, jak je uvedeno dále v textu, např. v bodech XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVI, XXVII.

Ústav se nadále žádným způsobem nevypořádal s názory autorů Kishi et al 2020 ani ve svém odborném hodnocení „Charakteristika léčivých látek skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“.

Z výše uvedených skutečností je dle názoru Odvolatele zřejmé, že tvrzení o obdobné nebo blízké bezpečnosti a obdobné nebo blízké účinnosti brexpiprazolu a aripiprazolu vychází z nedostatečně a nesprávně zjištěného skutkového stavu.

Výše uvedené meta-analýzy vůbec neřeší obdobné klinické využití BRE a ARI, proto není možné se na ně u tvrzení o klinickém využití odvolávat.

V návaznosti na výše uvedené Odvolatel konstatuje, že Ústav námitku „META-ANALÝZA LEUCHT ET AL. 2017, HUH ET AL 2019, KISHI ET AL. 2020“ odborně nevypořádal. Odvolatel konstatuje, že svou argumentací Ústav potvrdil, že jeho posouzení terapeutické zaměnitelnosti není postaveno najisto.

XIII. HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ CITACE KOPEČEK 2019 (citace Ústavu 21)

Odvolatel se zabýval problematikou „HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ CITACE KOPEČEK 2019 (citace Ústavu 21)“ ve Vyjádření ke 2. FHZ na straně 40 až 45. Ve zkrácené verzi nyní Odvolatel uvádí následující:

Odvolatel konstatuje, že práce Kopeček 2019 pod názvem „Brexpiprazol“ je jediná citace Ústavu (jediná ze všech citací, které Ústav do spisu sám vložil na podporu svých argumentů), která se odborně věnuje jen brexpiprazolu, a to ve větším rozsahu, konkrétně na 4,5 stranách. Přesto z ní Ústav v ISŘ RXULTI citoval 4 věty obecného charakteru a v předmětném řízení to jsou již jen 2 věty.

Odvolatel opakovaně konstatuje, že Ústav doposud v žádném řízení **nevysvětlil rozpor mezi „odlišnou bezpečností brexpiprazolu a aripiprazolu“** uváděnou **v citaci Kopeček 2019 a „srovnatelnou bezpečností“ obou látek, kterou Ústav deklaruje** ve svém tvrzení o farmakoterapeutické zaměnitelnosti **s odkazem také na tuto citaci.**

Odvolatel opakovaně konstatuje, že Ústav předmětnou citaci už v ISŘ RXULTI (zde šlo o citaci 10) v jeho odborné části **z hlediska bezpečnosti vůbec nehodnotil**, uváděl ji pouze v části, kde využil farmakologický profil brexpiprazolu.

Ústavem citovaná práce Kopeček 2019 uvádí rozdílné skutečnosti, a to ve zkráceném znění:

- **brexpiprazol by ve srovnání s aripiprazolem měl vést k menší frekvenci nežádoucích účinků,**
- **brexpiprazol má oproti aripiprazolu nižší výskyt akatízie (9 % vs. 22 %),**
- **pouze brexpiprazol (a paliperidon) nevykazují ani sedativní ani aktivační účinky,**
- **porovnání s aripiprazolem ukazuje nižší výskyt akatízie a insomnie při léčbě brexpiprazolem**

Na rozdílnou bezpečnost, kterou uvádí práce Kopeček 2019, přitom Odvolatel opakovaně poukazuje a deklarovalo ji také Odborné stanovisko Psychiatrické odborné společnosti ze dne 1.12. 2020 (č.j. sukl313631/2020). Ústav však tyto námitky ve vztahu k bezpečnosti nevypořádal.

Odvolatel je přesvědčen, že Ústav postupuje odborně nesprávně, když z celého full textu vlastní citace ocituje nepatrnou část a další obsah odborně nezpracuje, nevyhodnotí. Přístup Ústavu je účelový – z doloženého zdroje odmítá vzít na vědomí a vypořádat ta tvrzení, která jeho závěry k uvedenému zdroji vyvracejí. V žádném případě tak Ústav nezjistil skutkový stav tak, aby o něm neexistovaly důvodné pochybnosti.

Není jasné, na základě jaké odborné erudice, resp. zkušenosti s léčbou pacientů se schizofrenií Ústav došel k závěru, že např. Kopečkem 2019 uváděný výskyt akatízie u 9 % (BRE) a 22 % (ARI) pacientů je nízký, a vyvodil z něj obdobnou/blízkou bezpečnost BRE a ARI.

Pokud by se vzala do úvahy skupina 100 pacientů se schizofrenií, potom Odvolatel považuje 13 nemocných se schizofrenií, kteří se nesetkají s akatízií jen proto, že dostali BRE, a nikoliv ARI, za klinicky významný rozdíl, protože **tato skupina pacientů bude mít nejen vyšší kvalitu života, bude méně ohrožena non-adherencí následným snížením rizika sebevraždy, ale bude s vysokou pravděpodobností představovat také úsporný dopad do finančních prostředků veřejného zdravotního pojištění. Postup Ústavu, který dovozuje, že BRE a ARI jsou obdobně/blízky bezpečné, lze chápat také tak že tato skupina pacientů (13 ze 100) představuje zanedbatelný počet, což je podle mínění Odvolatele neakceptovatelný přístup, rozhodování od zeleného stolu o velkých skupinách závažně nemocných osob.**

Ústav nedoložil žádný odborný důkaz, který by konstatoval, že BRE je terapeuticky zaměnitelný s ARI a který by postavil najisto tvrzení Ústavu o terapeutické zaměnitelnosti.

Odvolatel souhlasí s Ústavem, že „rozdíly prezentované v citaci Kopeček 2019 mezi ARI a BRE nepředstavují překážku jejich společného posuzování“, avšak **závěrem takového posouzení má být buď konstatování vzájemné terapeutické nezaměnitelnosti, nebo konkrétně odborně doložené**

tvrzení, proč rozdíly, které Kopeček 2019 uvádí, nedávají důvod pro terapeutickou nezaměnitelnost.

Jak je známo, schizofrenie typicky začíná v adolescenci a mladší dospělosti. Akatízie má podle Uhrové 2020 (citace Ústavu 73) následující klinické příznaky:

Pro akatizii je příznačný motorický neklid dolních končetin, který se manifestuje přecházením po místnosti, šoupáním nohama při chůzi, přešlapováním na místě, přenášáním těžiště z jedné nohy na druhou, předkláněním a zakláněním při stoje nebo sedu, opakovaným překřížováním nebo kýváním dolních končetin při sezení, frekventním vstáváním a sedáním. Akatizie se však může projevit i neklidem prstů, třením si dlaní o tváře, častým střídáním flexe a extenze horních končetin apod.

Při akutní akatizii se současně objevuje pocit vnitřní tenze, dysforie, netrpělivost, iritabilita, poruchy pozornosti a koncentrace. Vnitřní tenze může být někdy velmi silná (pacienti popisují jako „pocit, že zešílí“) nebo může mít charakter paniky – masivní nezvladatelné úzkosti, která může vést až k suicidálním myšlenkám a ve

vzácných případech i k suicidálnímu jednání. Psychický diskomfort však nemusí být vždy současně doprovázen motorickým neklidem. Tardivní akatizie naproti tomu výraznou psychickou složku/komponentu nemívá.

Je zarážející, že třes a neklid provázející akatizii u 9 nebo u 22 schizofreniků ze 100 nemocných (tedy více než dvojnásobný výskyt) je Ústavem považován za obdobný výskyt. Zejména s vědomím toho, že většinu pacientů akatizie obtěžuje, v některých případech je velmi zneklidňuje a téměř všichni pacienti by tedy chtěli minimalizovat nebo eliminovat tento vedlejší účinek antipsychotické léčby (APA). Navíc v situaci, kdy vnitřní tenze může vést až k suicidálním myšlenkám a vzácně k suicidálnímu jednání (Uhrová 2020). **Odvolatel je přesvědčen, že 13 pacientů s akatizii ze 100 léčených je vysoký rozdíl (144 % nárůst u ARI oproti BRE) a vysoce překračuje Ústavem, pravděpodobně v jiném kontextu, zmiňovaný 30% rozdíl. Pokud akatizie vede k suicidálním myšlenkám a ve vzácných případech k suicidiu, potom přítomnost akatizie u 13 osob ze 100 znamená výrazně závažný zásah do života pacientů.**

Doplnění Ústavu, že Odvolatel může požádat o stanovení bonifikace, pokud se domnívá, že rozdíl bezpečnosti mezi ARI a BRE je natolik významný, že překračuje hranici 30 %, považuje Odvolatel za nepřipadné a přinejmenším předčasné, protože Ústav dosud žádným důkazem neprokázal, že léčivá látka brexpiprazol a léčivá látka aripiprazol jsou terapeuticky zaměnitelné.

V této souvislosti považuje Odvolatel za potřebné na místě reagovat na konstatování Ústavu uvedené v jiném bodě vypořádání vyjádření Odvolatele (bod „Obdobná nebo blízká účinnost a bezpečnost a obdobné klinické využití“), ale vztažené k práci Kopeček et al. 2019. Ústav ve 3. FHZ (str. 114) konstatuje, že Odvolatel využívá k argumentaci o odlišné bezpečnosti Kopeček et al. 2019, přestože zdrojem dat k výskytu akatizie je Citrome et al. 2016, která je stižena vadami a nemůže být podkladem pro posuzování obdobné bezpečnosti BRE a ARI. K tomuto Odvolatel opakovaně uvádí, že Kopeček et al. 2019 je **jediná citace Ústavu ze všech jeho citací, které Ústav do spisu sám vložil na podporu svých argumentů a která se odborně věnuje jen brexpiprazolu.** Odvolatel konzistentně

upozorňuje, že Ústav odborně nesprávně vyhodnotil Citrome et al. 2016 a v důsledku toho nesprávně vyhodnotil terapeutickou zaměnitelnost BRE a ARI. Jak Odvolatel opět opakovaně uvádí, **odborně nesprávně je Ústavem vyhodnocena také práce Kopeček et al. 2019, protože Ústav nikdy v žádném správním řízení nevysvětlil rozpor mezi odlišnou bezpečností uváděnou v práci Kopeček et al. 2019 a srovnatelnou bezpečností, kterou deklaruje Ústav**. Odvolatel si není vědom toho, že by „využíval k argumentaci o odlišné bezpečnosti Kopeček et al. 2019, Odvolatel pouze opakovaně očekává fundované odborné zpracování vlastní citace Ústavu a vysvětlení rozporu, jak je uvedeno výše.

V návaznosti na výše uvedené Odvolatel opakovaně konstatuje, že Ústav námitku „HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ CITACE KOPEČEK 2019 (citace Ústavu 21)“ odborně nevypořádal.

Z výše uvedených skutečností je dle názoru Odvolatele zřejmé, že tvrzení o obdobné nebo blízké bezpečnosti brexpiprazolu a aripiprazolu vychází z nedostatečně a nesprávně zjištěného skutkového stavu.

XIV. HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ TABULEK RELATIVNÍ FREKVENCE NEJČASTĚJŠÍCH NÚ ANTIPSYCHOTIK PUBLIKOVANÝCH V ČESKÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPECH Z ROKU 2020 (citace Ústavu 19)

Při posouzení obdobné/blízké bezpečnosti se Ústav v odborné části hodnocení odkazuje na **tabulku relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik**, jež je mj. uvedena ve starších českých doporučených postupech psychiatrické péče z roku 2020, (str. 154 napadeného Rozhodnutí):

Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny v českých Doporučených postupech psychiatrické péče (19) i zahraničních guidelines (28), aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.

Odvolatel se zabýval problematikou „HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ (citace Ústavu 19)“ ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 46 až 51.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v těchto vyjádřeních a souhrnně zde uvádí následující:

Odvolatel souhlasí s Ústavem, že v tabulce jsou pomocí křížků uvedeny relativní frekvence výskytu a doplňuje, že daný počet křížků v této tabulce neznamena čistotu incidence daného nežádoucího účinku, ale, jak je zřejmé z legendy tabulky, incidenci **nebo závažnost**. Je tedy zřejmé, že pro přesné odlišení kterýchkoli dvou látek z tabulky by nestačily pouze přesně citované číselné hodnoty incidence, ale také přesně uvedené definice závažnosti. **Tato syntéza je jistě pro hrubou orientaci možná, ale v žádném případě nemůže být považována za nový důkaz o incidenci některého nežádoucího účinku u jednotlivých látek a nemůže sloužit k přesnému a objektivnímu porovnání těchto látek.**

Odvolatel nesouhlasí s Ústavem, že lze na základě křížků z této tabulky dovodit obdobnou/blízkou bezpečnost BRE a ARI, jak to učinil Ústav ve svých FHZ a v napadeném Rozhodnutí (dále také „ve svých FHZ“). Takový přístup Odvolatel považuje za nesprávný a naprosto neodborný.

Nesprávnost a neodbornost takového postupu Odvolatel spatřuje ve třech zásadních skutečnostech, které takový závěr znemožňují a činí jej chybným, a které podrobně uvádí ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 47.

Nad rámec uvedeného Odvolatel doplňuje k vyjádření Ústavu „ani české doporučené postupy (19) nenaznačují jejich odlišné postavení v klinické praxi“ skutečnost, že slovo „brexpiprazol“ se v českých doporučených postupech 2020 vyskytuje pouze 1x, a to ve výše uvedené tabulce s křížky, a zároveň české doporučené postupy (19) řadí všechna antipsychotika 1. generace a antipsychotika 2. generace p. o. nebo LAI formy do stejné linie léčby, jak je patrné z následujícího scanu textu předmětných doporučených postupů:

Antipsychotika (AP1G a AP2G) jsou účinná v prevenci relapsu, rehospitalizací a násilného/agresivního chování - oproti placebu, NNT=3, 5, 11. Některá AP2G mohou být účinnější v prevenci relapsu než AP1G. Dlouhodobě působící injekční antipsychotika (LAI) jsou účinnější v prevenci relapsu než perorální AP s výjimkou klopazinu a podávání AP2G LAI je spojeno s nižším rizikem mortality ve srovnání s absencí léčby AP (Leucht et al., 2012; Tiihonen et al., 2017; Leucht et al., 2017; Taipale et al., 2018; Huhn et al., 2019; Barnes et al., 2020).

Evidence 1

Z této skutečnosti však v žádném případě nelze jakkoliv vyvozovat jejich terapeutickou zaměnitelnost, ani obdobnou nebo blízkou účinnost či bezpečnost. Jiná situace nastala v aktualizovaných Doporučených postupech 2022, které uvádí odlišné postavení v klinické praxi, jak je podrobně uvedeno v bodě VI.

Odvolatel považuje Doporučené postupy za erudovaný odborný dokument, ale je třeba jej vnímat v kontextu účelu, k němuž slouží. **Přehledové tabulky s křížky mají sloužit k první hrubé orientaci mezi látkami, a nikoli jako nový nezávislý důkaz.**

Odvolatel konstatuje, že způsob, kterým takovéto orientační tabulky s křížky vznikají, a který Ústav uvádí, je nutné vnímat jako úvahu Ústavu, protože metodický postup zpracování není v odkazovaných doporučených postupech uveden. Prezentovaný způsob zpracování tak zůstává v úrovni subjektivního názoru Ústavu.

Odvolatel trvá na svém tvrzení, že tabulku s křížky bez uvedení číselných hodnot a vzájemné statistické významnosti mezi jednotlivými číselnými hodnotami **není možné použít ke vzájemnému porovnání uvedených léčivých látek.** Ústav uvádí, že „V předmětné tabulce jsou výskyty jednotlivých nežádoucích účinků zobrazovány počtem křížků, vyjadřující jejich relativní četnost.“ Relativní četnost se obvykle udává v procentech, avšak Ústav neuvádí, kolik procent představuje jeden křížek, kolik procent představují dva křížky atd. V této souvislosti není možné neuvedené číselné hodnoty zhojit tvrzením „Již z toho důvodu, že jde o posouzení rizika výskytu dané události na základě několika důkazů (klinické studie, meta-analýzy) nikoliv jednoho podkladu, není možné tento parametr vyjádřit jednou procentuální hodnotou.“ Protože se v tabulce objevují jedna až pět nenulových hodnot vyjádřených křížky, resp. pomlčkami, se slovním hodnocením frekvence, potom by hypoteticky hodnota pomlčky znamenala např. výskyt 0 až 20 %, hodnota plus/mínus 21 – 40 %, jeden křížek 41 – 60 %, dva křížky 61 – 80 % a tři křížky 81 – 100 %. Avšak je možné, že autoři tabulky s křížky měli na mysli zcela jiné intervaly frekvence. Léčivá látka označená pomlčkou potom může mít výskyt nežádoucího účinku u 1 % pacientů, tedy u 1 pacienta ze 100 léčených. Jiná léčivá látka označená pomlčkou ovšem může mít výskyt nežádoucího účinku u 20 % pacientů, tedy u 20 pacientů ze 100 léčených. Výskyt nežádoucího účinku u 1 pacienta nebo u 20 pacientů ze 100 léčených lze stěží považovat za obdobný výskyt. Avšak je možné, že autoři tabulky s křížky měli na mysli zcela odlišné frekvence výskytu. **Bez uvedení číselných hodnot zůstává uvedená křížková tabulka informativním zdrojem pro rychlou orientaci, avšak není odborně správné ji používat k jinému účelu a konstatování že jeden křížek znamená obdobný výskyt u všech léčivých látek je odborně nesprávné.**

Odvolatel je přesvědčen, že křížková tabulka je zpracována s vysokou erudicí tvůrců doporučených postupů, slouží lékařům, zejména začínajícím, k rychlé orientaci a není určena

pro vzájemné vědecké porovnávání jednotlivých léčivých látek. Nemůže také představovat nový, nezávislý odborný důkaz.

V této souvislosti je na místě doplnit, že zmiňované doporučené postupy byly zveřejněny dne 26. 5. 2020, tedy více než o 2 měsíce dříve, než byla léčivé látky brexpiprazol stanovena v České republice výše a podmínky úhrady (ISŘ RXULTI).

Vzhledem k výše uvedenému je Odvolatel přesvědčen, že **jakékoliv vzájemné srovnávání léčivých látek na základě tabulek s křížky je odborně nesprávné.** Z uvedeného důvodu proto není možné provést korektní hodnocení nebo odvození obdobné bezpečnosti aripiprazolu a brexpiprazolu na základě „křížkové“ tabulky uvedené v doporučených postupech (citace Ústavu 19), jak to učinil Ústav. Proto zároveň **není možné tvrdit** to, co Ústav tvrdí v 1. FHZ na str. 52, ve 2.FHZ na str. 107, ve 3. FHZ na str. 128 a v napadeném Rozhodnutí na str. 154, že „Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny v českých Doporučených postupech psychiatrické péče (19) ... **aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.**“ **Takové tvrzení je založeno na neodborném posouzení skutkového stavu a nelze s ním souhlasit.**

V návaznosti na výše uvedené Odvolatel konstatuje, že Ústav námitku „HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ (citace Ústavu 19)“ odborně nevypořádal, Ústav pouze odkázal na své předchozí vyjádření a dokonce bez dalšího ponechal „křížkovou“ tabulku publikovanou ve starších českých doporučených postupech z roku 2020 jako stěžejní podklad při posouzení obdobné/blízké bezpečnosti BRE, ARI a KARI, přestože mu bylo známo, že jsou publikovány novější české Doporučené postupy 2022 (křížkové tabulky z těchto nových doporučených postupů vůbec nezohlednil).

To představuje zásadní vadu, neboť nejenže Ústav nesprávně vyhodnotil tyto důkazy, ale nevzal v úvahu důkazy nové, aktuální v době vydání napadeného rozhodnutí. Napadené rozhodnutí tak navíc nevychází ze skutkového stavu, který tu byl v době jeho vydání.

Konkrétní podstatné rozdíly v křížkových tabulkách ze starších a aktualizovaných českých doporučených postupů se týkají výskytu akatázie, jak demonstruje obrázek 1 (pro přehlednost znovu vložený níže).

Obrázek 1: Porovnání tabulek relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik v českých doporučených postupech z roku 2020 a z roku 2022.

