STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Telefon:+420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377
E-mail:posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Sp. zn. SUKLS20077/2012
Č. j. sukl208642/2016
Vyřizuje/linka: Ing. Ondřej Němeček/330
Datum 18. 8. 2016

Vyvěšeno dne: 18. 8. 2016

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“) rozhodl

t a k t o

Ústav na základě žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168122	XIAPEX 0,9 MG	INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG

podané dne 24. 1. 2012 společností **Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)**, IČ: 556038-9321, SE-112 76 Stockholm, Švédské království, zastoupena: **Minarčíková Ivana**, IČ: 88501248, Molákova 2150/13, 628 00 Brno (dále též „žadatel“) po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 9, § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1.
Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168122	XIAPEX 0,9 MG	INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“),

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje uvedenému léčivému přípravku úhradu ze zdravotního pojištění ve výši: 17 054,61 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2, § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **mu stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S
P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 100° nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 80° a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reaplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

Toto rozhodnutí je v souladu s ustanovením § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona za předpokladu, že nabude právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně. Pokud nabude právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Odvolání proti předmětnému rozhodnutí nemá odkladný účinek. Bude-li toto rozhodnutí napadeno odvoláním, je předběžně vykonatelné obdobně podle § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav takto rozhodl ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS20077/2012, s těmito účastníky řízení:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ),
IČ: 556038-9321
SE-112 76 Stockholm,
Švédské království
Zastoupena:
Minarčíková Ivana
IČ: 88501248
Molákova 2150/13, 628 00 Brno

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

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
IČ: 47672234
Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, Česká republika
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví
IČ: 47114321
Roškotova 1225/1 , 140 21 Praha, Česká republika
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108 , 710 00 Slezská Ostrava, Česká republika
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4 , 190 03 Praha, Česká republika
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Odůvodnění

Dne **24. 1. 2012** byla Ústavu doručena žádost žadatele o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168122	XIAPEX 0,9 MG	INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG

(dále též „XIAPEX“).

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS20077/2012.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhovat důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení.

Žádný z účastníků řízení této možnosti nevyužil.

Rozhodnutí v 1. kole projednání, č. j. sukls115216/2013, Ústav vydal dne **26. 6. 2013**. Toto rozhodnutí nabylo dne 17. 7. 2013 právní moci v části stanovení maximální ceny. Část rozhodnutí týkající se stanovení úhrady byla napadena odvoláním Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky. Stanovisko Ústavu k odvolání bylo předáno na Ministerstvo zdravotnictví České republiky (dále jen „MZ ČR“) dne 15. 8. 2013.

Dne **30. 7. 2014** bylo vloženo do spisu rozhodnutí MZ ČR č. j. MZDR28739/2013 (nabytí právní moci dne 27. 7. 2014), ve kterém byla napadená část rozhodnutí zrušena a věc byla vrácená Ústavu k novému projednání. MZ ČR shledalo předmětnou analýzu nákladové efektivity za nepřezkoumatelnou z důvodu nedostatků zhodnocení terapeutického účinku posuzovaných terapeutických postupů.

Zrušení rozhodnutí a vrácení k novému projednání zdůvodňuje MZ ČR následovně:
V napadeném rozhodnutí byla jednomu balení předmětného léčivého přípravku stanovena maximální úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve výši 20 734,08 Kč. Náklady na jeden samotný chirurgický výkon (zvolený komparátor) jsou v napadené farmakoekonomické analýze uvedeny ve výši 6 581 Kč. Náklady na jednu injekci předmětného léčivého přípravku tak více jak trojnásobně překračují náklady na jeden chirurgický výkon.
Na tento případ, kdy náklady na posuzovanou intervenci přesahují náklady na příslušný komparátor, pamatuje ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, dle kterého lze za nákladově efektivní považovat i takové léčebné postupy, které generují vyšší náklady než zvolený komparátor, ty však musí zároveň vždy vykazovat vyšší terapeutický účinek.
V ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění je k tomuto konkrétně uvedeno následující: *„Nákladově efektivní jsou takové léčebné postupy, které při srovnatelných nákladech přinášejí stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, nebo které při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamenají nižší celkové náklady pro systém zdravotního pojištění,*