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2020									
Nežádoucí účinky navozené antipsychotiky									
Tabulka 1 Relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik (upraveno dle, Galletly et al. 2016, Hassan et al. 2013, Huhn et al. 2019, Leucht et al. 2017, Taylor et al. 2018, Pillinger et al. 2020)									
Lék	Sedace	Váhový přírůstek	Diabetes	Dyslipidemie	EPS/akathisie	Anticholinergní účinky	Hypotenze	QTc interval	Elepace prolaktinu
amisulprid	+/-	+/-	+	-	+	-	-	++	+++
aripiprazol	-	-	-	-	+/-	-	+/-	-	-
asenapin	+	++	+/-	++	+/-	-	+	+	+/-
brexpiprazol	-	+	-	-	+/-	-	-	-	-
flupenthixol	+/-	++	+	?	++	++	+	+	+++
flufenazin	+	+	+	?	+++	++	+	+	+++
haloperidol	+	-	+/-	-	+++	+	+	±i.v.	+++
chlorpromazin	+++	+++	++	+++	++	++	+++	++	+
kariprazin	-	+/-	-	-	+/-	-	-	-	-

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022 Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie - Nežádoucí účinky navozené antipsychotiky									
Tabulka 1 Relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik (upraveno Huhn et al. 2019, Taylor et al. 2021, Pillinger et al. 2020)									
Lék	Sedace	Váhový přírůstek	Dyslipidemie	akathisie	EPS	Anticholinergní účinky	Hypotenze	QTc interval	Elevace prolaktinu
amisulprid	-	+	-	+	+	-	-	++	+++
aripiprazol	-	-	-	+	-	-	-	-	-
brexpiprazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-
flupenthixol	+	++	?	++	++	++	+	+	+++
flufenazin	+	+	?	++	+++	+	+	+	+++
haloperidol	+	+	-	+++	+++	+	+	+i.v.	+++
chlormpromazin	+++	++	+++	+	++	++	+++	++	+++
kariprazin	-	-	-	+	-	-	-	-	-

XV. HODNOCENÍ OBDOBNÉ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ ČESKÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPŮ Z ROKU 2022 (Ústavem nejsou citovány)

Při posouzení obdobné/blízké bezpečnosti se Ústav v odborné části hodnocení sice odkazuje na **tabulku relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik** (str. 154):

Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny v českých Doporučených postupech psychiatrické péče (19) i zahraničních guidelines (28), aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.

Avšak jedná se o **neaktualizovanou tabulku, která byla uveřejněna ve starších doporučených postupech psychiatrické péče**.

Ústav byl upozorněn na recentní vydání doporučených postupů psychiatrické péče 2022. Tyto aktualizované doporučené postupy uvádí aktualizovanou křížkovou tabulku (jak je blíže uvedeno v bodě V). Vzhledem k tomu, jak Ústav interpretuje křížkové tabulky v tomto řízení (s čímž Odvolatel zásadně nesouhlasí), měl by křížkovou tabulku z Doporučených postupů 2022, která udává odlišné počty křížků pro BRE oproti ARI, KARI, vyhodnotit jako důkaz o odlišné bezpečnosti BRE oproti ARI, KARI.

Odvolatel konstatuje, že při posouzení obdobné/blízké bezpečnosti Ústav v odborné části hodnocení žádným způsobem neposuzoval aktualizovanou **tabulku relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, která je publikovaná v aktuálních českých Doporučených postupech 2022 a deklaruje odlišnou bezpečnost ARI, BRE a KARI**.

XVI. HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 2021 (citace Ústavu 76)

Doporučené postupy „The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, July 2021“ Ústav **nově vložil ve 3. FHZ** mezi své referencované citace (pod číslem 76).

Odvolatel ve svém vyjádření k 3. FHZ Ústav upozornil, že v křížkové tabulce je **uveden odlišný výskyt akatízie u BRE (very low) oproti ARI, KARI (low)**:

Relative adverse effects – a rough guide

Drug	Sedation	Weight gain	Akathisia	Parkinsonism	Anti-cholinergic	Hypotension	Prolactin elevation
Amisulpride*	–	+	+	+	–	–	+++
Aripiprazole	–	–	+	–	–	–	–
Asenapine*	+	+	+	–	–	–	+
Benperidol*	+	+	+	+++	+	+	+++
Brexipiprazole*	–	–	–	–	–	–	–
Cariprazine*	–	–	+	–	–	–	–

Key: *Availability varies from country to country; +++ High incidence/severity; ++ Moderate; + Low; – Very low.

Note: The table notes approximate estimates of relative incidence and/or severity, based on clinical experience, manufacturers' literature and published research. This is a very rough guide – see individual sections for more precise and referenced information.

Other adverse effects not mentioned in this table do occur. Please see dedicated sections on other adverse effects included in this book for more information.

Odvolatel následně konstatoval, že vzhledem k tomu, jak Ústav interpretuje křížkové tabulky v tomto řízení (s čímž Odvolatel zásadně nesouhlasí), měl by křížkovou tabulku z doporučených postupů The Maudsley guidelines 2021 (76), která **udává odlišné počty křížků/pomlček pro BRE oproti ARI, KARI**, vyhodnotit jako **důkaz o odlišné bezpečnosti BRE oproti ARI, KARI**.

Při vypořádání námítky Odvolatele, která se týká jednoznačně deklarované odlišné bezpečnosti BRE v porovnání s ARI a KARI v doporučených postupech The Maudsley guidelines 2021 (76) Ústav (str. 138) uvádí, „je třeba opětovně zdůraznit, že pro posouzení vzájemné terapeutické zaměnitelnosti dvou léčivých látek není třeba shodné bezpečnosti, nýbrž obdobné či blízké bezpečnosti.“ Ze závěru Ústavu vyplývá, že jak nízký výskyt akatízie, tak velmi nízký výskyt akatízie je pro Ústav výskytem obdobným či blízkým. S takovou interpretací Odvolatel nesouhlasí.

Pokud by Odvolatel přistoupil na laický přístup, že počet křížků je relevantní pro vzájemné porovnání a posouzení bezpečnosti v odborném textu, potom doporučené postupy „The Maudsley Prescribing Guidelines 2021“ uvádí čtyři varianty počtu křížků se slovním doprovodem. Tyto čtyři varianty počtu křížků by bylo možné interpretovat např. následujícím možným procentuálním zastoupením výskytu nežádoucího účinku (příklad jedné z mnoha možných interpretací):

+++ High incidence	++ Moderate	+ Low	-Very low
100 – 75 %	74 – 50%	49 – 25 %	24 – 0%

Pokud se tedy ve výše uvedené variantě interpretace za slovní vyjádření výskytu dosadí procentuální výskyt, může být výskyt akatízie u BRE 0% až 24 %, avšak u ARI a KARI je to 25 – 49 %, jak uvádí následující tabulka:

	Incidence	Procentní interval
aripiprazol	+	49 – 25 %
brexpiprazol	-	24 – 0%
kariprazin	+	49 – 25 %

Rozdíl ve výskytu akatízie tedy může být až 48% (0 % pro BRE oproti 49 % pro ARI, KARI). Je tedy více než udivující, že takový rozdíl Ústav stále považuje za obdobnou či blízkou bezpečnost. Klinicky významně rozdílnou bezpečnost přitom uvádí text The Maudsley Prescribing Guidelines 2021, který pouze BRE, jako jediného z parciálních agonistů dopaminových receptorů doporučuje u pacientů citlivých k akatézii, obrázek 3, jak je blíže uvedeno v bodě XX.

Obrázek 3: BRE jako alternativa při výskytu akatízie (The Maudsley Prescribing Guidelines 2021)

Adverse effect	Suggested drugs	Alternatives
Akathisia ^{2,9,10}	Olanzapine Quetiapine	Clozapine Brexiprazole

Z vypořádání námitky (str. 138) se Odvolatel od Ústavu pouze dozvěděl, že pokud je výskyt uváděn jako „very low“, jedná se o obdobný či blízký výskyt, stejně jako když je výskyt hodnocen jako „low“. Takové tvrzení Ústavu je překvapující, ve světle toho, že tabulka uvádí pouze 4 varianty výskytu (very low, low, moderate, high). Výskyt very low (BRE) a low (ARI, KARI) může představovat až o 49 % odlišný výskyt, což Odvolatel považuje za odlišnou bezpečnost a přesvědčení Odvolatele podporuje The Maudsley Prescribing Guidelines 2021 uvedením BRE jako jediné alternativy (Obrázek 3) pro pacienty citlivé na akatézii v předchozí léčbě. **Z vypořádání Ústavu ani z jeho posuzování tabulek relativního výskytu nežádoucích účinků v odborné části není zřejmé, jaký počet křížků představuje obdobnou nebo blízkou bezpečnost, a jaký rozdíl v počtu křížků už Ústav interpretuje jako odlišnou bezpečnost. Odvolatel konstatuje, že posuzování Ústavu trpí zásadní vadou, protože je nepřezkoumatelné.**

Tvrzení Ústavu při interpretaci jednotlivých doporučených postupů jsou vnitřně rozporuplná, rozhodování o tom, kolik křížků je ještě obdobná či blízká bezpečnost a kdy už je to odlišná bezpečnost je nepřezkoumatelné a tyto dokumenty nepodporují závěry, které z nich Ústav vyvozuje.

Nad rámec uvedeného Odvolatel doplňuje, že na The Maudsley Prescribing Guidelines 2021, které doporučují odlišné klinické využití BRE u pacientů citlivých k akatézii, upozornila PS (Dodatek k vyjádření Psychiatrické společnosti k Finální hodnotící zprávě ze dne 7. 7. 2021).

XVII. HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ AMERICKÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPŮ (citace Ústavu 28)

Odvolatel se zabýval problematikou „HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ AMERICKÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPŮ (citace Ústavu 28)“ ve svém Vyjádření ke 2.FHZ na straně 51 až 55.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující:

Odvolatel souhlasí s Ústavem, že v tabulce jsou pomocí křížků uvedeny frekvence výskytu.

Odvolatel nesouhlasí s Ústavem, že lze na základě křížků z této tabulky dovodit obdobnou/blízkou bezpečnost BRE a ARI, jak to učinil Ústav ve svých FHZ. Takový přístup Odvolatel považuje za nesprávný a naprosto neodborný. Nesprávnost a neodbornost takového postupu Odvolatel spatřuje v zásadních skutečnostech, které takový závěr znemožňují a činí jej chybným, a které podrobně uvádí ve svém Vyjádření ke 2.FHZ na straně 53.

Odvolatel konstatuje, že postup zpracování tabulky s křížky, který Ústav uvádí, je nutné vnímat jako úvahu Ústavu, protože metodický postup zpracování není v odkazovaných doporučených postupech uveden. Prezentovaný způsob zpracování tak zůstává v úrovni subjektivního názoru Ústavu.

Odvolatel trvá na svém tvrzení, že tabulku s křížky bez uvedení číselných hodnot a porovnání vzájemné statistické významnosti mezi jednotlivými číselnými hodnotami není možné použít ke vzájemnému porovnání uvedených léčivých látek. Bez uvedení číselných hodnot zůstává uvedená křížková tabulka informativním zdrojem pro rychlou orientaci, avšak není odborně správné ji používat k jinému účelu a tvrzení, že jeden křížek znamená obdobný výskyt u všech léčivých látek, je odborně zjevně nesprávné. Odvolatel je přesvědčen, že „křížková tabulka“ je zpracována s vysokou erudicí tvůrců doporučených postupů, slouží lékařům k rychlé a základní orientaci, ale v žádném případě není určena pro vzájemné vědecké porovnávání jednotlivých léčivých látek.

Vzhledem k výše uvedenému je Odvolatel přesvědčen, že jakékoliv vzájemné srovnávání léčivých látek na základě tabulek s křížky je odborně zjevně nesprávné, když účel těchto tabulek je zcela jiný, než vzájemné vědecké srovnání jednotlivých léčivých látek z hlediska bezpečnosti.

Z vypořádání Ústavu ani z jeho posuzování tabulek relativního výskytu nežádoucích účinků v odborné části není zřejmé, jaký počet křížků představuje obdobnou nebo blízkou bezpečnost, a jaký rozdíl v počtu křížků už Ústav interpretuje jako odlišnou bezpečnost. Odvolatel konstatuje, že posuzování Ústavu trpí zásadní vadou, protože je nepřezkoumatelné.

Z uvedeného důvodu není možné provést korektní hodnocení nebo odvození obdobné bezpečnosti aripiprazolu a brexpiprazolu na základě „křížkové“ tabulky uvedené v doporučených postupech (citace Ústavu 28), jak to učinil Ústav. Proto zároveň není možné tvrdit to, co Ústav tvrdí v 1. FHZ na str. 52, ve 2.FHZ na str. 107, ve 3. FHZ na str. 128 a v napadeném Rozhodnutí na str. 154, že „Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny ... i zahraničních guidelines (28), aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.“ Takové tvrzení je založeno na neodborném posouzení skutkového stavu a nelze s ním souhlasit. V návaznosti na výše uvedené Odvolatel konstatuje, že Ústav námitku „HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ AMERICKÝCH DOPORUČENÝCH POSTUPŮ (citace Ústavu 28) odborně nevypořádal, pouze odkázal na své předchozí vyjádření.

XVIII. HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ CITACE CITROME ET AL. 2018 (citace Ústavu 22)

Citace Citrome et al. 2018 jednoznačně poukazuje na rozdílnost léčivých látek aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin, jak Odvolatel detailně dokládá ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 55 až 58, již svým názvem, který zní „*Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same Understanding the key differences among these agents can help inform treatment decisions.*“, tedy „**Aripiprazol,**

brexpiprazol a kariprazin: Nejsou všechny stejné. Pochopení klíčových rozdílů mezi těmito látkami může pomoci k informovanému rozhodování o léčbě.“

Na tomto místě Odvolatel konstatuje, že Citrome et al 2018 **považují za relevantní odborná stanoviska OS PSY, ČNPS, expertní posudky i posudek znaleckého ústavu.**

Ústav tuto publikaci považoval za relevantní zdroj, když se na ni v odborné části ISŘ RXULTI (zde šlo o citaci 19) odkazoval na 6 místech (jak je detailně uvedeno ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 55, 56). V odborné části předmětného správního řízení, a to ani v 1.FHZ ani ve 2.FHZ ani ve 3. FHZ ani v napadeném Rozhodnutí překvapivě Ústav Citrome et al. 2018 necituje.

Odvolatel konstatuje, že Ústav se v odborné části správních řízení nijak nevypořádal s obsahem práce Citrome et al. 2018, která již svým názvem avizuje a v hlavní obsahové části podrobně vysvětluje a deklaruje rozdíly mezi léčivými látkami pomocí hodnot Number Needed to Harm (NNH), kalkulovanými z nepřímého porovnání parciálních dopaminových agonistů. Hodnoty NNH přitom ukazují, že užívání brexpiprazolu je spojeno s nejnižším rizikem vzniku akatízie (NNH = 112), v porovnání s aripiprazolem (NNH = 25), resp. kariprazinem (NNH = 15). To znamená, že pokud se bude léčit 25 osob aripiprazolem, jedna z nich bude trpět akatízií, avšak u brexpiprazolu by se muselo léčit skoro 4,5krát pacientů více (112 osob), aby byla akatízie u jednoho z nich zaznamenána. Současně, v porovnání s aripiprazolem práce prezentuje, že brexpiprazol výrazně méně vyvolává sedaci (NNH = 20 vs. 50).

Ústav k vyjádření Odvolatel e ve 2. FHZ (str. 71) uvádí,

K tomuto bodu Ústav odkazuje na své vypořádání k bodu 7, viz výše. Na tomto místě pouze doplňuje, že ani podklad Citrome 2018 (22) dostatečně neprokazuje, že rozdíl v bezpečnosti mezi brexpiprazolem a aripiprazolem je natolik klinicky významný, že znemožňuje posoudit tyto přípravky jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Vzhledem k výše uvedenému je zcela nejasné, jaká odborná erudice, resp. jaké zkušenosti v léčbě pacientů se schizofrenií vedou Ústav opakovaně k závěru, že hodnoty uvedené v práci Citrome et al. 2018 dostatečně neprokazují, že rozdíl v bezpečnosti BRE a ARI je dostatečně klinicky významný, když špičkoví odborníci opakovaně docházejí ke zcela opačnému závěru a za klinicky zásadně významný jej považují.

Pokud by se vzala do úvahy skupina 2.500 pacientů se schizofrenií, potom se objeví akatízie u 100 nemocných (aripiprazol), nebo u 20 osob (brexpiprazol), resp. bude somnolentních 125 (aripiprazol) nebo 50 (brexpiprazol) pacientů. Odvolatel považuje 80 nemocných se schizofrenií, kteří se nesetkají s akatízií jen proto, že dostali BRE, a nikoliv ARI, za klinicky významný rozdíl. Stejně tak Odvolatel pokládá 75 pacientů, kteří nebudou somnolentní a budou moci pracovat, chodit do školy a trávit volný čas bez ospalosti, za významný počet. **Tito pacienti budou mít nejen vyšší kvalitu života, budou méně ohroženi non-adherencí, resp. navazujícím rizikem sebevraždy, ale budou s vysokou pravděpodobností představovat také úsporný dopad do finančních prostředků veřejného zdravotního pojištění. Postup Ústavu, který dovozuje, že BRE a ARI jsou obdobně/blízko bezpečné, lze chápat také tak, že tato skupina pacientů je posuzována jako zanedbatelný počet, což je podle mínění Odvolatele neakceptovatelný přístup, rozhodování od zeleného stolu o velkých skupinách závažně nemocných osob.**

Odvolatel je přesvědčen, že Ústav postupuje odborně nesprávně. Odvolatel současně konstatuje, že Ústav žádnými důkazy řádně odborně nedoložil rozpor mezi svým tvrzením o „srovnatelné bezpečnosti brexpiprazolu a aripiprazolu“ a rozdílnou bezpečností obou látek, uváděnou v Citrome et al. 2018, v odborných stanoviscích OS PSY, ČNPS, v expertních posudcích, a v posudku znaleckého ústavu.

V souvislosti s prací Citrome et al. 2018 Odvolatel konstatuje, že vedle práce Citrome et al. 2016 je práce Citrome et al. 2018 již druhou odbornou publikací, která byla Ústavem citována v odborné části ISŘ RXULTI, avšak není Ústavem citována v odborné části předmětného správního řízení.

Odvolatel je přesvědčen, že důkaz Citrome et al. 2018 Ústav dostatečně nevypořádal.

V návaznosti na výše uvedené Odvolatel konstatuje, že Ústav námitku „HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI NA ZÁKLADĚ CITACE CITROME ET AL. 2018 (citace Ústavu 22)“ opakovaně odborně nevypořádal. Odvolatel konstatuje, že k odbornému vypořádání nedošlo ani tentokrát, protože Ústav vypořádal v napadeném Rozhodnutí (str. 138) námitku Odvolatele opětovným konstatováním

Vzhledem k totožnosti námitek se Ústav odkazuje na svá předchozí vypořádání tohoto bodu.

XIX. MUSCO 2020 (citace Ústavu 75)

Do 3. FHZ Ústav vložil jako referenci pod číslem 75 nový článek Musco 2020. Ústav na základě tohoto článku ve 3. FHZ argumentuje pomocí „incidence rates“ u akatízie (str. 114):

Incidence rates akatízie u dospělých pacientů užívajících parciální agonisty D receptorů jsou dle tohoto dokumentu následující: pro ARI: 2-25%, pro BRE 4-14%, pro KAR 9%.

Odvolatel dohledal zdroj, ze kterého práce Musco et al. 2020 čerpala číselné hodnoty. Jako zdroj dat pro tyto hodnoty „incidence rates“ u BRE je v článku Musco 2020 uvedeno číslo 74. Pod číslem 74 je v přehledu literatury referencována informace FDA o přípravku Rexulti (chráněný název brexpiprazolu v USA). Z této informace o přípravku jednoznačně plyne, že uvedené a **Ústavem odkazované číselné hodnoty se týkají 6ti týdenní léčby deprese (MDD)**, jak uvádí scan:

Table 8: Adverse Reactions in Pooled 6-Week, Placebo-Controlled, Fixed-Dose MDD Trials (Studies 1 and 2)*					
	Placebo (N=411)	REXULTI			
		1 mg/day (N=226)	2 mg/day (N=188)	3 mg/day (N=229)	All REXULTI (N=643)
Akathisia	2%	4%	7%	14%	9%
Headache	6%	6%	4%	7%	7%

Při léčbě schizofrenie, která je předmětem referenční indikace stanovené Ústavem v předmětné druhé hloubkové revizi ex-offo, a která je jedinou registrovanou indikací léčivé látky brexpiprazol v Evropě, uvádí referencovaná informace FDA (z článku Musco 2020) u přípravku Rexulti (chráněný název brexpiprazolu v USA) výskyt akatízie **pro dávky 1 mg/den, 2 mg/den a 4 mg/den (avšak ODTD stanovená Ústavem je 3 mg/den) ve výši 4%, 5% a 7% (pro placebo 5%)**. Výskyt akatízie se při léčbě schizofrenie blížil placebu a byl poloviční ve srovnání s výskytem při léčbě deprese. Přitom brexpiprazol není nikde na světě registrován a indikován k monoterapii deprese, jen v US je možné podání ovšem pouze jako další, přídatná léčba při léčbě deprese. Výskyt akatízie při léčbě deprese tedy může být způsoben hlavní léčivou látkou.

V napadeném rozhodnutí (str. 138) Ústav vypořádal námitku Odvolatele v první části následujícím textem (pod uvedenou citací 76 má Ústav na mysli The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 14th Edition):

K tomu Ústav uvádí, že neprezentoval hodnoty incidence rates některých AP z podkladu Musco 2020 (75) v souvislosti s terapií schizofrenie, jak si mylně vyložil účastník Otsuka, nýbrž přesně tak, jak byly míněny, tzn. v souvislosti s podáváním D receptory blokujících léčivých látek obecně. Hlavním účelem tohoto sdělení bylo poukázat na podklad, který vyhodnotil brexpiprazol i aripiprazol z pohledu výskytu akatízie jako rizikovější např. oproti quetiapinu, který je jedním z AP první volby při výskytu akatízie v souvislosti s antipsychotickou terapií schizofrenie (76)

Odvolatel konstatuje, že na The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (76) ve svém vyjádření odkazuje již PS dne 7. 7. 2021 (č. j. sukl196504/2021).

Je naprosto nemyslitelné a odborně nesprávné, že Ústav proti renomovaným doporučeným postupům léčby staví jako důkaz stejné síly jeden jediný článek. Ústav uvádí, že hlavním účelem citace incidencí z článku Musco et al. 2020 (75) bylo poukázat na podklad, který vyhodnotil brexpiprazol i aripiprazol jako rizikovější z hlediska výskytu akatízie než např. quetiapin. Odvolatel doplňuje, že v tabulce jsou z hlediska akatízie téměř všechna antipsychotika rizikovější než quetiapin. Celá tabulka (Obrázek 4), uvádějící incidenci akatízie u jednotlivých antipsychotik, dokládá pouze variabilitu výskytu akatízie napříč celou skupinou antipsychotik v různých indikacích a různých dávkách (což však tabulka z článku Musco et al. 2020 detailně nerozvádí), některé údaje uvádí chybně (např. pro schizofrenii je u KARI v autory citovaném zdroji uveden 9-14% výskyt akatízie v závislosti na jeho dávce (Obrázek 5, viz níže), avšak tabulka Musco et al. 2020 uvádí pro schizofrenii pouze údaj 9 %) (Obrázek 4):

Obrázek 4. Frekvence akatízie u DRBA (dopamine-receptor blocking agents) uvedená v článku Musco et al. 2020

Table 2. Rates of akathisia for second-generation DRBAs.

Second generation DRBAs	Incidence rate of akathisia in adults when taking oral dosage forms
Aripiprazole (Abilify®)	2–25% ⁷²
Asenapine (Saphris®)	4–15% ⁷³
Brexpiprazole (Rexulti®)	4–14% ⁷⁴
Cariprazine (Vraylar®)	Schizophrenia = 9% ⁷⁵ Bipolar = 20% ⁷⁵
Clozapine (Clozaril®)	3% ⁷⁶
Iloperidone (Fanapt®)	None reported for akathisia ⁷⁷ Extrapyramidal disease = 4–5% ⁷⁷
Lurasidone (Latuda®)	5.6–22% ⁷⁸
Olanzapine (Zyprexa®)	5–27% ⁷⁹
Paliperidone (Invega®)	3–17% ⁸⁰
Quetiapine (Seroquel®)	1–4.8% ⁸¹
Risperidone (Risperdal®)	Up to 11% ⁸²
Ziprasidone (Geodon®)	8–10% ⁸³
DRBAs, dopamine receptor blocking agents.	

Autoři Musco et al 2020 k této tabulce mj. uvádějí:

Incidence rates of DRBA-A vary among different agents in the second generation class⁶⁶ (Table 2). For example, quetiapine is often considered to be “akathisia-sparing”, while aripiprazole has been associated with higher risks of DRBA-A development.^{10,67} Despite being structurally related to aripiprazole⁶⁸ and demonstrating a similar magnitude of D₂ receptor antagonism,⁶⁹ brexpiprazole is believed to have lower rates of DRBA-A.^{70,71} This may be due to brexpiprazole possessing greater binding affinity for the 5-HT_{2A} receptor than aripiprazole.⁶⁹

Doslova tedy autoři poukazují na to, že výskyt akatízie se u BREX a ARI liší. **Nižší výskyt akatízie u BRE** vysvětlují větší vazebnou afinitou k receptoru 5-HT_{2A}.

Dle Odvolatele nemohou být článek Musco et al. 2019 ani tabulka v něm uvedená použity způsobem, jakým je použil Ústav z řady důvodů, např.:

- Sami autoři hovoří o odlišném výskytu akatízie u ARI a BRE.
- Autory uvedená frekvence akatízie u DRBA (Obrázek 4) není určena k přímému porovnání jednotlivých látek, pouze shrnuje přehled dat z amerických Highlights of prescribing information (texty schválené FDA, obdoba našich SPC, dále jen USH) pro jednotlivé produkty, a to z různých roků v rozpětí od 2008 (*citace pro ziprasidone*) do 2019. Jejich porovnání v roce 2020 je orientační a nemůže být považováno za důkaz o podobnosti nebo odlišnosti z hlediska výskytu akatízie.
- USH uvádějí výskyt nežádoucích účinků, např. akatízie, zvláště pro jednotlivé schválené indikace. Najdeme v nich tedy odlišnou hodnotu pro výskyt akatízie např. v léčbě schizofrenie, jinou pro léčbu bipolární poruchy a jinou pro přídatnou léčbu deprese. Autoři si ze všech těchto dat většinou vybrali pro rozpětí nejnižší a nejvyšší výskyt bez ohledu na indikaci a dávku lékovou formu léku. Takové porovnání nelze považovat za důkaz podobnosti nebo

odlišnosti jednotlivých látek z hlediska akatízie. Nelze např. porovnávat výskyt akatízie u monoterapie (schizofrenie, bipolární porucha) s jejím výskytem u kombinace psychofarmak (přídavná léčba deprese).

Odvolatel se ohrazuje proti tvrzení Ústavu, že si v textu práce Musco et al. 2020, který Ústav uvádí, mylně vyložil citaci hodnot incidence akatízie v souvislosti se schizofrenií. Odvocatel pouze poukázal na to, že výskyt akatízie 4-14 % nastal podle zdrojových dokumentů při léčbě deprese. Je nesprávné, že Ústav ani při vypořádání námítky Odvolatele text Musco et al. 2020 (75) řádně odborně nezpracoval, jak je doloženo níže.

V napadeném rozhodnutí (str. 138) Ústav vypořádal námítku Odvolatele ve druhé části následujícím textem

Ústav dále podotýká, že údaj 4-14 % se týká kumulativně pacientů užívajících BRE, tzn. pacientů s depresí i schizofrenií, a obdobná situace se váže také k léčivé látce aripirazol. Horní hranice výskytu akatízie byla dle podkladového materiálu pozorována u pacientů s depresí, u pacientů se schizofrenií se jednalo o hodnoty kolem 8 %. Ústav doplňuje, že výskyt akatízie přímo u pacientů se schizofrenií komentoval výše, např. data z meta-analýzy Huhn 2019 (25) v rámci vypořádání bodu „9. Hodnocení bezpečnosti na základě českých doporučených postupů z r. 2020 (19) a amerických doporučených postupů (28)“ tohoto podání (údaje z meta-analýzy Huhn 2019 (25)).

V reakci na vypořádání námítky, ze které je zjevné, že Ústav ani při vypořádání námítky Odvolatele řádně odborně text Musco et al. 2020 (75) nezpracoval, Odvocatel níže uvádí obrázek 5, ve kterém do tabulky frekvencí akatízie u DRBA (Musco et al. 2020, obrázek 4), z níž Ústav čerpá číselné údaje, doplnil číselné údaje uvedené v podkladových zdrojích, na které se Musco et al. 2020 odkazuje.

Obrázek 5: Porovnání výskytu akatízie dle Musco et al. 2020 (obrázek 4) se zdrojovými daty o výskytu akatízie v jednotlivých USH (zdroje 72, 74, 75, na které odkazuje Musco et al. 2020)

	Musco et al. 2020 (75)	Highlights of prescribing information (USH)		Citovaný zdroj
Léčivá látka (léčivý přípravek)	Incidence akatízie u dospělých po užití perorální formy	Incidence akatízie u dospělých		
Aripiprazole (Abilify®)	2–25% ⁷²	8 % 4 %: placebo (PLB)	Schizophrenia	USH Abilify (aripiprazole) ⁷² (2014, accessed October 14, 2019)
		13 %	Bipolar Mania (in Short term trials)	
		19 %	Bipolar Disorder (Adjunctive Therapy)	
		25 %	Major Depressive Disorder (Adjunctive Trials)	
		2 %	ABILIFY Injection	
Brexpiprazole (Rexulti®)	4–14% ⁷⁴	4 %: 1 mg/day 5 %: 2 mg/ day 7 %: 4 mg/ day 6 %: all REXULTI	Schizophrenia	USH Rexulti (brexpiprazole) ⁷⁴ (2015, accessed

		5 %: PLB		October 14, 2019)
		4 %: 1 mg/day 7 %: 2 mg/day 14 %: 3 mg/day 9 %: all REXULTI 2 %: PLB	Major Depressive Disorder (adjunctive treatments to continued antidepressant therapy)	
Cariprazine (Vraylar®)	Schizophrenia = 9% ⁷⁵ Bipolar = 20% ⁷⁵	9 %: 1,5 - 3 mg/day 13 %: 4,5 - 6 mg/day 14 %: 9 - 12 mg/day 4 %: PLB	Schizophrenia	USH Vraylar (cariprazine) ⁷⁵ (2015, accessed October 14, 2019)
		20 %: 3 - 6 mg/day 21 %: 9 - 12 mg/day 5 %: PLB	Bipolar Mania	

Protože Musco et al. 2020 čerpá z registrovaných dat pro americký trh a americkou populaci, Odvolatel dále uvádí přehled výskytu akatízie tak, jak jej u jednotlivých léčivých přípravků uvádí jednak jednotlivé americké dokumenty USH [72 (ABILIFY), 74 (REXULTI), 75 (VRAYLAR)], které využil ve své publikaci Musco et al., a jednak jednotlivá evropská SPC (SPC ABILIFY, SPC RXULTI, SPC REAGILA):

- pro LP ABILIFY:

The only commonly observed adverse reaction associated with the use of ABILIFY in patients with schizophrenia (incidence of 5% or greater and ABILIFY incidence at least twice that for placebo) was akathisia (ABILIFY 8%; placebo 4%).

aripiprazolem a 3,2 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů se schizofrenií léčených aripiprazolem byla incidence akatízie 6,2 % a 3,0 % u pacientů se schizofrenií užívajících placebo.

- pro LP RXULTI/REXULTI (Poznámka: přestože je u přídatné léčby deprese uvedena dávka BRE 3 mg, u léčby schizofrenie jsou uvedeny pouze dávky 1 mg, 2 mg, 4 mg. Dávka 3 mg (ODTD) není uvedena. Shodnou skutečnost Odvolatel opakovaně argumentuje u práce Kishi et al. 2020 (více bod XII)

Schizophrenia

The incidence of reported EPS-related adverse reactions, excluding akathisia, was 5% for REXULTI-treated patients versus 4% for placebo-treated patients. The incidence of akathisia events for REXULTI-treated patients was 6% versus 5% for placebo-treated patients.

Akatizie

Výsledky klinických studií s fixní dávkou naznačují korelaci mezi dávkou brexpiprazolu a výskytem akatizie – čím vyšší dávka, tím vyšší výskyt. Výskyt akatizie byl 3,0 % ve skupině užívající 1 mg/den brexpiprazolu, 4,6 % u skupiny 2 mg/den a 6,5 % u skupiny 4 mg/den, u placebové skupiny potom 5,2 %.

Výskyt akatizie v krátkodobých kontrolovaných studiích (5,4 %) byl podobný hodnotám z dlouhodobých otevřených studií (5,7 %).

- pro LP REAGILA/ VRAYTAR:

The incidence of akathisia was 11% for VRAYLAR-treated patients versus 4% for placebo-treated patients.

Akatizie byla hlášena u 13,6 % pacientů léčených kariprazinem, u 5,1 % pacientů léčených placebem, u 9,5 % pacientů léčených rispondonem a u 9,9 % pacientů léčených aripiprazolem.

Jak Odvolatel doložil výše, práce Musco et al. 2020 v diskutované tabulce uvádí rozpětí výskytu akatizie u indikací, které jsou registrovány pro americký trh.

- V případě ARI deklaruje dolní hranice (2 %) výskyt akatizie po podání injekce ARI (LP není předmětem této druhé hloubkové revize ex-offo) a horní hranice se týká výskytu akatizie u přídatné léčby deprese (v Česku neregistrovaná indikace)
- V případě BRE jde o rozptýl výskytu akatizie u přídatné léčby deprese (v Česku neregistrovaná indikace)
- V případě KARI jsou uvedeny dvě hodnoty, odděleně pro bipolární poruchu (20 %) a pro schizofrenii (9 %) [správně podle zdroje 75 je výskyt 9-14 %]. **Ústav si vybral pro demonstraci jen jednu z nich (nižší), tzn. Ústav v rozporu se svým vlastním tvrzením u KARI neuvádí obecný výskyt akatizie.**

Odvolatel v resumé k Obrázku 5 a hodnotám výskytu akatizie z tabulky Musco et al. 2020 (Obrázek 4), jak je uvádí Ústav, shrnuje:

- 1) Ústav uváděná procenta výskytu u BRE a ARI bez dalšího převzal a neváhá je na jednom řádku za sebou uvádět jako obecný výskyt akatizie u antipsychotik, přestože jde o výskyt akatizie **v indikacích, které nejsou v Česku registrovány, a které proto nejsou a ani nemohou být relevantní pro předmětné správní řízení.**
- 2) Ústav postupuje odlišně než u BRE a ARI, když uvádí výskyt akatizie u KARI. U KARI tabulka nabízí dvě hodnoty. Ústav, přestože vysvětluje, že za sebou uvádí u vybraných antipsychotik výskyt akatizie obecně, u KARI si vybírá jen jednu, a to nižší hodnotu výskytu akatizie. Skutečnost, že si **Ústav vybral jen jednu, nižší hodnotu je v přímém rozporu s tvrzením Ústavu, že uvádí „hodnoty incidence rates některých AP z podkladu Musco 2020 (75)…” v souvislosti s podáváním D receptory blokujících léčivých látek obecně.** **Uvedený postup Ústavu dokládá zcela nerovný přístup u BRE a ARI oproti přístupu ke KARI.**

Odvolatel v resumé k výskytu akatizie tak, jak jej u jednotlivých léčivých přípravků uvádí pro US Prescribing information 72 (ABILIFY), 74 (REXULTI), 75 (VRAYTAR) a pro Evropu SPC ABILIFY, SPC RXULTI, SPC REAGILA shrnuje:

Odvolatel na základě Prescribing information a SPC předmětných léčivých přípravků s obsahem BRE, ARI a KARI nade vši pochybnost doložil, že

- výskyt akatizie v jediné registrované indikaci LP RXULTI, která je současně předmětem předmětného správního řízení (léčba schizofrenie), je **pro BRE (5,4 % (krátkodobé studie) a 5,7 % (dlouhodobá léčba) na úrovni placeba (5,2 %) (obdobně vyjádření Ústavu, str. 146 napadeného Rozhodnutí)**

- výskyt akatízie v jediné registrované indikaci LP REAGILA, která je současně předmětem předmětného správního řízení (léčba schizofrenie), je **pro KARI o cca 167 % vyšší než u placeba**,
- výskyt akatízie v registrované indikaci LP ABILIFY, která je současně předmětem předmětného správního řízení (léčba schizofrenie), je **pro ARI o 100 % vyšší než u placeba**.

Odvolatel je přesvědčen, že Prescribing Information a SPC jsou v souladu s The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry a aktualizovanými českými Doporučenými postupy 2022. Odvolatel je přesvědčen, že uvedené skutečnosti jasně odrážejí tvrzení českých špiček v oboru psychiatrie o odlišné bezpečnosti BRE a ARI, resp. KARI, která je důvodná pro posouzení terapeutické nezaměnitelnosti BRE a ARI, resp. KARI, jak je blíže uvedeno v bodě XXII.

Na základě výše uvedeného se Odvolatel k použití práce Musco et al. 2020 vyslovuje následovně:

S použitím Musco et al. 2020 tak, jak to učinil Ústav nelze souhlasit, hned z několika důvodů:

1. Data jsou čerpána z registračních údajů pro americký trh a americkou populaci
2. Výskyt akatízie u BRE je uváděn pro indikace, ve kterých BRE není v EU registrován
3. Registrovanou indikací brexpiprazolu je pouze léčba schizofrenie
4. Referenční indikací brexpiprazolu je udržovací léčba schizofrenie

Odvolatel je přesvědčen, že hodnocení vzájemné terapeutické zaměnitelnosti BRE, ARI a KARI v předmětném správním řízení má být provedeno ve vazbě na jejich referenční indikaci.

Shodný princip uvádí v napadeném Rozhodnutí (str. 60) Ústav „K výsledkům meta-analýz Ústav předně uvádí, že rozdíl v účinnosti na depresivní příznaky není vzhledem ke znění referenční indikace relevantní.“

Na základě výše uvedeného Odvolatel nerozumí, z jakého důvodu Ústav uvádí výskyt akatízie u nemocných s depresí, když v této indikaci není BRE registrován a nejedná se ani o referenční indikaci. V této souvislosti považuje Odvolatel za nekorektní postup Ústavu v případě KARI, kdy si Ústav vybral nižší hodnotu, která rozhodně nepředstavovala deklarovaný záměr uvést výskyt akatízie obecně.

Odvolatel konstatuje, že Ústav pracuje nejen v rozporu se zavedenou praxí (posuzování vzájemné terapeutické zaměnitelnosti bez vazby na referenční indikaci), ale současně ignoruje registrovanou indikaci a údaje v SPC RXULTI.

Zásadní vadou je postup Ústavu, který porovnává výskyt akatízie nejen v indikacích, které nejsou referenční, ale dokonce v indikacích, které nejsou v České republice registrovány (přidatná léčba deprese), resp. pro které registrace pro BREX neexistuje (bipolární porucha).

Ústav v tomto ohledu zjevně nevzal v úvahu, že léčivé přípravky jsou registrovány v rozdílných indikacích, a přitom ignoruje nejen vlastní citace (str. 146), ale také údaje uvedené v relevantních SPC a dokonce i svoji ustálenou rozhodovací praxi.

Ústav tak postupuje v rozporu se závěry plynoucími z posudku znaleckého ústavu, stanovisek nejvýznamnějších českých odborníků v psychiatrii, českých i zahraničních doporučených postupů, a dokonce i v rozporu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku jednotlivých léčivých přípravků.

Postup Ústavu představuje zcela nerovný přístup u BRE a ARI oproti přístupu ke KARI.