nebo při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění.“
Jako vyšší terapeutický účinek předmětného léčivého přípravku oproti chirurgické intervenci dle názoru odvolacího orgánu přichází v úvahu pouze zlepšení kvality života či zlepšení podstatného a měřitelného kritéria u Dupuytrenovy kontraktury (dále též „DK“). Kritérium prodloužení života se zde neuplatňuje.

Ve farmakoekonomické analýze se vychází z předpokladu absence komplikací chirurgické intervence u pacientů užívajících předmětný léčivý přípravek, což ovlivňuje kvalitu života. Kvalita života zde byla vyjádřena utilitami a utility byly získávány vyplňováním dotazníků kvality života skupinou oslovených respondentů.
Odvolací orgán ke skupině oslovených respondentů předně uvádí, že v ní vůbec nefigurují pacienti léčení předmětným léčivým přípravkem a chybí tak náležité zohlednění pozitivního i negativního vlivu podávání předmětného léčivého přípravku na kvalitu života těchto pacientů. V rámci napadeného farmakoekonomického hodnocení je sice pro skupinu pacientů léčených předmětným léčivým přípravkem obecně předpokládána stejná úroveň kvality života (respektive stejná hodnota utility) jako u zdravé populace či chirurgických pacientů bez komplikací, to však bez zahrnutí pacientů léčených předmětným léčivým přípravkem mezi respondenty dotazníkového šetření nelze objektivně přezkoumat. Dále není blíže upřesněn rozsah trvalých komplikací chirurgického výkonu u dotazovaných pacientů či rozsah komplikací, které si měli zdraví dobrovolníci v rámci dotazníkového šetření představovat.
Odvolací orgán k tomu navíc doplňuje, že dosažení terapeutického cíle (zde zlepšení funkce ruky) zpravidla pozitivně ovlivňuje kvalitu života a na rozdílu v kvalitě života pacientů s DK, kteří podstoupili chirurgickou intervenci či léčbu předmětným léčivým přípravkem se může podílet i rozdíl v míře zlepšení funkcí ruky, ten je však v napadeném rozhodnutí posouzen nedostatečně (viz dále).
S ohledem na výše uvedené nelze přezkoumat, do jaké míry (a zda vůbec) zlepšuje předmětný léčivý přípravek kvalitu života u pacientů podstupujících terapii předmětným léčivým přípravkem oproti pacientům podstupujícím chirurgické ošetření.
K parametru zlepšení podstatného a měřitelného kritéria u Dupuytrenovy kontraktury uvádí odvolací orgán následující:
Hlavní terapeutický účinek zdravotnické intervence (chirurgické ošetření či aplikace předmětného léčivého přípravku) v léčbě Dupuytrenovy kontraktury tkví ve zlepšení funkcí ruky, které jsou kontrakturou omezeny, což bylo v napadeném rozhodnutí rovněž hodnoceno.
Z pohledu dlouhodobého účinku, čili z pohledu míry opakování intervencí, je v napadeném rozhodnutí pro obě porovnávané intervence uvažován stejný účinek - jednotné opakování jednou za tři roky u pacientů s agresivní formou onemocnění a bez opakování u pacientů s neagresivní formou onemocnění. Z pohledu dlouhodobého účinku tak v napadeném rozhodnutí nebyl u předmětného léčivého přípravku uvažován rozdíl oproti chirurgické intervenci.
Krátkodobý účinek porovnávaných terapií je na straně 23 napadeného rozhodnutí popsán následujícím způsobem: „Ze studie CORDLESS (6), v níž bylo zahrnuto 1080 léčených DK ze samostatných klinických studií, také plyne, že 57,7 % DK dosáhlo primárního cíle (redukce kontraktury na méně než 5°). Pokud by byly započítány DK, které byly vyléčeny i částečně, byla by úspěšnost kolagenázy asi 86 %.“ a dále „Úspěšnost chirurgického zákroku následovaného intenzivní fyzioterapií není přesně uváděna. Česká společnost chirurgie ruky (ČSChR) a Česká chirurgická společnost (ČChS) ve svém stanovisku ze dne