Odvolatel konstatuje, že není možné pro argumentaci, týkající se léčby schizofrenie použít číselné údaje pro přidatnou léčbu deprese, nebo pro směs různých v Česku neregistrovaných indikací, které nejsou a ani nemohu být obsahem předmětného správního řízení. Takový přenos číselných údajů u naprosto odlišných onemocnění je odborně zcela chybný a nepřijatelný. Navíc

vycházet z údajů registrovaných FDA pro americký trh a americkou populaci a ignorovat evropskou registrační agenturu a její údaje je naprosto odborně nepřipustné. Odvolatel konstatuje, že tento citovaný článek a vypořádání námítky Odvolatele Ústavem jen dále dokládá nesprávnost závěrů Ústavu.

XX. AKATÍZIE

Odvolatel se zabýval problematikou „AKATÍZIE“ ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 58 až 59.

Odvolatel zde souhrnně uvádí následující:

Akatízie je jeden z významných nežádoucích účinků, který zásadně odlišuje BRE od ARI, protože se u BRE vyskytuje klinicky významně méně než u ARI, jak dokládají recentní doporučené postupy (viz bod XV, XVI), odborné publikace a vyjádření OS PSY, OS ČNPS, expertní posudky a posudek znaleckého ústavu.

Podle Amerických doporučených postupů (více ve Vyjádření ke 2.FHZ, str. 58) klinické zkušenosti ukazují, že většinu pacientů akatízie obtěžuje a v některých případech je velmi zneklidňuje. Téměř všichni pacienti by tedy chtěli minimalizovat nebo eliminovat tento vedlejší účinek antipsychotické léčby. (Guidelines APA 2021)

Patient Preferences

Clinical experience suggests that most patients are bothered by akathisia and, in some instances, very distressed by it. Thus, almost all patients would like to minimize or eliminate this side effect of antipsychotic medication. However, most patients will also want to minimize the chance that psychotic symptoms will increase. They may also be concerned about the possible side effects of medications such as benzodiazepines and β -adrenergic blocking agents.

Vzniku akatízie je nezbytné předcházet, aby byla pro závažně nemocné pacienty se schizofrenií zajištěna co nejvyšší možná kvalita života. Proto je zajedno s Ústavem, který říká, že v situaci, kde se dá předpokládat vyšší riziko některého z nežádoucích účinků, bude tedy lékař vybírat z léčivých přípravků, které jsou spjaté s jeho nízkou incidencí. Z toho vyplývá odlišné klinické využití BRE, jak uvádí nejen Doporučené postupy 2022 (viz bod VI), ale také OS ČNPS, expertní posudky a ústavní znalecký posudek. Podle jejich odborného názoru bude BRE podáván typově jiné skupině pacientů než ARI a to mj. skupině pacientů s diagnózou schizofrenie citlivých k akatízii, jak je blíže uvedeno v bodě XXIII.

České Doporučené postupy 2022, které sice Ústav uvádí při vypořádání námítky (str. 146), ale v odborné části je už nezmiňuje a ani je neuvádí mezi podklady, ze kterých zejména vycházel při rozhodování, **uvádí BRE jako jediné antipsychotikum s parciálně agonistickým účinkem na dopaminové receptory, doporučované u pacientů s výskytem akatízie**, obrázek 6. Tato deklarace jedinečnosti BRE potvrzuje specifitu jeho mechanismu účinku, odlišného od ARI a KARI (Solmi 2017, Kopeček 2019).

Obrázek 6: Postavení BRE při výskytu akatízie (Doporučené postupy 2022)

Akathisie	Podaj clonazepam 0,5-2,5 mg (I), mirtazapin 15mg (I), vitamin B6 1200 mg(II), mianserin 15 mg (II), trazodon 100mg (II), beta-blokátor (např. propranolol IV). Zvaž redukci dávky AP či převed pacienta na AP s nízkou potencí k EPS (quetiapin, olanzapin, klopapin)(tab. 1). Akathisie při léčbě parciálními agonisty dopaminu může být řešena <u>převodem na brexpiprazol (IV)</u> . Podání biperidenu je neefektivní.
-----------	---

Je zarážející, že České doporučené postupy Psychiatrické péče 2022 Ústav ignoroval nejen v odborné části, ale také při vypořádání námítky „Akatízie“.

Odvolatel souhlasí s obecným tvrzením Ústavu, že „parciální agonisté dopaminových receptorů nebudou primárně antipsychotika volby pro pacienty s vysokým rizikem akatízie - těmi jsou dle tohoto podkladu olanzapin či quetiapin. V případě jejich nemožnosti/nevhodnosti použití vzhledem např. k metabolickým nežádoucím účinkům, je až jako alternativa doporučen brexpiprazol.“ Metabolické nežádoucí účinky jsou u uvedených zástupců antipsychotik ze skupiny MARTA poměrně časté, proto nade vší pochybnost existuje významná skupina pacientů, u kterých bude vhodné při vysokém riziku akatízie u pacientů s metabolickými nežádoucími účinky použít brexpiprazol, nikoli však ARI nebo KARI. **Z důkazu The Maudsley guidelines 2021 (76), který Ústav uvádí, tak jednoznačně a nade vší pochybnost vyplývá odlišné postavení BRE oproti ARI, KARI, protože brexpiprazol doporučují jako jedinou alternativu (viz bod XVI). Nelze tak přisvědčit Ústavu, že jeho tvrzení (obdobná/blízká bezpečnost) je v souladu s uvedenými guidelines.**

V návaznosti na výše uvedené Odvolatel konstatuje, že Ústav námítku „AKATÍZIE“ vypořádal odborně nesprávně. Zároveň je však Ústav s Odvolatelem zajedno v tvrzení, že další jedinou alternativou léčby akatízie je brexpiprazol, nikoli však ARI nebo KARI. The Maudsley guidelines 2021 (76) a České doporučené postupy 2022 a také Ústav ve vypořádání námítky deklarují, že další jedinou alternativou léčby akatízie je brexpiprazol, nikoli však ARI nebo KARI, avšak Ústav toto své zjištění nepromítl do logického a odborně správného závěru, že BRE má odlišnou bezpečnost oproti ARI, KARI.

XXI. OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ ÚČINNOST

Odvolatel se zabýval problematikou „OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ ÚČINNOST“ ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 59 až 63.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující:

V předmětném správním řízení byla **českými špičkami v oboru psychiatrie** předložena odborná stanoviska odborných společností, expertní posudek a posudek znaleckého ústavu.

Odborná stanoviska byla předložena těmito subjekty:

- **Psychiatrická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně**, která je v České republice garantem rozvoje oboru psychiatrie a odborné péče o osoby s duševními poruchami a tvůrcem Doporučených postupů psychiatrické péče. (PSY)
- **Česká neuropsychofarmakologická společnost**, která si klade za cíl trvale udržovat vysokou úroveň terapie psychofarmaky a napomáhá preklinickému a klinickému výzkumu v neuropsychofarmakologii. (ČNPS)
- **Profesor MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.**, uznávaný expert v oblasti psychofarmakologie, profesor Lékařské fakulty University Karlovy v Hradci Králové, přednosta Psychiatrické kliniky FN v Hradci Králové pro výuku a výzkum, místopředseda České neuropsychofarmakologické společnosti, člen výboru České neuropsychofarmakologické společnosti, psychiatr s rozsáhlou nemocniční a ambulantní klinickou praxí, autor řady odborných publikací, soudní znalec v oboru zdravotnictví, odvětví psychiatrie a spoluautor Doporučených postupů v psychiatrii. (prof. Masopust)

Odborné společnosti PSY, ČNPS byly požádány o odborné stanovisko, prof. Masopust byl požádán o expertní posudek a vedoucí právního odboru Fakultní nemocnice Hradec Králové byla požádána o posudek znaleckého ústavu z oboru psychiatrie.

Všem čtyřem subjektům byla mj. položena otázka: Souhlasíte, na základě Vaší odborné erudice a klinické praxe, s tvrzením, že léčivý přípravek RXULTI s obsahem brexpiprazolu je v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., neboť se jedná o přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností?

S tímto tvrzením nesouhlasíme, odpověděly všechny čtyři dotazované subjekty ve svém odborném stanovisku (více ve Vyjádření ke 2.FHZ, strana 60).

S tvrzením Ústavu o terapeutické zaměnitelnosti brexpiprazolu a aripiprazolu p.o. z důvodů obdobné nebo blízké účinnosti nesouhlasí:

- posudek znaleckého ústavu,
- Psychiatrická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně,
- Česká neuropsychofarmakologická společnost,
- expertní posudek.

Dne 25. 6. 2021 pod č. j. sukl186056/2021 byly vloženy do spisu, oba jako citace Ústavu č. 64:

- expertní posudek prof. Mohra ze 14. 4. 2021, který stejně jako ostatní čeští odborníci uvedl, že kariprazin, aripiprazol a brexpiprazol mají rozdílnou účinnost (více viz bod XXVII)
- expertní posudek prof. Masopusta z 21. 4. 2021, který konzistentně uvádí, že není možné považovat léčivé přípravky s obsahem aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu za vzájemně terapeuticky zaměnitelné, protože se nejedná o přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností. (více viz bod XXVII)

Ústavem citovaný prof. Mohr a prof. Masopust tvrdí souhlasně s ostatními českými špičkami v oboru psychiatrie, že v předmětném správním řízení posuzované léčivé látky nemají obdobnou účinnost.

Nelze přisvědčit ani domněnce Ústavu, že výsledky meta-analýz, které hodnotí pouze akutní léčbu (více viz bod XII) lze brát za relevantní i pro udržovací léčbu. Taková domněnka je odborně nesprávná (např. autoři Kishi et al. 2020, Citrome et al. 2016, PS, ČNPS, prof. Masopust shodně uvádí, že je potřeba dlouhodobých studií pro to, aby byl zjištěn stav věci na jisto).

Odvolatel je přesvědčen, že Ústav postupuje odborně nesprávně a že dostatečně neprokázal svůj závěr o obdobné/blízké účinnosti brexpiprazolu a aripiprazolu p.o. v akutní léčbě schizofrenie, ani v udržovací léčbě schizofrenie, resp. v udržovací léčbě schizofrenie u pacientů v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace (referenční indikace).

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal na 14ti řádcích (str. 139) v bodě „13. Obdobná nebo blízká účinnost, bezpečnost a obdobné klinické využití“, do kterého zařadil námitky Odvolatele ze tří bodů, a to z bodu:

- OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ ÚČINNOST (str. 38 – 39),
- OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST
 - o a) posouzení zaměnitelnosti (str. 40 – 41),

- b) požadavku na kvalitní a dostupnou hrazenou péči (str. 41 – 43),
- OBDOBNÉ KLINICKÉ VYUŽITÍ (str. 44 – 46).

V návaznosti na výše uvedené Odvolatel konstatuje, že Ústav námitku „OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ ÚČINNOST“ ve 3. FHZ ani v napadeném Rozhodnutí žádným způsobem nevypořádal, ve 2. FHZ ji vypořádal nedostatečně a odborně nesprávně.

Odvolatel konstatuje, že se Ústav v průběhu řízení, které předcházelo vydání napadeného rozhodnutí, nevypořádal se skutečností, že jeho závěry o blízké/obdobné účinnosti BRE a ARI jsou zásadně rozporné s tvrzením ústavně-znaleckého posudku, odborných společností, expertních posudků. Trvá tak situace, kdy Ústav tvrdí opak než české psychiatrické špičky a není naprosto jasné, na základě jaké odborné erudice Ústav svá tvrzení postavil.

Vyjádření Ústavu, že Odvolatel může požádat o stanovení bonifikace, nebo zvýšenou úhradu považuje Odvolatel za nepřípadné a přinejmenším předčasné, protože Ústav dosud žádným důkazem neprokázal, že léčivá látka brexpiprazol a léčivá látka aripiprazol jsou terapeuticky zaměnitelné.

XXII. OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST

Odvolatel se ve Vyjádření ke 2.FHZ zabýval problematikou „OBDOBNÉ NEBO BLÍZKÉ BEZPEČNOSTI“ na stranách 63 až 69.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující části, které se týkají:

- a) posouzení zaměnitelnosti,
- b) požadavku na kvalitní a dostupnou hrazenou péči.

a) OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST: POSOUZENÍ ZAMĚNITELNOSTI

V předmětném správním řízení byla **českými špičkami v oboru psychiatrie** předložena odborná stanoviska odborných společností, expertní posudek a posudek znaleckého ústavu.

Odborné společnosti PS, ČNPS byly požádány o odborné stanovisko, prof. Masopust byl požádán o expertní posudek a vedoucí právního odboru Fakultní nemocnice Hradec Králové byla požádána o posudek znaleckého ústavu z oboru psychiatrie. Všem čtyřem subjektům byla mj. položena otázka: **Souhlasíte, na základě Vaší odborné erudice a klinické praxe, s tvrzením, že léčivý přípravek RXULTI s obsahem brexpiprazolu je v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., neboť se jedná o přípravky s obdobnou nebo blízkou bezpečností?**

S tímto tvrzením nesouhlasíme, odpověděly všechny čtyři dotazované subjekty ve svém odborném stanovisku (více ve Vyjádření ke 2.FHZ, strana 63, 64).

S tvrzením Ústavu o terapeutické zaměnitelnosti brexpiprazolu a aripiprazolu p.o. z důvodů obdobné nebo blízké bezpečnosti nesouhlasí:

- ústavní znalecký posudek,
- Psychiatrická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně,
- Česká neuropsychofarmakologická společnost a
- expertní posudek.

Dne 25. 6. 2021 pod č. j. sukl186056/2021 byly vloženy do spisu, oba jako citace Ústavu č. 64:

- expertní posudek prof. Mohra ze 14. 4. 2021, který stejně jako ostatní čeští odborníci uvedl, že kariprazin, aripiprazol a brexpiprazol mají rozdílnou snášenlivost (více viz bod XXVII),
- expertní posudek prof. Masopusta z 21. 4. 2021, který konzistentně uvádí, že na základě dat publikovaných v předmětném expertním posudku lze hovořit o relevantních odborných důkazech, které jednoznačně dokladují klinicky významnou odlišnost v bezpečnosti mezi léčivými látkami aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin v klinické praxi. Nelze tedy u těchto látek hovořit o jejich obdobné nebo blízké bezpečnosti (více viz bod XXVII).

Ústavem citovaní prof. Mohr a prof. Masopust tvrdí souhlasně s ostatními českými špičkami v oboru psychiatrie, že v předmětném správním řízení posuzované léčivé látky nemají obdobnou bezpečnost.

Při vypořádání námítky Ústav odkazuje na „*dohledaný specializovaný podklad Musco 2020 (75)*“, který však nelze akceptovat, jak je detailně popsáno v bodě XIX.

Odvolatel považuje za naprosto nesprávné, když Ústav jako protiargument proti ústavně znaleckému posudku, vyjádření Psychiatrické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a České neuropsychofarmakologické společnosti a expertnímu posudku staví článek, který píše o výskytu akatízie u BRE při léčbě deprese, která není registrovanou indikací BRE, a proto není a ani nemůže být v předmětném správním řízení posuzována (blíže se práci Musco et al. 2020 věnuje bod XIX).

Odvolatel s tvrzením Ústavu o blízké / obdobné bezpečnosti BRE a ARI opakovaně zásadně nesouhlasí a považuje jej za subjektivní názor Ústavu, protože Ústav soustavně zcela ignoruje vyjádření českých špiček v oboru psychiatrie a celou řadu odborných prací, a žádnými důkazy přitom nedoložil najisto své závěry a setrval na svém dřívějším posouzení (přičemž původně jeden z vlastních klíčových důkazů pro toto posouzení, tj. Citrome et al. 2016, pravděpodobně po nevyvratitelných argumentech Odvolatele i odborníků, ze své argumentace zcela a bez vysvětlení odstranil; současně v odborné části FHZ, resp. 2. FHZ, popř. 3. FHZ a také v napadeném Rozhodnutí přestal uvádět další práci Citrome et al. 2018).

Odvolatel opakovaně zdůrazňuje, že **není zřejmé, na základě jaké odborné erudice, resp. klinické praxe s léčbou pacientů se schizofrenií, Ústav dospěl ke svému závěru, že aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou / blízkou bezpečnost, protože Ústav tento závěr v předmětném správním řízení dokládá odborně naprosto nesprávně**, pouze tabulkami označujícími pomocí křížků relativní frekvenci nejčastějších NÚ antipsychotik, a to tabulkami, publikovanými ve starších doporučených postupech, bez jejich aktualizace na základě recentních doporučených postupů. Navíc v případě českých doporučených postupů nejde ani o čistou incidenci, ale současně o závažnost nežádoucích účinků. Tzn. v jedné kategorii hodnocení, např. u označení jedním křížkem, je tedy současně hodnocena incidence i závažnost (blíže v bodě XIV, XV, XVI, XVII). Podle mínění Ústavu je např. *míra přerušení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků (brexpiprazol 5,7 % vs. 8,8 % aripiprazol) blízká, přestože jde o nárůst o 54 %!*

Na základě výše uvedeného Odvolatel konstatuje, že tuto část námítky „OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST“ Ústav vypořádal nedostatečně a odborně nesprávně.

b)

OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST: POŽADAVEK NA KVALITNÍ A DOSTUPNOU HRAZENOU PÉČI

Protože se tento bod vyjádření týká bezpečnosti, považuje Odvolatel za vhodné na tomto místě přiblížit klinický obraz některých uvedených nežádoucích účinků v kontextu účinné léčby schizofrenie.

Léčba kterýmkoliv účinným antipsychotikem odstraňuje, nebo alespoň významně potlačí, tzv. pozitivní příznaky, mezi něž se řadí především halucinace (pacient může např. slyšet hlasy, které ho nabádají k agresivnímu jednání, a které on vnímá jako zcela reálné) a bludy (pacient např. věří, že je nadán mimořádnými schopnostmi, např. že je nepřemožitelný nebo že dokáže myšlenkami řídit někoho jiného). Potlačení pozitivních příznaků umožní, aby se pacient znovu zařadil do normálního života, pracoval, fungoval v rodině apod. Pro něj i jeho blízké je to záchrana, rodiče tak mají např. naději, že jejich dcera / syn může prožít normální život, mít práci, partnera.

SKUPINA PACIENTŮ TRPÍCÍCH AKATÍZIÍ

Pokud se však u pacientů objeví **akátízie**, situace se výrazně změní. Akátízie je závažný a subjektivně velmi nepříjemný nežádoucí účinek. Znamená nepřekonatelný a nutkavý neklid, neschopnost zůstat v klidu. Takoví pacienti mají neustálou potřebu bezdůvodně popocházet, často vstávat a znovu si sedat, třít si tváře, přenášet věci apod. Jednotlivé aktivity tomuto nutkání sice na chvíli uleví, ale neklid se vrací neodbytně znovu a znovu. **Akátízie brání postižené osobě, aby vykonávala nějakou smysluplnou činnost soustředěně. Tito lidé trpí často nervozitou a úzkostí.** Jejich neschopnost zklidnění, zejména ve spojení s úzkostí, může narušovat spánek. Nejtěžší stavy mohou vyústit v podrážděnost a konfliktní chování. **Kvalita života takových lidí je hrubě narušena.** Nejsou schopni samostatné, smysluplné činnosti, nejsou schopni zapojit se do řady běžných činností. Navíc jde o viditelné projevy, které pacienty na veřejnosti stigmatizují. **Není divu, že akátízie může být podkladem k sebevražednému jednání anebo ke svévolnému vysazení léčby.**

SKUPINA PACIENTŮ TRPÍCÍCH SEDACÍ

Některá antipsychotika mohou naopak ve významné míře vyvolávat sedaci, útlum. Útlumení bývá výhodné v akutní fázi onemocnění, kdy je třeba pacienty rychle zklidnit, zabránit jim v agresivitě vůči sobě nebo vůči okolí. Když však ustoupí halucinace a bludy, **přestává být sedace žádoucí. Aby se pacienti mohli vrátit zpět ke svému životu v rodině a společnosti, potřebují být znovu aktivní, výkonní. Sedativní antipsychotika však vedou k takovému útlumu, že jsou pacienti spaví i během dne.** Závažná sedace vede k pocitům únavy, vyčerpání, neschopnosti se z únavy vymanit a něco dělat. Pro rodiny to znamená, že se musí o pacienty starat i ve zcela základních věcech, jako je osobní hygiena. Nemocní jsou pro rodiny přítěží, nejsou schopni pro ostatní něco udělat. Každý další záchvat (relaps) schizofrenie poškozuje nenávratně mozek. Moderní léčba usiluje o zachování funkčnosti mozkové tkáně s cílem zachovat duševní potenciál nemocných se schizofrenií, aby mohli znovu fungovat ve společnosti. Sedace je velkou překážkou v tomto úsilí. Lékaři u některých antipsychotik hovoří dokonce o „chemické svěrací kazajce“. Pacienti sami si na útlum stěžují a velmi často právě z důvodu sedace žádají o změnu léčby. Riziko svévolného vysazení léčby je zde vysoké a vede, bohužel, do bludného kruhu dalších relapsů, a tedy i další devastace mozku. Navíc, každý relaps sebou nese riziko sebevražedného jednání.

Odvolatel chápe přístup Ústavu, který „...zohledňuje požadavky na kvalitní a dostupnou hrazenou péči při současném zachování stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění“ (str. 75, 3.FHZ). V tomto kontextu je však Odvolatel nucen konstatovat, že v předmětném správním řízení absentují kroky Ústavu hodnotící maximální možnou kvalitu života pacientů se schizofrenií a dopad závěrů Ústavu na rozpočet veřejného zdravotnictví ve vztahu ke stanovené výši úhrady a posouzení jejího indikačního omezení.

Jak je známo, schizofrenie je závažné onemocnění, které je provázeno vysokým podílem sebevražd, o kterou se pokusí 25 %-50 % schizofreniků, což je 50-100násobné zvýšení sebevražednosti oproti běžné populaci. (Cassidy et al. 2018) Úmrtí následkem suicidia byla během sledování schizofreniků po dobu maximálně 20 let výrazně vyšší u pacientů, kteří neužívali antipsychotickou léčbu, a to s hodnotou poměru rizik (hazard ratio, HR) 0,52 (95% CI: 0,43-0,62) pro sebevraždy během užívání

vs. neužívání antipsychotik. **Užíváním antipsychotické léčby bylo riziko úmrtí následkem sebevraždy sníženo o 48 %.** (Taipale et al. 2020) Suicidální riziko musí být monitorováno ve všech fázích onemocnění. Pro nemocné s vysokým rizikem suicidia je vhodná hospitalizace s prováděním preventivních opatření. Ve srovnání s absencí léčby snižuje antipsychotická medikace riziko sebevraždy, ale je nutné věnovat pozornost motorickým nežádoucím účinkům a akatízi. (doporučené postupy 2020, Doporučené postupy 2022). **Akatizie je nežádoucí účinek, který může vést až k suicidálním myšlenkám a ve vzácných případech i k suicidálnímu jednání.** (Uhrová et al. 2020).

Akatizie se současně řadí mezi nežádoucí účinky, které jsou příčinou non-adherence pacientů. (Perkins 2002) Non-adherence na perorálních antipsychotících se u pacientů se schizofrenií pohybuje kolem 50 % (Perkins 2002, Češková et Mayerová 2014) a je spojená mj. **s relapsem onemocnění (5x vyšší)** (Leucht et Heres 2006) a hospitalizacemi (Perkins 2002. Non-adherence současně představuje **zvýšené riziko suicidia (až 4 x vyšší)** (Leucht et Heres 2006, Cassidy et al. 2018).

Pokud bychom hypoteticky počítali 13 pacientů, kteří budou mít akatizii, protože dostali aripiprazol a nikoliv brexpiprazol (což Ústav z neznámých důvodů považuje za nízký rozdíl), potom při velmi hrubém odhadu 6 z těchto pacientů přestane užívat léčbu (50 % ze 13) a při konzervativním odhadu 1 z nich spáchá sebevraždu (25 % z 6).

Pokud bychom hypoteticky stále počítali s uvedenými 13 pacienty, potom budou mít všichni akatizii, protože nedosáhli na brexpiprazol, a s vysokou pravděpodobností se dá čekat, že budou non-adherentní. Při konzervativně zvolené 50 % non-adherenci se dostáváme k **6 pacientům**, kteří přestanou brát antipsychotickou léčbu. Při optimistickém odhadu, že nikdo z nich nespáchá sebevraždu, budou všichni dříve nebo později **hospitalizováni**. Náklad za jednu hospitalizaci, při průměrné době hospitalizace pacienta s diagnózou schizofrenie 19,8 dne, se podle dat ÚZIS (25,26) může pohybovat mezi 55 021 – 150 241 Kč (medián 89 327 Kč).*[Poznámka: délka hospitalizace a s ní spojené náklady jsou voleny konzervativně, protože u non-adherentních pacientů, jak je známo, se doba hospitalizace prodlužuje a s ní spojené náklady rostou]* Pouze při nákladech za hospitalizaci, s nezapočítáním nákladů za pobyt v doléčovacích zařízeních, se u těchto hypotetických 6 pacientů dostáváme k **finančnímu nákladu ve výši 330 126 – 901 446 Kč (medián 535 962 Kč).**

Odvolatel si je vědom vysoké limitace jím odhadovaného počtu obětí suicidia, míry hospitalizace a nákladů za hospitalizace na psychiatrických odděleních, avšak těmito svými jednoduchými úvahami chtěl poukázat na to, že výskyt akatizie u 9 % (brexpiprazol) nebo u 22 % (aripiprazol) pacientů představuje významný rozdíl (13 %) nejen z hlediska odborného, ale současně i z pohledu farmakoekonomického.

V kontextu vysoké míry suicidia, non-adherence a nákladovosti nemocniční péče a při absenci jakékoliv farmakoekonomické rozvahy Ústavu v předmětném správním řízení, která by hodnotila vztah nákladovosti, QALY a vyplývajícího dopadu do rozpočtu, považuje Odvolatel argumentaci „zohlednění požadavku na kvalitní a dostupnou hrazenou péči při současném zachování stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění“ za pouze formální, bez vyhodnocení a zohlednění skutečného stavu věci.

K uvedenému vyjádření, které představuje klinický obraz některých nežádoucích účinků v kontextu účinné léčby schizofrenie a týká se skupin pacientů trpících akatizí, resp. skupin pacientů trpících sedací, se Ústav nevyjádřil.

K uvedenému vyjádření, které upozorňuje na vysokou míru suicidia, non-adherence a nákladovost nemocniční péče, a na chybějící farmakoekonomickou rozvalu Ústavu v předmětném správním řízení, Ústav uvedl pouze následující text:

K vyčíslení nákladů na hospitalizaci pro pacienty, kteří nedosáhnou na brexpiprazol, Ústav uvádí, že riziko akatízie je nejvyšší v prvních týdnech podávání a roste s navyšováním dávky (56). V případě výskytu akatízie (případně jejího zvýšeného rizika) se ošetřující lékaři jistě budou snažit komunikovat s pacientem a na základě jeho referovaných zkušeností s použitou terapií upravit medikaci tak, aby byla pacientem co nejlépe snášena.

K uvedenému vypořádání (lze-li tento text za vypořádání vůbec označit) Odvolatel konstatuje, že uvedené dvě věty pouze sdělují obecně známé skutečnosti a nelze je ani v nejmenším považovat za farmakoekonomickou rozvahu. Druhá z vět navíc nic nemění na faktu, že i přes snahu lékařů, je podíl suicidia, non-adherence, resp. hospitalizací vysoký, jak je zřejmé také mj. z kazuistik sbíraných v reálné klinické praxi. (Kopeček et al. 2021, Čermák 2021).

Vypořádání Ústavu žádným způsobem nereflektuje vysokou míru suicidia, non-adherence a nákladovosti nemocniční péče. Ve 3. FHZ druhé hloubkové revize ex offa tak pokračuje absence jakékoliv farmakoekonomické rozvahy s vyčíslením nákladů za QALY a s navazujícím dopadem do rozpočtu. Pokud „Ústav reálně zohledňuje požadavky na kvalitní a dostupnou hrazenou péči při současném zachování stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění“ a pokud toto tvrzení Ústavu není pouze formální, je podle názoru Odvolatele nezbytné, aby Ústav reálně vyhodnotil požadavky na kvalitní a dostupnou hrazenou péči a její náklady v souladu s vlastní metodikou pro vypracování farmakoekonomického hodnocení a dopadu na rozpočet pro výše a podmínky úhrady, které v předmětné druhé hloubkové revizi ex-offo stanovuje. To se však ani ve 3. FHZ, ani v napadeném rozhodnutí nestalo.

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal na 14 ti řádcích (str. 139) v bodě „13. Obdobná nebo blízká účinnost, bezpečnost a obdobné klinické využití“, do kterého zařadil námitky Odvolatele ze tří bodů, a to z bodu:

- OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ ÚČINNOST (str. 38 – 39),
- OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST
 - o a) posouzení zaměnitelnosti (str. 40 – 41),
 - o b) požadavku na kvalitní a dostupnou hrazenou péči (str. 41 – 43),
- OBDOBNÉ KLINICKÉ VYUŽITÍ (str. 44 – 46).

Ve vypořádání námitky (str. 139) se Ústav zmiňuje, že práce Musco 2020 hodnotí výskyt akatízie obecně při použití BRE, tzn. souhrnně pro pacienty s depresí a schizofrenií.

Odvolatel konstatuje, že Musco 2020 píše o výskytu akatízie u BRE při léčbě deprese, která není registrovanou indikací BRE, a proto není a ani nemůže být v předmětném správním řízení posuzována. Práce Musco et al. 2020 tak, jak ji použil Ústav, je neakceptovatelná z celé řady důvodů, které jsou blíže specifikovány v bodě XIX.

K Ústavem uvedenému textu ve vypořádání, který se týká farmakoekonomického zhodnocení (str. 140) si Odvolatel dovolu připomenout, že předmětné správní řízení je druhá hloubková revize, při které má Ústav komplexně posoudit skutkový stav, a protože je zahájena ex-offo, je v rukách Ústavu nejen její zahájení, ale také celé její vedení. Odvolatel konstatuje, že Ústav žádným způsobem farmakoekonomicky neposoudil nákladovost ve vztahu ke snížené kvalitě života pacientů vyvolané akatízi a nevyhodnotil dopad na rozpočet u této skupiny pacientů.

Na základě výše uvedeného Odvolatel konstatuje, že námitky „OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST“ Ústav vypořádal neodborně a nedostatečně.

Odvolatel konstatuje, že se Ústav v průběhu předmětného správního řízení nevypořádal se skutečností, že jeho závěry o blízké/obdobné bezpečnosti BRE a ARI jsou rozporné s tvrzením

ústavně-znaleckého posudku, odborných společností, expertních posudků. Trvá tak situace, kdy Ústav tvrdí opak než české psychiatrické špičky a není naprosto jasné, na základě jaké odborné erudice Ústav svá tvrzení postavil.

Vyjádření Ústavu, že Odvolatel může požádat o stanovení bonifikace, nebo zvýšenou úhradu považuje Odvolatel za nepřípadné a přinejmenším předčasné, protože Ústav dosud žádným důkazem neprokázal, že léčivá látka brexpiprazol a léčivá látka aripiprazol jsou terapeuticky zaměnitelné.

XXIII. OBDOBNÉ KLINICKÉ VYUŽITÍ

Odvolatel se ve Vyjádření ke 2. FHZ zabýval problematikou „OBDOBNÉ KLINICKÉ VYUŽITÍ“ na stranách 69 až 74.

V předmětném správním řízení byla českými špičkami v oboru psychiatrie předložena odborná stanoviska odborných společností, expertní posudek a posudek znaleckého ústavu.

Odborné společnosti PS, ČNPS byly požádány o odborné stanovisko, prof. Masopust byl požádán o expertní posudek a vedoucí právního odboru Fakultní nemocnice Hradec Králové byla požádána o posudek znaleckého ústavu z oboru psychiatrie.

Všem čtyřem subjektům byla mj. položena otázka: Souhlasíte, na základě Vaší odborné erudice a klinické praxe, s tvrzením, že léčivý přípravek RXULTI s obsahem brexpiprazolu je v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., neboť se jedná o přípravky s obdobným klinickým využitím?

S tímto tvrzením nesouhlasíme, odpověděly všechny čtyři dotazované subjekty ve svém odborném stanovisku (tj. OS PS, OS ČNPS, expertní posudek, ústavní znalecký posudek - více ve Vyjádření ke 2.FHZ, strana 70 až 72).

S tvrzením Ústavu o terapeutické zaměnitelnosti brexpiprazolu a aripiprazolu p.o. z důvodů odlišného klinického využití nesouhlasí

- posudek znaleckého ústavu,
- Psychiatrická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně,
- Česká neuropsychofarmakologická společnost a
- expertní posudek.

Svoji odpověď všichni oslovení následně zdůvodnili, mj. **uvedli skupiny pacientů, kterým bude BRE podáván.** Konkrétně např. posudek znaleckého ústavu uvedl:

Na základě sledovaných účinků a pozorovaných nežádoucích účinků brexpiprazolu a aripiprazolu (Leucht et al. 2017, Huhn et al. 2019, Citrome et al. 2018, Citrome et al. 2017) uzavíráme, že každá z léčivých látek je v reálné klinické praxi určena pro odlišnou skupinu pacientů. V případě léčivé látky brexpiprazol se jedná o skupinu pacientů s diagnózou schizofrenie, kde jsou pacienti úzkostní a/nebo podráždění (brexpiprazol nevykázal aktivizační efekt, a/nebo citliví k akatízi (užívání brexpiprazolu je spojeno s nejnižším rizikem vzniku akatízie), a/nebo vnímaví k nespavosti (brexpiprazol vykazoval nižší míru insomnie než placebo) a/nebo citliví k sedativním účinkům antipsychotik (brexpiprazol vykazoval nejvyšší míru výskytu sedace).

Na druhou stranu, léčivá látka aripiprazol je podávána odlišné skupině pacientů, než tomu je u brexpiprazolu. V návaznosti na skutečnost, že aripiprazol vykazoval vyšší míru aktivace a sedace a vyšší riziko vzniku akatízie než brexpiprazol, je v klinické praxi používán u pacientů, kteří nejsou úzkostní, agitovaní nebo podráždění, nejsou vnímaví k akatízi a nejsou citliví k nespavosti ani k sedaci.

Pacienti, kteří při léčbě aripiprazolem zaznamenali aktivizační nebo sedativní nežádoucí účinky, mají naději, že léčba brexpiprazolem u nich bude nejen dobře účinná, ale také lépe snášitelná. Zlepšená snášitelnost zvýší jejich adherenci k léčbě, což zvýší celkovou efektivitu léčby.

Z deklarovaných klinických účinků a sledovaných nežádoucích účinků léčivé látky brexpiprazol a léčivé látky aripiprazol p. o. plyne odlišné klinické použití těchto dvou léčivých látek u odlišných skupin pacientů v rámci stanovených podmínek úhrady, jak je

13

14

uvedeno výše, a proto nelze hovořit o obdobném klinickém využití těchto dvou léčivých látek v klinické praxi.

Odvolatel opakovaně konstatuje, že s vyjádřením stran klinického využití BRE a ARI se Ústav vypořádal nedostatečně a nesprávně. Ústav se NEVYPOŘÁDAL S ODLIŠNÝMI SKUPINAMI pacientů, které definovaly OS ČNPS, expertní posudek a ústavní znalecký posudek, tedy v rámci stanovených podmínek úhrady podávání BRE pro jednu skupinu pacientů a v rámci stanovených podmínek úhrady podávání ARI pro odlišnou skupinu pacientů.

Je nejasné, na základě jakých odborných dat Ústav dospěl ke svému tvrzení, že brexpiprazol má obdobné klinické využití a je terapeuticky zaměnitelný s aripiprazolem, když nedoložil studie porovnávající brexpiprazol a aripiprazol v referenční indikaci, kterou je udržovací léčba schizofrenie, a současně ignoroval názor předních českých odborníků, kteří na základě své odborné erudice a vlastní zkušenosti s léčbou brexpiprazolem jednohlasně tvrdí, že BRE a ARI mají odlišné klinické využití a nelze je považovat za terapeuticky zaměnitelné.

Odvolatel konstatuje, že Ústav se s námitkou nevypořádal.
V průběhu předmětné druhé hloubkové revize ex offio se Ústav žádným způsobem nezabýval
ODLIŠNÝMI SKUPINAMI PACIENTŮ a navazujícím ODLIŠNÝM KLINICKÝM VYUŽITÍM
brexpiprazolu a aripiprazolu p.o. Takový postup považuje Odvolatel za odborně naprosto
nesprávný. Ústav tak zatížil napadené rozhodnutí zásadní vadou, neboť nejenže nezjistil
skutkový stav, o němž nejsou důvodné pochybnosti, ale dospěl k závěrům, které jsou
v příkrém rozporu s důkazy, uvedenými v podkladech pro vydání napadeného rozhodnutí.

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal na 14 ti řádcích (str. 139) v bodě „13. Obdobná nebo blízká účinnost, bezpečnost a obdobné klinické využití“, do kterého zařadil námitky Odvolatele ze tří bodů, a to z bodu:

- OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ ÚČINNOST (str. 38 – 39),
- OBDOBNÁ NEBO BLÍZKÁ BEZPEČNOST
 - o a) posouzení zaměnitelnosti (str. 40 – 41),
 - o b) požadavku na kvalitní a dostupnou hrazenou péči (str. 41 – 43),
- OBDOBNÉ KLINICKÉ VYUŽITÍ (str. 44 – 46).

Odvolatel konstatuje, že Ústav pouze odkázal na svá předchozí vyjádření. **Trvá tak situace, kdy Ústav žádným způsobem neuvedl, jaká odborná erudice jej vedla k tvrzení, že BRE, ARI a KARI mají obdobné klinické využití, a proto je tvrzení Ústavu nepřezkoumatelné.**

V souvislosti s nepřezkoumatelností tvrzení Ústavu o obdobném klinickém využití BRE a ARI, resp. KARI Odvolatel konstatuje, že veškerý text, který Ústav v odborné části uvedl k posouzení obdobného klinického použití je tento:

Skupina parciálních agonistů dopaminových receptorů vykazuje výbornou snášenlivost, což je dáno především nízkým výskytem extrapyramidových symptomů, sedace, metabolických i sexuálních nežádoucích účinků, hyperprolaktinémie či prodloužení QT intervalu ve srovnání s většinou antagonistů dopaminu (21,25,26,32). Dle tabulek zobrazujících relativní frekvence nejčastějších NÚ antipsychotik, jež jsou uvedeny v českých Doporučených postupech psychiatrické péče (19) zahraničních guideline (28), aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin vykazují obdobnou/blízkou bezpečnost.

S ohledem na výše uvedené považuje Ústav aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin za léčivé látky s obdobnou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým použitím v léčbě schizofrenie.

a v textu uvedené citace představují:

- 21: Kopeček M. Brexpiprazol. 2019 (více bod XIII)
25: meta-analýza Huhn et al. 2019 (více bod XII)
26: Solmi M. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first – and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. 2017 (práce se nezabývá klinickým využitím)
32: meta-analýza Leucht et al. 2019 (více bod XII)
19: Psychiatrická společnost ČLS JEP: Doporučené postupy psychiatrické péče 2020. (více bod V, XIV)
28: The American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. (28) (více bod XVII)

Ústavem odkazované citace (21, 25, 26, 32, 19, 28) **neuvádí žádnou informaci o obdobném klinickém využití**, což je zjevné i ze samotného textu Ústavu, podle kterého se citace vztahují k posouzení bezpečnosti.

Odvolateli zůstalo posouzení obdobné klinické účinnosti skryto a tuto skutečnost odráží také fakt, že slovní spojení „obdobné klinické použití“ Ústav v odborné části napsal pouze v textu, který demonstruje scan uvedený výše. **Na základě uvedeného je Odvolatel přesvědčen, že k posouzení obdobného klinického využití Ústav nepřistoupil a napsal pouze své tvrzení.**

Odvolatel konstatuje, že se Ústav v průběhu předmětného správního řízení nevypořádal se skutečností, že jeho závěry o obdobném klinickém využití BRE a ARI jsou rozporné s tvrzením posudku znaleckého ústavu, odborných společností, expertních posudků. Trvá tak situace, kdy Ústav tvrdí opak než české psychiatrické špičky a není naprosto jasné, na základě jaké odborné erudice Ústav svá tvrzení postavil a jeho tvrzení je nepřezkoumatelné.