25. 3. 2013 nepopsaly, co je považováno za úspěšnou léčbu DK, ale uvádějí, že pokud by za úspěšnou léčbu bylo považováno zmenšení flexe, pak je chirurgické řešení úspěšné ve většině případů."
Odvolací orgán je toho názoru, že na základě uvedených údajů o 86% míře úspěšnosti jakékoliv redukce kontraktury v případě použití předmětného léčivého přípravku a jakékoliv redukce kontraktury ve většině případů u chirurgického ošetření nelze bez dalšího dojít k závěru, že terapie vedená předmětným léčivým přípravkem má vyšší účinnost oproti chirurgickému ošetření spočívající ve zlepšení funkcí ruky.
S ohledem na výše uvedené nelze přezkoumat, do jaké míry (a zda vůbec) zlepšuje předmětný léčivý přípravek podstatné a měřitelné kritérium u Dupuytrenovy kontraktury u pacientů podstupujících terapii předmětným léčivým přípravkem oproti pacientům podstupujícím chirurgické ošetření.

Dne **4. 8. 2014** stanovil Ústav účastníkům lhůtu 10 dnů pro podávání návrhů a předkládání důkazů.

Dne **18. 8. 2014** byly do spisu vloženy cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl138470/2014 vyhledané v rozhodném období 21 dnů od vrácení spisu k novému projednání. Ústav pro úplnost uvádí, že tyto cenové reference nebyly použity z důvodu přehledání po třech uplynulých kvartálech.

Dne **19. 8. 2014** podal žadatel žádost o přerušení správního řízení do 18. 10. 2014, které Ústav vyhověl a 21. 8. 2014 vydal usnesení o přerušení správní řízení pod č. j. sukl141076/2014, čím přerušil správní řízení do 18. 10. 2014.

Dne **16. 10. 2014** podal žadatel opětovně žádost o přerušení správního řízení do 16. 12. 2014, které Ústav částečně vyhověl a 6. 11. 2014 vydal usnesení o přerušení správní řízení pod č. j. sukl184743/2014, čím přerušil správní řízení pouze do 5. 12. 2014, z důvodu zachování procesní ekonomie řízení, neboť řízení už jednou bylo přerušeno.

Dne **4. 12. 2014** podal žadatel opětovně žádost o přerušení správního řízení do 5. 2. 2014, které Ústav nevyhověl. Ústav dne 9. 12. 2014 vydal vyrozumění o pokračování ve správním řízení a dne 15. 12. 2014 vydal usnesení o nevyhovění žádosti o přerušení správní řízení pod č. j. sukl207566/2014.

Dne **22. 7. 2015** byly do spisu vloženy cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl124901/2015 přehledány po třech uplynulých kvartálech. Ústav pro úplnost uvádí, že tyto cenové reference nebyly použity z důvodu dalšího přehledání po třech uplynulých kvartálech.

Dne **18. 12. 2015** byla Ústavu doručena žádost o změnu obsahu podání. Zároveň v návaznosti na dosavadní průběh správního řízení a změnu navrhovaných podmínek úhrady přiložil žadatel přepracované a aktualizované farmakoekonomické hodnocení a odhad dopadu do rozpočtu.

Dne **6. 1. 2016** vydal Ústav usnesení č.j. sukl4307/2016 o povolení změny podání ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady.

Dne **22. 4. 2016** byly do spisu vloženy cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl124563/2016 přehledané po třech uplynulých kvartálech.