Odvolatel konstatuje, že k odlišnému klinickému využití BRE, ARI a KARI, které deklarují Doporučené postupy 2022, se Ústav v odborné části nevyjadřuje a nečiní tak ani v podkladech pro napadené rozhodnutí (více v bodě VI).

Vyjádření Ústavu, že Odvolatel může požádat o stanovení bonifikace, nebo zvýšenou úhradu považuje Odvolatel za předčasné, protože Ústav dosud žádným důkazem neprokázal, že léčivá látka brexpiprazol a léčivá látka aripiprazol jsou terapeuticky zaměnitelné.

XXIV. NEKONZISTENTNÍ PŘÍSTUP

Mezi správními řízeními Ústav posoudil v některých případech jako terapeuticky nezaměnitelné i shodné léčivé látky. Jedná se např. o **správní řízení s depotním injekčním paliperidonem**, které Ústav vedl pod sp. zn. sukls190808/2016 (dále „TREVICTA“ (ROZ TREVICTA) a **správní řízení se sulpiridem**, které Ústav vedl pod sp. zn. SUKLS233167/2015 (dále „sulpirid 50 MG“ (ROZ sulpirid 50 MG) (blíže ve Vyjádření Odvolatele ke 2.FHZ, str. 74). V obou správních řízeních Ústav postupoval konzistentně. Vždy uvedl, že léčivé látky jsou srovnatelně účinné a srovnatelně bezpečné, avšak nepovažuje je za vzájemně terapeuticky zaměnitelné z důvodu odlišného klinického využití. *(v případě léčivé látky paliperidon obsažené v parenterálním depotním jednoměsíčním a tříměsíčním přípravku v nutnosti předléčení a stabilizace pacienta na jednoměsíčním před aplikací tříměsíčního přípravku, resp. podání 3x 50 mg sulpiridu pro gastrointestinální indikaci a 200 mg pro psychiatrickou indikaci)*

Odvolatel považuje postup Ústavu ve správním řízení TREVICTA a sulpirid 50 MG za správný a žádá o konzistentní přístup k BRE.

Odvolatel je přesvědčen, že doložil jednoznačné odborné důkazy, které dokládají klinické využití BRE u odlišné skupiny pacientů, než je klinické využití ARI p. o. tak, jako to bylo doloženo ve výše uvedených správních řízeních. Proto Ústav žádá o konzistentní přístup a posouzení BRE jako terapeuticky nezaměnitelný s ARI. Odvolatel konstatuje, že Ústav žádným způsobem nevysvětlil, proč v případě BRE nezachoval konzistentní přístup se svojí rozhodovací praxí, jak je uvedeno výše. Argumentace Ústavu, že se jedná o skutkově odlišná správní řízení je lichá: v obou případech byla stejná léčivá látka posouzena jako terapeuticky nezaměnitelná pouze z důvodu odlišného klinického využití. V případě sulpiridu k posouzení terapeutické nezaměnitelnosti Ústav přistoupil na základě vyjádření odborných společností. Odvolatel konstatuje, že odborné společnosti u léčivé látky brexpiprazol opakovaně tvrdí, že brexpiprazol má odlišné klinické využití. Odvolateli není znám důvod, proč Ústav v obdobných situacích (odborná společnost v obou případech tvrdí, že je léčivá látka používána u odlišné skupiny pacientů) v jednom případě na vyjádření odborných společností přistoupí (sulpirid) a ve druhé případě nepřistoupí (brexpiprazol).

S uvedenou námitkou se Ústav v průběhu řízení vůbec nevypořádal a ve 3.FHZ a v napadeném rozhodnutí odkázal na svá dřívější vypořádání.

Odvolatel v této souvislosti doplňuje, že na rozdíl od prezentovaných správních řízení TREVICTA a SULPIRID 50 MG, se v odborné části předmětné hloubkové revize ex-offo klinickým využitím BRE, ARI a KARI Ústav vůbec nezabýval (blíže viz bod XXIII). K posouzení

klinického využití v předmětné hloubkové revizi ex-offo tak nedošlo, protože pouhé konstatování „obdobné klinické využití v léčbě schizofrenie“ není možné považovat za odborné posouzení.

Je zcela nejasné a nepřezkoumatelné, proč Ústav nepostupuje konzistentně, a proč v některých řízeních je odlišné využití v běžné klinické praxi důvodem pro závěr o terapeutické nezaměnitelnosti, zatímco v předmětném řízení je odlišné využití v běžné klinické praxi Ústavem ignorováno.

XXV.

VYJÁDRĚNÍ PSYCHIATRICKÉ SPOLEČNOSTI ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JEP (PS) A DOPLNĚK VYJÁDRĚNÍ PS

Odvolatel se zabýval problematikou „Vyjádření PS a doplněk vyjádření PS“ ve Vyjádření ke 2.FHZ na stranách 75, 76.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující:

PS zaslala Ústavu v roce 2021 vyjádření (24. 6.) a jeho doplněk ze 7.7. (do spisu vložen dne 8. 7. pod č. j. sukl196504/2021), ve kterých uvádí:

Dne 24. 6. 2021 obdržel Ústav pod č. j. sukl185463/2021 odborné vyjádření PS, ve kterém PS mj. uvádí:

Odborná společnost konzistentně, a zcela v souladu se svými předchozími vyjádřeními, nesouhlasí s opětovným tvrzením Ústavu, že aripiprazol a brexpiprazol jsou léčivé látky vzájemně zaměnitelné, z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití.

Léčivá látka brexpiprazol má na základě předložených důkazů (zde odkazují na naše předchozí vyjádření) a naší dosavadní klinické zkušenosti v akutní i udržovací léčbě schizofrenie odlišné klinické použití u odlišné skupiny pacientů v porovnání s léčivou látkou aripiprazol.

Dne 8. 7. 2021 obdržel Ústav pod č. j. sukl196504/2021 dodatek PS k vyjádření zaslanému Ústavu dne 24. 6. 2021, ve kterém PS mj. uvádí:

Jak jsme již uvedli v našem předchozím vyjádření, Psychiatrická společnost ČLS JEP konzistentně, a zcela v souladu se svými předchozími vyjádřeními, nesouhlasí s opětovným tvrzením Ústavu, že aripiprazol a brexpiprazol jsou léčivé látky vzájemně zaměnitelné, z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití a současně doplňuje, že nesouhlasí s tvrzením o vzájemné zaměnitelnosti z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití kariprazinu s uvedenými léčivými látkami.

Při vypořádání PS Ústav v závěru svého vypořádání uvádí (3. FHZ, str. 102):

Výše uvedené dle názoru Ústavu jen dále potvrzuje, že ze širšího, obecnějšího pohledu, kterým je třeba nahlížet na naplnění legislativního požadavku na obdobnou nebo blízkou účinnost a bezpečnost a obdobné klinické využití lze ARI, BRE a KAR považovat za léčivé látky vzájemně terapeuticky zaměnitelné.

Je zjevně nesprávné až absurdní, pokud Ústav vypořádá vyjádření PS, které zní „nesouhlasí s tvrzením o vzájemné zaměnitelnosti z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu“ tak, že toto vyjádření údajně dále potvrzuje, že tato léčiva jsou terapeuticky zaměnitelná. Jinými slovy, odborná společnost výslovně trvá na jednoznačné nezaměnitelnosti, a Ústav to interpretuje jako potvrzení svého závěru o zaměnitelnosti.

Ještě absurdnější je toto tvrzení Ústavu ve světle faktu, že Ústav argumentaci PS nevyvrací důkazy, ze kterých by se dala terapeutická zaměnitelnost dovodit (více k důkazům Ústavu v bodech XXVII, XII, XVI).

Při této zjevné dezinterpretaci jasného vyjádření odborné společnosti se Ústav uchyluje k vlastním úvahám, k jakým specifikům a benefitům lékař přihlíží při vysoce individualizované léčbě pacientů. Takové úvahy Ústavu, uváděné ve snaze o vypořádání vyjádření odborné společnosti, tedy lékařů, kteří, na rozdíl od Ústavu, denně pacienty léčí, jsou pouhými ničím nepodloženými spekulacemi. Odvolatel upozorňuje, že o žádné vysoce individualizované péči ani o specifických jednotlivých pacientů odborná společnost nehovoří a taková tvrzení jsou ryze spekulativní. Naopak, Odvolatel konzistentně dokládá, že existují celé **skupiny** pacientů, kterým je určena jako vhodná léčba právě brexpiprazolem a nikoliv aripiprazolem. O takových **skupinách** Odvolatel hovoří opakovaně a opakovaně dokládá jejich odlišné charakteristiky. Stejně tak recentní vyjádření odborných společností, ústavně-znalecký posudek, posudky expertů jednoznačně hovoří o celých **skupinách** pacientů, pro něž je výhodná léčba brexpiprazolem. Bezdůvodné úvahy Ústavu o vysoce individualizované péči jsou zde zcela zavádějící. Proto zde Odvolatel jednoznačně deklaruje, že v předmětné druhé hloubkové revizi ex offio nemá žádný zájem na posuzování léčby u jednotlivých pacientů, ale naopak **žádá Ústav o posouzení skutečnosti, že existují celé skupiny pacientů, pro něž je výhodná léčba právě brexpiprazolem, a tedy že brexpiprazol má odlišné klinické využití oproti aripiprazolu a kariprazinu.**

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal následujícím textem (str. 140):

Ústav zde odkazuje na své vypořádání námitek účastníka Otsuka ze dne 10. 9. 2021 a svou argumentaci k bodu „7.Klinická studie Citrome 2016 (23)“ tohoto podání.

Odvolatel konstatuje, že Ústav jeho námitku prakticky nevypořádal, protože ani tentokrát Ústav neuvedl důkazy o terapeutické zaměnitelnosti a zjevně dezinterpretuje jasné vyjádření odborné společnosti.

Ústav neposoudil fakt, že existují celé **skupiny** pacientů, pro něž je výhodná léčba právě brexpiprazolem, a tedy že brexpiprazol má **odlišné klinické využití** oproti aripiprazolu a kariprazinu, jak jasně vyplývá z vyjádření PS. (blíže se odlišnému klinickému využití věnuje bod XXIII)

Na základě výše uvedeného považuje Odvolatel to, jak Ústav vypořádal vyjádření PS, za neobjektivní, zavádějící a odborně nesprávné.

XXVI.

Článek Masopust 2021 (citace Ústavu 56)

Odvolatel se zabýval problematikou „Článek Masopust 2021 (citace Ústavu 56)“ ve Vyjádření ke 2.FHZ na stranách 76 až 78.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující:

V argumentaci Ústavu ve 2.FHZ a 3. FHZ je možné opakovaně narazit na text, který odkazuje na citaci pod číslem 56. Jedná se o referenci: Masopust J., Mohr P., Kopeček M. Parciální dopaminoví agonisté: stejní nebo odlišní? Psychiatrie 1/2021, str. 38-49.

Odvolatel shledává zásadní rozpor mezi argumenty Ústavu (namátkou text ve 3.FHZ, str. 50, resp. napadené Rozhodnutí str. 65), které na základě práce Masopust et al. 2021 říkají:

Ústav posoudil léčivé přípravky s obsahem aripiprazolu a brexpiprazolu jako přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností nebo bezpečností a obdobným klinickým využitím, přičemž je toho názoru, že nové důkazy tyto závěry jen dále potvrzují. (28,31 56)

a závěrem autorů práce Masopust et al. 2021, který říká:

Aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin jsou tři různá antipsychotika, která mezi sebou nejsou zaměnitelná.

Tento zjevný rozpor Ústav vypořádal tvrzením (str. 118 napadeného Rozhodnutí):

K rozporu mezi argumenty Ústavu a závěrem článku Ústav opětovně uvádí, že toto konstatování samo o sobě nezamezuje posouzení předmětných léčivých přípravků jako vzájemně terapeuticky zaměnitelných.

Odvolatel znovu zdůrazňuje, že **Ústav používá pro podporu své argumentace o obdobnosti článků, který jednoznačně tvrdí opak.** Tento zjevný rozpor Ústav přitom nijak nevysvětlil. Navíc, i přes výhradu Odvolatele, ponechal bez dalšího citaci 56 u textu, ve kterém Ústav obhájí svoje tvrzení o obdobnosti léčivých látek, přestože je zjevné, že citace 56 uvádí pravý opak. **Použití citace 56 v této souvislosti je dezinformací a proti takovému způsobu práce s odbornými důkazy se Odvolatel ostře ohrazuje.**

Vypořádání Ústavu je odborně nesprávné, protože citaci 56, která říká, že jsou látky nezaměnitelné, rozhodně není možné brát jako důkaz pro závěr, že jsou látky zaměnitelné. Na základě výše uvedeného Odvolatel konstatuje, že Ústav pracuje s odbornými zdroji nesprávně, a to jak při jejich citaci, tak při práci s odborným textem.

Uvedenou odbornou nesprávnost postupu Ústavu dokládá také citace vyjádření PS z 23. 4. 2020, přestože má Ústav k dispozici vyjádření PS z roku 2021, z neznámých důvodů argumentuje ve svých vypořádáních staršími názory PS.

Při vypořádání obdobné námitky Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 (napadené rozhodnutí, str. 140) se Ústav ke svému odborně nesprávnému přístupu k článku Masopust 2021 vůbec nevyjádřil. Při vypořádání námitky, která se týká článku Masopust 2021 (6) se Ústav omezil na vysvětlení svého přístupu k vyjádření PS. Z vysvětlení Ústavu je zjevné, že Ústav se domnívá, že PS a Ústav nahlíží odlišně na slovní spojení „vzájemná terapeutická zaměnitelnost“.

Není vůbec zřejmé, proč si Ústav myslí, že renomovaní vysokoškolsky vzdělaní špičkoví odborníci v oboru psychiatrie v roce 2021 nechápali, co znamená v systému české cenotvorby slovní spojení „vzájemná terapeutická zaměnitelnost“, resp. „terapeutická zaměnitelnost“, popř. „vzájemná zaměnitelnost z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického využití“ (dále „slovní spojení“), a přesto slovní spojení opakovaně používali. Ústav si je jistě vědom faktu, že odborníci se kontinuálně vzdělávají a své znalosti si doplňují. O špičkových odbornících z oboru psychiatrie, kteří se k terapeutické nezaměnitelnosti BRE a ARI, resp. KARI vyjadřovali ať za odborné psychiatrické společnosti, nebo jako soudní znalci, popř. jako experti, to platí dvojnásob. Tito odborníci jsou špičky ve svém oboru, ve svém vzdělání dosáhli akademických titulů profesor, nebo docent a Odvolatel si ani vzdáleně neumí představit, že používají na poli české cenotvorby slovní spojení, aniž by věděli, co je obsahem tohoto slovního spojení. Domněnky, pocity a vlastní úvahy Ústavu o odlišném nahlížení

konkrétních renomovaných špičkových odborníků a Ústavu na význam slovního spojení v prostředí české cenotvorby, pokud je Ústav myslí vážně, jsou dehonestací těchto konkrétních osob a špiček v oboru psychiatrie.

Odvolatel konstatuje, že pokud v souvislosti s cenotvorbou **čeští špičkoví odborníci s hlubokými odbornými znalostmi a rozsáhlou klinickou praxí opakovaně konsistentně a všichni stejně tvrdí, že BRE a ARI, resp. KARI nejsou vzájemně terapeuticky zaměnitelné**, je na místě taková tvrzení buď akceptovat, nebo doložit opačná tvrzení vyšší síly. Ústav v předmětném správním řízení, jak Odvolatel opakovaně uvádí, zvolil cestu opačnou: stanoviska odborníků odmítá, pro svá tvrzení nepředkládá důkazy vyšší síly, některé zdroje interpretuje neodborně a chybně, mnohdy přímo proti jejich skutečnému významu, jiné ze spisu bez vysvětlení odstraňuje a další sice zaznamená, ale vůbec s nimi nepracuje.

Nelze akceptovat rozhodnutí, v němž správní orgán bez důkazů tvrdí, že konkrétní renomovaní špičkoví odborníci opakovaně používají slovní spojení (a to nejen ve svých vyjádřeních, ale také v doporučených postupech a publikovaných článcích), kterým vlastně nerozumí.

XXVII.

CITACE 64: EXPERTNÍ POSUDEK PROF. MOHRA A EXPERTNÍ POSUDEK PROF. MASOPUSTA

Ve 2. FHZ a ve 3. FHZ Ústav uvádí jako citaci pod číslem 64 dva expertní posudky, a to expertní posudek prof. Mohra a expertní posudek prof. Masopusta, které byly založeny do spisu dne 25. 6. 2021 pod č. j. sukl186056/2021

Na expertní posudek prof. Mohra se Ústav slovně odvolává na str. 94 (2. FHZ), resp. str. 93 (3. FHZ), popř. str. 100 (napadené Rozhodnutí):

Sám prof. Mohr ve svém vyjádření (založeno do spisu dne 25. 6. 2021 pod č. j. sukl186056/2021) uvedl, že v terapii akutní léčby schizofrenie jsou tyto 3 léčivé látky srovnatelně účinné a i co se týče prevence relapsu onemocnění, tedy cíle udržovací terapie, je jejich účinnost obdobná.

a na str. 107 (2. FHZ), resp. str. 128 (3. FHZ), popř. str. 154 (napadené Rozhodnutí) v odborné části posuzující zaměnitelnost BRE, ARI a KARI.

Také dle aktuálního expertního posudku prof. Mohra (64) vykazují všichni zástupci parciálních agonistů D receptorů srovnatelnou akutní antipsychotickou účinnost a obdobnou účinnost v prevenci relapsu schizofrenie (exacerbace pozitivních symptomů).

Odvolatel je nucen konstatovat, že obdobně jako v dříve uvedeném bodě XXV, také v tomto případě Ústav postupuje odborně nesprávně. **Ústav cituje dva řádky z tabulky (str. 5) expertního posudku prof. Mohra, avšak zcela pomíjí souhrnné hodnocení (str. 10/11) v závěru expertního posudku, ve kterém je uvedeno:**

4. Souhrn

Na základě kritického rozboru výše uvedených důkazů, zhodnocení síly evidence a analýzy veřejně dostupných dat z kontrolovaných studií a metaanalýz, lze konstatovat:

3. Kariprazin patří do skupiny moderních antipsychotik druhé generace, do podskupiny parciálních dopaminových agonistů (DRPA), spolu s aripiprazolem a brexpiprazolem. Jejich mechanismus účinku je odlišný od většiny ostatních antipsychotik, jsou obecně považována za farmaka dobře tolerovaná, s minimem metabolických a endokrinních

nežádoucích účinků, s aktivizujícím potenciálem (nejsou sedativní). Přes sdílený základní mechanismus účinku mají odlišnou farmakokinetiku a farmakodynamiku a na základě výsledků kontrolovaných studií i klinické praxe se potvrzuje, že mají rozdílnou účinnost v léčbě psychotických, afektivních a dalších duševních poruch, mají rozdílnou snášenlivost a liší se i v ovlivnění různých domén symptomů. Antipsychotika ze skupiny DRPA tudíž nejsou vzájemně zaměnitelná a nejsou srovnatelně účinná

Tvrzení Ústavu je tak, obdobně jako v předchozích bodech XXV, XXVI v přímém rozporu se závěrem, který učinil autor, v tomto případě prof. Mohr, v expertním posudku.

V této souvislosti Odvolatel doplňuje, že na druhý expertní posudek pod shodnou citací 64 se Ústav slovně tak, jak to činí u expertního posudku prof. Mohra, **vůbec neodvolává**. Tento expertní posudek ve svém závěru uvádí:

Na základě výše doloženého konstatuji, že

-není možné považovat léčivé přípravky s obsahem aripiprazolu, brexpiprazolu a kariprazinu za vzájemně terapeuticky zaměnitelné, protože se nejedná o přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím

kariprazin s prokázanou účinností na převažující (predominantní) negativní příznaky schizofrenie nelze v této indikaci nahradit jiným parciálním dopaminovým agonistou.

Podle Odvolatele vypořádání Ústavu nevysvětluje, proč Ústav i přes výhradu Odvolatele také ve 3. FHZ a v napadeném Rozhodnutí nadále uvádí, že zmiňované 3 léčivé látky jsou srovnatelně účinné s odkazem na citaci 64 (prof. Mohr), přestože tato citace jednoznačně uvádí, že tyto léčivé látky nejsou srovnatelně účinné.

Použití citace 64 (prof. Mohr) v této souvislosti je dezinformací a proti takovému způsobu práce s odbornými důkazy se Odvolatel ostře ohrazuje.

Druhá citace od prof. Masopusta, které i přes námitku Odvolatele ve Vyjádření ke 2.FHZ Ústav ponechal duplicitně číselné označení 64 (přestože došlo k nahodilému přečíslování některých citací ve 3.FHZ oproti 2.FHZ) **jednoznačně deklaruje nezaměnitelnost těchto 3 léčivých látek** (jak uvádí scan výše).

Ponechání dvou posudků, a to expertního posudku prof. Mohra a expertního posudku prof. Masopusta, v jedné referenci s číslem 64 (přestože byly referenční zdroje ve 3. FHZ oproti 2.FHZ různě měněny a na duplicitu byl Ústav Odvolatelem upozorněn), považuje Odvolatel za více než nestandardní a v souvislosti s využitím těchto posudků jako důkazů pro opačné tvrzení Ústavu za odborně nesprávné.

Uvedené skutečnosti jsou o to závažnější, že Ústav sám si je vědom toho, že prof. Mohr a prof. Masopust uvádějí, že ARI, BRE a KARI mají rozdílnou účinnost a bezpečnost (3.FHZ, strana 115):

K tomu Ústav uvádí, že souhrnné zhodnocení prof. Mohra a prof. Masopusta uvádí, že ARI, BRE a KAR mají rozdílnou účinnost a bezpečnost.

Na základě výše uvedeného je Odvolatel nucen konstatovat, že Ústav nadále pracuje s odbornými zdroji nesprávně, a to jak při jejich citaci, tak při práci s odborným textem. Zároveň konstatuje, že posouzení Ústavu je nepřezkoumatelné až zmatečné, protože uvádí protichůdné informace.

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal:

- v části týkající se nesprávného postupu Ústavu už v samotném referencování obou expertních posudků, Ústav na str. 141 textem:

oba posudky byly předloženy účastníkem Gedeon Richter v též den v rámci jednoho podání a založeny do spisu pod stejnou sp. zn. a č. j. Z těchto důvodů Ústav nepovažoval za nezbytné uvést oba expertní posudky v souhrnu podkladů jako dvě odlišné reference se samostatným číslováním.

Odvolatel konstatuje, že skutečnost, že expertní posudky přišly do spisu v jeden den a mají stejné číslo jednací, nemůže tento nesprávný postup referencování zhojit, protože např. Ústav standardně vkládá do spisu své důkazy, které obsahují samostatně referencované citace, pod jedním číslem jednacím (např. v předmětné druhé hloubkové revizi ex-offo byly dne 28. 2. 2022 (týž den) vloženy pod názvem „Důkazy opatřené SÚKL III (v rámci jednoho podání), č.j. sukl43764/2022 (pod stejnou sp.zn. a č. j.) více než dva pdf soubory, které jsou v souhrnu podkladů uvedeny jako odlišné reference se samostatným číslováním.). Navíc, přestože přišly posudky souhrnně a jsou referencovány pod jedním číslem, v odborné části Ústav cituje a odkazuje se pouze na jeden z nich, a to na „expertní posudek prof. Mohra (64)“, což vyvolává dojem, že citace 64 je pouze expertní posudek prof. Mohra.

Uvedený způsob referencování činí předmětné správní řízení nepřehledné a zmatené.

- v části týkající se expertních posudků prof. Mohra a prof. Masopusta, jakož i vzájemné terapeutické zaměnitelnosti KARI s ARI a BRE, Ústav odkazuje na své vypořádání námítky účastníka Gedeon Richter.

Odvolatel konstatuje, že nedohledal ve vypořádání námítky účastníka Gedeon Richter vysvětlení Ústavu, proč Ústav i přes výhradu Odvolatele také ve 3. FHZ, resp. v napadeném Rozhodnutí, nadále píše, že 3 léčivé látky jsou srovnatelně účinné s odkazem na citaci 64 (prof. Mohr) přestože tato citace jednoznačně uvádí, že léčivé látky nejsou srovnatelně účinné.

Na základě výše uvedeného je zřejmé, že Ústav nadále pracuje s odbornými zdroji nesprávně, a to jak při jejich citaci, tak při práci s odborným textem. Zároveň konstatuje, že posouzení Ústavu je nepřezkoumatelné až zmatečné, protože uvádí protichůdné informace.

XXVIII.

ZVÝŠENÁ ÚHRADA PRO LÉČIVOU LÁTKU KARIPRAZIN A JEJÍ PODMÍNKY ÚHRADY

Odvolatel se zabýval problematikou „zvýšené úhrady“ ve Vyjádření ke 2.FHZ na stranách 79 až 80.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující:

Ve 2.FHZ Ústav sám stanovil léčivé látky kariprazin zvýšenou úhradu a její podmínky úhrady. **Při stanovení zvýšené úhrady pro léčivou látku kariprazin Ústav žádným způsobem neposuzoval léčivou látku brexpiprazol.**

Ve vypořádání námitky Odvolatele Ústav mj. uvedl:

K tomu Ústav uvádí, že stanovení zvýšené úhrady je možné u přesně definované populace, pro kterou nelze použít referenční přípravek. Referenčním přípravkem je v probíhající správě řízení léčivý přípravek s obsahem ARI, proto Ústav posuzoval ve vztahu k indikačnímu omezení navrhované zvýšené úhrady rozdíly oproti léčivé látce ARI.

Předmětné správní řízení je druhá hloubková revize ex-offo, při které musí být hodnocení Ústavu komplexní pro všechny léčivé látky, které jsou posuzovány.

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal mj. následujícím textem

koncept zvýšené úhrady umožňuje ošetřit právě takové situace, kdy léčivé přípravky zařazené do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků vykazují odlišnosti vedoucí k použití také u populace, pro kterou nelze použít referenční přípravek. Jelikož však nebyly splněny podmínky dané zákonem o veřejném zdravotním pojištění, Ústav jednu zvýšenou úhradu léčivým přípravkům s obsahem brexpiprazolu nestanovil. Pro úplnost Ústav doplňuje, že pro léčivé přípravky RXULTI s obsahem léčivé látky brexpiprazol nebyly v průběhu celého předmětného správního řízení předloženy žádné odborné podklady k prokázání účinnosti u pacientů se schizofrenií s predominantními negativními symptomy (ani farmakoekonomické analýzy), proto Ústav neposuzoval stanovení zvýšené úhrady pro přípravky RXULTI s obsahem brexpiprazolu.

Vypořádání Ústavu nelze přisvědčit, protože Ústav stanovil zvýšenou úhradu pro KARI nečekaně ve 2. FHZ sám. Žádný z účastníků řízení o zvýšenou úhradu nežádal, ani nedodal farmakoekonomické hodnocení a dopad na rozpočet. Ústav sám posuzoval negativní symptomy a jejich ovlivnění pomocí KARI, avšak k hodnocení a posouzení toho, jak negativní symptomy ovlivňuje BRE vůbec nepřistoupil a ani si nevyžádal součinnost účastníků řízení, ani nepožádal odbornou společnost o poskytnutí informací.

Tím, že se Ústav při stanovení zvýšené úhrady pro léčivou látku kariprazin nezabýval stanovením zvýšené úhrady rovněž pro brexpiprazol ve stejné indikaci, v jaké sám navrhl stanovit zvýšenou úhradu pro kariprazin, paradoxně nepřímo sám dokládá, že nelze považovat léčivou látku brexpiprazol za terapeuticky zaměnitelnou s léčivou látkou aripiprazol a kariprazin.

Nad rámec uvedeného Odvolatel doplňuje, že přestože je předmětné správní řízení druhá hloubková revize ex-offo a hodnocení Ústavu má být komplexní, léčivé látky KARI je stanovena výše základní úhrady (str. 166) pouze pro sílu 4,5 mg (ODTD), přestože jsou na trhu léčivé přípravky také o síle 1,5 mg, 3 mg a 6 mg. Podmínky úhrady pro KARI Ústav vůbec neřeší a v kapitole věnované podmínkám úhrady se Ústav o KARI ani nezmiňuje (str. 161 - 165 napadeného Rozhodnutí).

XXIX.

ROZDÍLNÝ POSTUP ÚSTAVU PŘI ZPRACOVÁNÍ A HODNOCENÍ DŮKAZŮ

Odvolatel se zabýval problematikou „ROZDÍLNÉHO POSTUPU ÚSTAVU PŘI ZPRACOVÁNÍ DŮKAZŮ“ ve Vyjádření ke 2.FHZ na straně 80, 81.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující:

Ústav ve 2.FHZ stanovoval pro léčivou látku kariprazin zvýšenou úhradu a v odůvodnění indikačního omezení mj. píše „...s odkazem na předložené expertní posudky (64)... Pod uvedenou citací 64 Ústav referencuje expertní posudek prof. Mohra a prof. Masopusta. V obou těchto posudcích je v závěru řečeno, že ARI, BRE a KARI nejsou vzájemně zaměnitelné, a že účinnost KARI u negativních příznaků je v současné době považována za nenahraditelnou.

Je nepřezkoumatelné, z jakých důvodů Ústav předmětné expertní posudky, resp. expertní posudek prof. Mohra na jedné straně (jakožto důkaz o terapeutické nezaměnitelnosti BRE, ARI a KARI) ignoroval, resp. zcela dezinterpretoval (např. 3.FHZ strana 128), a na druhé straně naopak jako důkaz pro stanovení zvýšené úhrady samotného KARI plně akceptoval. Takový postup je nepřezkoumatelný, vnitřně rozporuplný a naprosto nepředvídatelný. Odvolatel důrazně protestuje proti takto rozporuplnému a nekonzistentnímu postupu.

Svůj rozdílný přístup, kdy ze dvou bodů jeden beze zbytku akceptuje a druhý (který hovoří o rozdílnosti, chybně interpretuje - viz expertní posudek prof. Mohra), nebo kdy ze dvou na sebe navazujících a spolu bezprostředně souvisejících vět první naprosto ignoruje a druhou zcela akceptuje, Ústav nijak nevysvětlil.

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal odkazem na svá předchozí vypořádání.

Odvolatel konstatuje, že Ústav neosvětlil svůj rozdílný postup při zpracování důkazů a námitku tak nevypořádal.

Napadené rozhodnutí je proto nejen nepřezkoumatelné pro nedostatek důvodů, ale rovněž porušuje základní zásady správního řízení, když správní orgán nepostupoval tak, aby při posuzování skutkově podobných případů nedocházelo k nedůvodným rozdílům.

XXX.

ZVÝŠENÁ ÚHRADA BREXPIPAZOLU

V kontextu doložených odborných důkazů (např. Citrome et al 2018, Kopeček 2019, Masopust et al. 2021), v návaznosti na odlišné klinické postavení brexpiprazolu uvedené v:

- stanoviscích odborných společností (OS PS, OS ČNPS),
- expertním posudku,
- ústavním znaleckém posudku,
- vyjádření PS k FHZ ze dne 24. 6. 2021,
- dodatku k vyjádření PS k FHZ ze dne 24. 6. 2021,
- Doporučených postupech 2022,
- The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (76),

je zřejmé, že léčivá látka brexpiprazol a aripiprazol p.o., resp. brexpiprazol a aripiprazol p.o. a kariprazin **jsou v zásadě terapeuticky nezaměnitelné.**

Přesto Odvolatel dodává, že i kdyby vyšly najevo nové důkazy, na základě kterých by bylo možno v této druhé hloubkové revizi vedené ex-offo posoudit tyto látky jako v zásadě terapeuticky

zaměnitelné, bylo by nezbytné léčivému přípravku s obsahem léčivé látky brexpiprazol stanovit jednu další zvýšenou úhradu, která odráží odlišné postavení brexpiprazolu, a to pro tuto skupinu pacientů: P: Brexpiprazol je hrazen k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u dospělých pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI větší nebo rovno 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie a/nebo pokud byl pacient při předchozí antipsychotické léčbě úzkostný a/nebo podrážděný a/nebo citlivý k akatízi a/nebo vnímavý k nespavosti a/nebo citlivý k sedativním účinkům antipsychotik.

Obdobnou námitku Odvolatele ze dne 15. 3. 2022 Ústav vypořádal odkazem na svá předchozí vypořádání.

Odvolatel konstatuje, že Ústav se k námitce vlastně nevyjádřil.

XXXI.

JEDNOTLIVÉ DŮKAZY A JEJICH DŮKAZNÍ SÍLA, NESPRÁVNÉ HODNOCENÍ DŮKAZŮ ÚSTAVEM

Do spisu předmětné druhé hloubkové revize ex-offo byly vloženy:

Dne 7. 7. 2021 **DODATEK K VYJÁDŘENÍ PSYCHIATRICKÉ SPOLEČNOSTI** k Finální hodnotící zprávě

Dne 25. 6. 2021 **EXPERTNÍ POSUDEK PROF. MASOPUSTA**

Dne 25. 6. 2021 **EXPERTNÍ POSUDEK PROF. MOHRA**

Dne 24. 6. 2021 **VYJÁDŘENÍ PSYCHIATRICKÉ SPOLEČNOSTI** k Finální hodnotící zprávě

Dne 19. 4. 2021 **ÚSTAVNÍ ZNALECKÝ POSUDEK**

Dne 21. 12. 2020 **EXPERTNÍ POSUDEK** prof. MUDr. J. Masopusta Ph.D.

Dne 16. 12. 2020 **ODBORNÉ STANOVISKO České neuropsychofarmakologické společnosti** vložené (OS ČNPS)

Dne 11. 12. 2020: **ODBORNÉ STANOVISKO České psychiatrické společnosti** Jana Evangelisty (OS PS)

Tyto písemnosti českých špiček v oboru psychiatrie, **včetně ústavně znaleckého posudku, jednoznačně uvádí, že léčivé látky aripiprazol, brexpiprazol, resp. aripiprazol, brexpiprazol a kariprazin není možné považovat za terapeuticky zaměnitelné, protože mají rozdílnou účinnost, bezpečnost** (o klinickém využití některé z nich nepíší), **resp. protože mají rozdílnou účinnost, bezpečnost a klinické využití (viz např. bod XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVII).**

Dne 25. 3. 2022 byl Ústav upozorněn na **AKTUALIZOVANÉ české Doporučené postupy psychiatrické péče 2022**

České Doporučené postupy 2022 deklarují, že DRPA jsou terapeuticky nezaměnitelní a mají odlišné klinické využití.

Ústav Doporučené postupy neuvedl v souhrnu podkladů, ani odborně nevyhodnotil (více bod VI, XV).

Na druhou stranu Ústav při hodnocení terapeutické zaměnitelnosti cituje např.:

- křížkové tabulky (19, 28) sloužící **pouze k základní orientaci**, a které nelze použít jako odborný základ pro vzájemné porovnání (viz bod XIV, XVII),
- práci Kopeček 2019 (21), která uvádí **odlišnou bezpečností brexpiprazolu a aripiprazolu, kdy Ústav v žádném správním řízení nevysvětlil rozpor** mezi svým tvrzením (srovnatelná bezpečnost BRE a ARI) a rozdílnou bezpečností BRE a ARI v práci Kopeček 2019 (více v bodě XIII)

- práci Huhn et al. 2019 (25), meta-analýzu zahrnující 27 klinických studií s ARI a pouze 6 studií s BRE (včetně jedné probíhající pouze u japonského etnika), která **neuvádí terapeutickou zaměnitelnost** (více v bodě XII)
- práci Solmi (26), která **uvádí, že je limitována omezeností dat o BRE, KARI**, protože pro BRE a KARI chybí dlouhodobější údaje,
- práce Leucht et al. 2017 (32), meta-analýzu zahrnující 9 klinických studií s ARI a pouze 3 studie s BRE, **kteřa neuvádí terapeutickou zaměnitelnost** (více v bodě XII)
- expertní posudek prof. Mohra (64), který **uvádí, že kariprazin, aripiprazol a brexpiprazol mají rozdílnou účinnost a snášenlivost** (více bod XXVII),
- práci Kishi et al. 2020, která **ukázala, že BRE může mít s větší pravděpodobností nižší incidenci jednotlivých nežádoucích příhod než ARI a uvádí, že je zapotřebí dlouhodobá studie, která by zkoumala rozdíly ve výsledcích z hlediska účinnosti, snášenlivosti a bezpečnosti v udržovací fázi mezi ARI a BRE.** (více v bodě XII).

V odborném textu Ústav necituje

- křížkové tabulky uvedené v recentních doporučených postupech The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (76) (viz bod XVI),
- křížkové tabulky uvedené v aktuálně platných Doporučených postupech 2022 (viz bod XV),
- **aktuálně platné Doporučené postupy 2022** (viz body VI, XV).

Nově do 3. FHZ Ústav vložil:

- práci Musco et al. (75), která pro BRE uvádí výskyt **akatie při léčbě deprese (neregistrovaná indikace BRE)** (více bod XIX),
- The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry (76), které **uvádí rozdílné použití BRE oproti ARI, KARI** (více bod XVI, XX) a v křížkové tabulce **odlišný výskyt akatie u BRE oproti ARI, KARI** (více bod XVI)

V odborném textu Ústav necituje práce, které dříve citoval:

- práci Citrome et al. 2016, která **byla stěžejní při posouzení terapeutické zaměnitelnosti BRE a ARI v ISŘ RXULTI** (více bod XI),
- práci Citrome et al. 2018, která uvádí **rozdílnou bezpečnost BRE a ARI, přičemž Ústav v žádném správním řízení nevysvětlil rozpor mezi svým tvrzením (srovnatelná bezpečnost BRE a ARI) a autory deklarovanou rozdílnou bezpečností BRE a ARI** v Citrome et al. 2018 (více bod XVIII).

Na základě výše uvedeného je Odvolatel přesvědčen, že Ústav nejenže nepostavil najisto své tvrzení o terapeutické zaměnitelnosti BRE, ARI a KARI, ale toto tvrzení je navíc v přímém rozporu s celou řadou důkazů uvedených ve spisovém materiálu.

Jak je přehledně uvedeno výše, odborné společnosti opakovaně se závěry Ústavu o terapeutické zaměnitelnosti vyslovily nesouhlas. Ústav navíc řadu důkazů jednoznačně a hrubým způsobem dezinterpretuje, nebo je ignoruje. Vadami trpí i práce Ústavu s odkazovanými citacemi, které uvádí odlišnosti, resp. upozorňují na nedostatek údajů pro hodnocení, a toto Ústav vůbec nereflektuje.

XXXII.
NOVÉ DŮKAZY
Kopeček et al. 2021
Čermák 2021

Léčivá látka brexpiprazol je od října 2020 k dispozici českým lékařům a jejich pacientům. V klinické praxi proto něco přes rok přibývá pacientů, kteří jsou brexpiprazolem léčeni. Objevují se tak první

zprávy, v nichž autoři sdílejí své zkušenosti s klinickým využitím brexpiprazolu v léčbě schizofrenie. Jakkoli jde zatím o zkušenosti s léčbou v délce kolem jednoho roku, potvrzují již nyní odlišnou účinnost a bezpečnost brexpiprazolu a jeho klinické využití u odlišných skupin pacientů oproti jiným antipsychotikům, tedy i oproti aripiprazolu a kariprazinu.

Odvolatel předložil ve Vyjádření ke 3.FHZ (detailně na straně 53 až 56) nové důkazy (Kopeček et al. 2021, Čermák 2021, které demonstrují, že běžná klinická praxe přesvědčivě potvrzuje terapeutickou nezaměnitelnost léčivé látky BRE s ARI.