Dne **3. 6. 2016** Ústav zaslal žádost o odborné stanovisko pro účely předmětného správního řízení.

Dne **30. 6. 2016** Ústav obdržel odborné stanovisko výboru České společnosti chirurgie ruky (ČSChR). **Fasciektomie** je operační metoda, při které dochází k chirurgickému odstranění zbytnělých uzlů a pruhů Dupuytrenovy kontraktury (DK) a znovu obnovení plného nebo téměř plného rozsahu pohybu postiženého kloubu za cenu otevřeného operačního přístupu. **Fasciotomie** je naproti tomu metoda, při které se nejčastěji pomoci jehly (skalpelem) protne pruh kontraktury DK a provede se redres prstu do maximální extenze. Při použití klostridiové kolagenázy (dále jen „CCH“) dochází k rozpuštění pruhů a uzlů kontraktury v místě její aplikace velmi podobně jako při jejich odstranění otevřeným chirurgickým přístupem. Při fasciotomii se na rozdíl od fasciektomie a aplikace kolagenázy patologická tkáň neodstraňuje, co má za následek vysokou míru rekurence. Odborná společnost ke svému předchozímu stanovisku ze dne 5. 3. 2013, ve kterém uvedla fasciotomii jako dominantní výkon, uvádí, že fasciotomie není v klinické praxi používaná jako kurativní výkon (vztaženo na skupinu pacientů definovanou v navržených podmínkách úhrady). V klinické praxi je vždy vhodné volit spíš kurativní léčebný postup, pouze pokud ho není možné ho provést, volí se fasciotomie jako dočasný a přípravný výkon. Na základě odlišného použití v klinické praxi a vysoké míry rekurence odborná společnosti nepovažuje fasciotomii za alternativu kolagenázy, tj. kolagenáza by měla být srovnávána s fasciektomií (komparátor), nikoliv s fasciotomií a to s ohledem na obdobnou **účinnost** a obdobný léčebný přístup, tj. odstranění kontraktury. K míře **rekurence** u těchto metod ČSChR uvádí, že je problém v definování rekurence jako takové – hranice rekurence jsou často v odborné literatuře definovány rozdílně, co znemožňuje vzájemnou srovnatelnost jednotlivých léčebných postupů. Nicméně odborná společnost uvádí, že v poslední době došlo k určitému sjednocení pojmů, kdy je za rekurenci považován návrat kontraktury kloubu po 20-30° pokud předchozí léčbou byla dosažena plná extenze nebo maximálně 5 stupňové omezení extenze v léčeném kloubu. Tato definice však nekoreluje s „funkčně“ významnou rekurencí spolu se značnou heterogenitou nemoci, což znesnadňuje porovnání publikovaných dat a srovnání jednotlivých léčebných postupů. Vzhledem k významné heterogenitě projevů nemoci, nejednotným kritériím pro rekurenci, jak akademickým tak funkčním, závislosti efektu léčby na osobní zkušenosti a zručnosti chirurga (zvláště u fasciektomie) a dalším faktorům ČSChR uvádí, že lze říci, že randomizovanou a zaslepenou studii, která by tyto otázky definitivně zodpověděla, nelze z podstaty věci provést. Nicméně se odborná společnost vyjádřila, že rekurence po aplikaci kolagenázy je dle studie Peimer 2015 u funkčního deficitu 20 % celkem 47 % (pro MCP klouby 39 % a pro PIP klouby 66 %), přičemž míra rekurence by byla nižší, pokud by se použilo kritérium pro rekurenci zhoršení kontraktury na 30°. Rekurence po fasciektomii je obecně 39 %. Měřená spokojenost pacientu s oběma metodami je srovnatelná.