Odvolatel zde odkazuje na svoji podrobnou argumentaci v tomto vyjádření a souhrnně zde uvádí následující:

Práce Kopeček et al 2021 prezentuje 7 kazuistik z české klinické praxe, které ukazují pacienty, kteří byli **z různých antipsychotik, včetně aripiprazolu, resp. kariprazinu, převedeni na brexpiprazol**. Po převedení na brexpiprazol bylo dosaženo remise, vymizela akatázie a pacienti se opět zapojili do života. **Účinek BRE, který byl u pacientů pozorován, vedl autory článku k závěru, že BRE není zaměnitelný s jinými antipsychotiky.** Reálná klinická praxe **přesvědčivě potvrzuje terapeutickou nezaměnitelnost léčivé látky BRE s ARI a terapeutickou nezaměnitelnost léčivé látky BRE s KARI.**

Práce Čermák 2021 **dokládá, že běžná klinická praxe přesvědčivě potvrzuje terapeutickou nezaměnitelnost léčivé látky BRE s ARI.**

V reakci na tyto nové důkazy dokládající odlišnou účinnost, odlišnou bezpečnost a odlišné klinické využití BRE oproti ARI, KARI, který je oproti ARI a KARI v reálné praxi podáván u odlišných skupin pacientů Ústav v první části svého vypořádání uvedl jiné kazuistiky, a to:

- 1) práci Racková 2016.
Odvolatel k práci Racková 2016 uvádí, že byla napsána před registrací BRE a KARI, proto ji není možné považovat za důkaz hodnotící terapeutickou zaměnitelnost BRE a ARI a KARI.
- 2) kazuistická sdělení z reálné klinické praxe
Odvolatel ke kazuistickým sdělením uvádí, že zazněla na podzim 2020. Protože BRE vstoupil reálně na český trh 13.10. 2020, nelze ze sdělení dovodit terapeutickou zaměnitelnost BRE oproti ARI, KARI
- 3) kazuistiku o použití kariprazinu
Uvedená kazuistika demonstruje použití KARI v roce 2019.
Odvolatel ke kazuistice uvádí, že BRE vstoupil reálně na český trh 13. 10. 2020, proto nelze z kazuistiky dovodit terapeutickou zaměnitelnost BRE oproti ARI, KARI

Je zcela nejasné, proč Ústav tyto nové důkazy (ale staršího data) předložil jako protiargument Odvolatelem předložených nových důkazů (recentních), které dokládají, **že běžná klinická praxe přesvědčivě potvrzuje terapeutickou nezaměnitelnost léčivé látky BRE s ARI, resp. s KARI.** Kazuistiky Ústavu zároveň (vzhledem k datu svého publikování) nemohly hodnotit terapeutickou zaměnitelnost BRE a ARI a KARI, jak to mohli udělat autoři kazuistik, které jako nové důkazy předložil Odvolatel.

Odvolatel konstatuje, že autoři kazuistik stejně jako Odvolatel hovoří o skupinách pacientů vhodných pro léčbu ARI, resp. KARI („*Přednášející se ... zabývali rovněž zajímavými klinickými případy nasazení tohoto léčiva u různých skupin pacientů.*“, resp. „*Na základě následujících 3 kazuistik pacientů se schizofrenií bychom chtěli ukázat, co lze od aripiprazolu očekávat a pro jaký typ pacientů může být vhodnou léčebnou volbou.*“) Autoři kazuistik se, stejně jako Odvolatel a na rozdíl od Ústavu, nezmiňují o vysoce individualizované medicíně, ale naopak hovoří o celých skupinách pacientů vhodných pro nasazení léčiva.

Odvolatel konstatuje, že autoři Ústavem představených kazuistik potvrzují názor Odvolatele, že v reálné klinické praxi jsou při léčbě schizofrenie léčiva nasazována skupinám pacientů, pro které je určitá léčba vhodná. K vlastním úvahám Ústavu ve spojitosti s léčbou se Odvolatel vyjadřuje v bodech XXV, XXVI.

Ústav kazuistiky, na které se odkazuje, referencuje pouze na str. 143, v souvislosti se svým vypořádáním, následovně:

Racková S.: Aripiprazol v léčbě schizofrenie – jeho využití v klinické praxi, Psychiatr. praxi 2016; 17(2): 65–68; Využití kariprazinu v reálné klinické praxi – poznatky a kazuistiky z virtuálního sympozia, dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/schizofrenie/detail/vyuziti-kariprazinu-v-realne-klinicke-praxi-poznatky-a-kazuistiky-z-virtualniho-sympozia-125085>; Kariprazin v léčbě přetrvávajících příznaků schizofrenie – kazuistika, dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/schizofrenie/detail/kariprazin-v-lecbe-pretrvavajicich-priznaku-schizofrenie-kazuistika-128511>).

Odvolatel konstatuje, že uvedený způsob referencování je chybný.

Ústav ve druhé části svého vypořádání poukazuje na situaci v referenční skupině č. 28/1 (hypolipidemika, statiny, p. o.). Odvolateli není jasné, co mají léčiva zařazená do referenční skupiny společného s léčivou látkou brexpiprazol, u které Ústav dosud žádným důkazem neprokázal, že léčivá látka brexpiprazol a léčivá látka aripiprazol, resp. a léčivá látka kariprazin, jsou terapeuticky zaměnitelné.

Odvolatel konstatuje, že jako nové důkazy předložil kazuistiky, které dokládají odlišnou účinnost, odlišnou bezpečnost a odlišné klinické využití ARI, KARI oproti BRE, který je oproti ARI a KARI v reálné praxi podáván u odlišných skupin pacientů, a to u takových, které definovaly OS ČNPS, expertní posudky a ústavní znalecký posudek, (více body XXI, XXII, XXIII, XXV, XXVII).

Odvolatel uzavírá, že na základě publikovaných jednoznačně významných rozdílů z klinické praxe, které dokládají odlišné klinické využití u různých skupin pacientů a výrazný rozdíl BRE oproti ostatním antipsychotikům s odrazem ve zvýšené kvalitě života pacientů, je zřejmé, že BRE je terapeuticky nezaměnitelný s ARI i s KARI.

XXXIII. SHRNUTÍ

Na základě všech výše uvedených a podrobně vysvětlených skutečností je Odvolatel přesvědčen, že Ústav postupoval při hodnocení terapeutické zaměnitelnosti brexpiprazolu a vypořádání námitek odborně zcela nesprávně. V Ústavem odkazovaných zdrojích nebylo a ani nyní není uvedeno, nevyplývá z nich a nelze z nich dovodit, že léčivá látka brexpiprazol má kumulativně obdobnou nebo blízkou bezpečnost a účinnost a obdobné klinické využití jako léčivá látka aripiprazol.

Odvolatel považuje za závažnou chybu fakt, že Ústav do odborného hodnocení nezařadil doporučené postupy psychiatrické péče z roku 2022. Odvolatel považuje za nepřipustné, aby Ústav na základě svých domněnek, pocitů a vlastních úvah, deklasoval nahlížení konkrétních renomovaných špičkových odborníků z oboru psychiatrie na otázku terapeutické zaměnitelnosti léčiv. Odvolatel považuje za skandální, že Ústav laicky vyhodnotil „křížkové“ tabulky a považuje takový postup za důkaz vyšší síly, než jsou odborná stanoviska dvou odborných společností spolu s expertními posudky a posudkem znaleckého ústavu. Když už Ústav považuje křížkové tabulky za stěžejní, použije pro svou argumentaci staré tabulky a nikoliv aktuální. Zároveň Odvolatel považuje za nepřijatelné, aby Ústav hodnotil důkazy ve

zřejmém rozporu s tím, jak ty samé důkazy hodnotí odborné společnosti, expertní posudky a ústavní znalecký posudek, a v některých případech dokonce sami autoři příslušných prací [např. recentní expertní posudek prof. Mohra (více viz bod XXVII), práce Masopust et al. 2021 (viz bod XXVI), recentní vyjádření PS a doplněk k němu (více viz bod XXV), meta-analýza Kishi et al. 2020 (více viz bod XII)]. Stejně tak je nepřijatelné, aby Ústav stanoviska dvou odborných společností, spolu s expertními posudky a posudkem znaleckého ústavu, tedy názory špičkových českých expertů v oboru psychiatrie s mnohaletou klinickou, akademickou a publikační praxí, považoval v konečném důsledku za irelevantní, když – v příkrém rozporu s nimi – stále tvrdí, že BRE je terapeuticky zaměnitelný s ARI.

U odborných důkazů, které dokumentují **opak tvrzení Ústavu** Ústav:

- nepostaví najisto, zda změnil na důkaz názor, jeho relevantnost zpochybní, avšak pouze částečně a nepřímou; a současně jej odstraní ze svého přehledu důkazů v části posuzující charakteristiku léčivých látek skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, a vyhodnocuje obdobnou účinnost i bezpečnost BRE a ARI,
- nikdy dostatečně nevysvětlí, proč dospěl k jiným závěrům než autoři publikace,
- ve variantě, kdy jsou ve shodě se závěry odborných důkazů čeští špičkoví odborníci, Ústav konstatuje, že sice autoři práce i odborníci tvrdí, že brexpiprazol a aripiprazol jsou odlišné, resp. nezaměnitelné, ale Ústav je považuje za zaměnitelné, přičemž vysvětlení svého rozdílného tvrzení se vyhne, nebo jej vysvětlí odborně nesprávně, případně vyjádření expertů přímo dezinterpretuje.

Na jedné straně tak čeští špičkoví odborníci a v případě odborných společností výbory odborných společností na základě odborných důkazů, studií a metaanalýz, svých odborných znalostí a mnohaleté klinické zkušenosti s léčbou pacientů se schizofrenií svorně tvrdí, že brexpiprazol a aripiprazol jsou terapeuticky nezaměnitelné látky, na druhé straně Ústav bez jednoznačných důkazů tvrdí, že brexpiprazol a aripiprazol jsou zaměnitelné. Dochází tak k absurdní situaci, ve které podle konzistentně shodného názoru špičkových českých odborníků z praxe, kteří pacienty se schizofrenií léčí dnes a denně, jsou odlišnosti brexpiprazolu a aripiprazolu natolik zásadní a výrazné, že **definují skupinu pacientů, kterým bude brexpiprazol v klinické praxi podáván, a která je odlišná od skupiny pacientů léčených aripiprazolem.** Naproti tomu Ústav veškeré tyto důkazy bagatelizuje svým tvrzením, že rozdíly v bezpečnosti a účinnosti jsou prý malé a nejsou dostatečně klinicky významné.

Nicméně, s ohledem na skutečnosti uvedené výše, tedy na to, že předmětná hloubková revize je přímo ex lege zastavena (a to v důsledku přechodných ustanovení čl.II odst. 1 zákona č. 371/2021 Sb.), a nelze v ní proto žádným způsobem pokračovat, uvádí Odvolatel veškeré další skutečnosti, byť byly pro zjištění skutkového stavu zcela stěžejní, pouze pro úplnost.

XXXIV.

Návrh

Na základě skutečností výše uvedených a odůvodněných je Odvolatel přesvědčen, že napadené rozhodnutí je vydáno v rozporu s právními předpisy.

Z těchto důvodů navrhuje Odvolatel, aby Ministerstvo zdravotnictví podle § 90 odst. 1 písm. a) správního řádu napadené rozhodnutí zrušilo a řízení zastavilo, a to s ohledem na to, že řízení, které předcházelo jeho vydání, bylo přímo ze zákona zastaveno ke dni nabytí účinnosti zákona č. 371/2021 Sb.

Vzhledem k tomu, že napadené rozhodnutí je předběžně vykonatelné, a jeho vykonatelností tedy Odvolateli vzniká škoda již před rozhodnutím o odvolání, upozorňuje Odvolatel, že **v zájmu minimalizace této škody je třeba, aby Ministerstvo zdravotnictví rozhodlo o odvolání v co nejkratší možné lhůtě.**

Odvolatel k tomu upozorňuje, že Ministerstvo zdravotnictví v řízení pod sp. zn. L2/2021 (ke sp. zn. SUKLS215786/2013) vydalo rozhodnutí dne 8. 1. 2021, ačkoliv Ústav předal v souladu s ustanovením § 88 správního řádu spis spolu se svým stanoviskem k odvolání dne 5. 1. 2021. Ministerstvo zdravotnictví tedy vydalo rozhodnutí č. j. MZDR 762/2021-2/CAU, sp. zn. L2/2021 za tři dny od předání spisu Ústavem. **Odvolatel proto žádá, aby Ministerstvo zdravotnictví i v nyní posuzované věci vydalo rozhodnutí v obdobně krátké lhůtě.**

S pozdravem,

PharmDr. Helena Rösslerová, MBA
Country Manager
Lundbeck Česká republika s.r.o.

REFERENCE:

1. DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2022. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Psychiatrická společnost ČLS. [2022]. 25 stran Dostupné z: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>
2. Vyjádření Lundbeck vložené do spisu dne 9. 9. 2020 pod č. j. sukl229554/2020
3. Správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku RXULTI vedeného pod sp. zn. SUKLS195294/2020 (ISŘ RXULTI)
4. ODBORNÉ STANOVISKO České psychiatrické společnosti Jana Evangelisty Purkyně vložené do spisu dne 11. 12. 2020 pod č. j. sukl313631/2020 (OS PS)
5. ODBORNÉ STANOVISKO České neuropsychofarmakologické společnosti vložené do spisu dne 16. 12. 2020 pod č. j. sukl317555/2020 (OS ČNPS)
6. EXPERTNÍ POSUDEK prof. MUDr. J. Masopusta Ph.D. vložený do spisu dne 21. 12. 2020 pod č. j. sukl321703/2020 (expertní posudek)
7. ÚSTAVNÍ ZNALECKÝ POSUDEK z oboru zdravotnictví, z odvětví psychiatrie, Fakultní nemocnice Hradec Králové vložený do spisu dne 19. 4. 2021 pod č. j. sukl116667/2021 (ústavní znalecký posudek)
8. Rozhodnutí ve správním řízení vedeném o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku REAGILA vedeného pod sp. zn. SUKLS343371/2017, které nabylo právní moci dne 15. 3. 2019 (ISŘ REAGILA)
9. The American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Third Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, [2021]. 310 pages Dostupné z: [https://appi.org/Products/Schizophrenia/American-Psychiatric-Association-Practice-Guid-\(7\)?sku=2469&filters=05ebbd1-2610-453c-9bd9-73575dad207e](https://appi.org/Products/Schizophrenia/American-Psychiatric-Association-Practice-Guid-(7)?sku=2469&filters=05ebbd1-2610-453c-9bd9-73575dad207e) (Guideline APA 2021)
10. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network metaanalysis. The Lancet. 2019 Jul 11 [cited 2019 Aug 29];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31135-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31135-3/abstract)
11. Kishi T. et al. Aripiprazole vs. brexpiprazole for acute schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Psychopharmacology 2020 May; 237(5):1459–1470.
12. Psychiatrická společnost ČLS JEP: Doporučené postupy psychiatrické péče 2018. Léčba první epizody schizofrenie. Dostupné z: <https://postupypece.psychiatrie.cz/images/pdf/Lecba-prvni-epizody-schizofrenie.pdf>

13. Psychiatrická společnost ČLS JEP: Doporučené postupy psychiatrické péče 2020. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Dostupné z: <https://postupypece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaciclecba-schizofrenie>
14. Kopeček M. Brexpiprazol. Psychiatr. praxi 2019; 20(1): 34-38 [Prakt. Lékáren. 2019; 15(1e)] Vyjádření Psychiatrické společnosti ČLS JEP ze dne 23. 4. 2020 k Hodnotící zprávě v ISŘ RXULTI. (Odborné stanovisko Psychiatrické odborné společnosti)
15. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same Understanding the key differences among these agents can help inform treatment decisions. Current Psychiatry, Vol 17, No 14, April 2018. (Citrome et al., 2018)
16. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächter S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry. 2017 May 25; appiajp201716121358. (Leucht et al 2017) Dostupné z: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2017.16121358?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&
17. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků TREVICTA, vedené pod sp. zn. sukls190808/2016, které nabylo právní moci dne 12. 5. 2017. (ROZ TREVICTA)
18. Masopust J., Mohr P., Kopeček M. Parciální dopaminoví agonisté: stejní nebo odlišní? Psychiatrie 1/2021, str. 38-49.
19. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky sulpirid 50 mg (ATC kód N05AL01), vedené pod sp. zn. SUKLS233167/2015, které nabylo právní moci dne 24. 11. 2020. (ROZ sulpirid 50MG)
20. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, et al. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. Int Clin Psychopharmacol 2016; 31: 192–201.
21. Rozhodnutí ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky pregabalin (ATC N03AX16) vedeného pod sp. zn. SUKLS110938/2014 (řízení pregabalin)
22. Rozhodnutí ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do referenční skupiny č. 70/2 - imunosupresiva - biologická léčiva k terapii revmatických, kožních nebo střevních onemocnění, parent. a léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivých látek etanercept a adalimumab pro pediatrické použití, vedeného pod sp. zn. SUKLS157691/2013 (řízení imunosupresiva)
23. Kikuchi T et al. Discovery research and development history of the dopamine D2 receptor partial agonists, aripiprazole and brexpiprazole. Neuropsychopharmacology Reports. 2021;41:134–143. DOI: 10.1002/npr2.12180. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8340839/>
24. Expertní posudek prof. Mohra, který byl založeno do spisu dne 25. 6. 2021 pod č. j. sukl186056/2021
25. Expertní posudek prof. Masopusta, který byl založen do spisu dne 25. 6. 2021 pod č. j. sukl186056/2021
26. Melicharová H. et al. Psychiatrická péče 2019. Zdravotnická statistika. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2021. ISSN 1210-8588. ISBN 978-80-7472-188-5. [on line] Dostupné z: <https://www.uzis.cz>
27. Klasifikační systém CZ-DRG 3.0 revize 1. [on line] Dostupné z: <https://www.drg.uzis.cz>
28. Perkins DA. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2002 Dec;63(12):1121-8. doi: 10.4088/jcp.v63n1206. Dostupné z: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/predictors-noncompliance-patients-schizophrenia/>

29. Cassidy RM et al. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophr Bull.* 2018 Jun 6;44(4):787-797. doi: 10.1093/schbul/sbx131./ Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036388/>
30. Leucht S et. Heres S. Epidemiology, Clinical Consequences, and Psychosocial Treatment of Nonadherence in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67[suppl 5]:3–8
Dostupné z: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/epidemiology-clinical-consequences-psychosocial-treatment/>
31. Češková E et Mayerová M. Léčba hospitalizovaných nemocných se schizofrenií. *Psychiatr. praxi* 2014; 15(1): 6–8
32. Uhrová T, Roth J et al. Neuropsychiatrie. Klinický průvodce pro ambulantní i nemocniční praxi. Maxdorf Praha 2020. ISBN 978-80-7345-619-1.
33. Vyjádření Psychiatrické společnosti k Finální hodnotící zprávě ze dne 24. 6. 2021
34. Dodatek k vyjádření Psychiatrické společnosti k Finální hodnotící zprávě ze dne 7. 7. 2021 (č. j. sukl196504/2021)
35. Seznam referenčních zdrojů, vložený do spisu dne 1. 2. 2021
36. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry.* 2020;19(1):61-68. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953552/pdf/WPS-19-61.pdf>
37. Kopeček M, Masopust J, Hubeňák J, Wolna A, Hanka1,J, Racková5 S, Papežová S, Probs L. Brexpiprazol v klinické praxi aneb umění léčby směřující k funkční remisi schizofrenie. *Čes a slov Psychiat* 2021; 117(6): 283–289
38. Čermák J. Brexpiprazol jako vhodná alternativa LAI? *Psychiatr. praxi* 2021; 22(2): 105–108
39. Nasrallah HA. A More Rational Paradigm for Treating Schizophrenia. *Speaker Series* September 2010; *Research Review* 2010, https://www.researchreview.co.nz/getmedia/33a2d9a7-0576-4df4-b1c2-f14d286b5224/nzss_treating-schizophrenia-_fa.pdf.aspx?ext=.pdf
40. U.S. Food and Drug Administration. Abilify (aripiprazole) [package insert]. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.: Tokyo, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf (citace 72 z práce Musco et al. 2020)
41. U.S. Food and Drug Administration. Rexulti (brexpiprazole) [package insert]. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.: Tokyo, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205422s002lbl.pdf (citace 74 z práce Musco et al. 2020)
42. U.S. Food and Drug Administration. Vraylar (cariprazine) [package insert]. Actavis Pharma, Inc.: NJ, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf (citace 75 z práce Musco et al. 2020)