K nákladům pro fasciektomii, které žadatel Ústavu předložil ve farmakoekonomickém hodnocení, se odborná společnost vyjádřila, že korespondují s reálnou klinickou praxí. Tyto náklady žadatel získal z dat poskytnutých v rámci účasti některých členů výboru v panelu expertů, tudíž je ČSChR považuje za relevantní.

K otázce kolik kontraktur je možné léčit v rámci jedné chirurgické intervence ČSChR uvádí, že u fasciektomie lze řešit více pruhů, stejně jako u fasciotomie. U obou postupů platí, že čím rozsáhlejší výkon, tím větší riziko komplikací a trvalé disability, větší pravděpodobnost dlouhodobé rehabilitační

péče a tím vyšší náklady. Navíc, operace může indukovat progresi choroby a dále zvýšit nákladovost. U kolagenázy se doporučuje terapeuticky zasáhnout na jednom pruhu kontraktury. Je samozřejmě možné ošetřit více pruhů kontraktury, ale pak je nutno použít více než jednoho balení kolagenázy. Indikační kritéria a zkušenosti s použitím více než jednoho balení kolagenázy však zatím nejsou ustáleny a nejčastěji je u pacientů s DK přítomen jen jeden dominantní pruh kontraktury a případně jeden či dva pruhy vedlejší. Takové postižení lze terapeuticky dostatečně ovlivnit použitím jednoho balení kolagenázy.

K tomu Ústav uvádí, že vyjádření ČSChR zohlednil, viz příslušné části tohoto dokumentu.

Dne **15. 7. 2016** byla Ústavu doručena žádost o změnu obsahu podání, ve které žadatel žádal o změnu navrhované výše úhrady léčivého přípravku XIAPEX na 17 054,61 Kč, které Ústav vyhověl a dne 15. 7. 2016 usnesením povolil změnu obsahu podání pod č. j. sukl187248/2016.

Dne **20. 7. 2016** Ústav vložil do spisu hodnotící zprávu č. 3 a další podklady a ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl190128/2016 ze dne 20. 7. 2016. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. Platná SPC k registrovaným přípravkům. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků XIAPEX 0,9 MG INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG [online]. 2016. Dostupné z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
2. DDD léčivé látky kolagenáza *Clostridium hydrolyticum*, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index. Dostupné z WWW: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>.2016
3. Krejča M.: Dupuytrenova nemoc, Grada 2003
4. Hurst L. C. et al.: Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture n engl j med 361;10: 2009
5. Gilpin D, et. al.: Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Disease, J Hand Surg Am. 2010 Dec;35(12):2027-38.e1. doi: 10.1016/j.jhsa.2010.08.007Peimer C. A. et al.: Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data, J Hand Surg Am. 2013 Jan;38(1):12-22. doi: 10.1016/j.jhsa.2012.09.028.
6. Schmoranzová A.: Dupuytrenova kontraktura, Lékařské listy. 2014, roč. 2014, č. 4, s. 31-34.
7. Naam, N. H.: Functional outcome of collagenase injections compared with fasciectomy in treatment of Dupuytren's contracture HAND (2013) 8:410–416 doi: 10.1007/s11552-013-9540-7
8. Skodny P, Peimer CA, Mackowiak JI. Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture: Patterns of Use and Effectiveness in Clinical Practice. J Hand Surg Am. 2013;38(12):2370e2376.

9. Denkler K. Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren´s Disease: A 20-years review of the english literature, Eplasty. 2010 Jan 27;10:e15. Dostupné z WWW: http://dupuytrens.org/DupPDFs/2010_Denkler.pdf
10. Dias J. et al. Surgical management of Dupuytren's contracture in Europe: regional analysis of a surgeon survey and patient chart review. Int J Clin Pract, March 2013, 67, 3, 271–281. doi: 10.1111/ijcp.12106
11. Warwick D. et al. Collagenase clostridium histolyticum in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. The Journal of Hand Surgery. (European Volume) 2015, Vol. 40E(2) 124 – 132
12. Peimer C. A. et al.: Safety and tolerability of collagenase Clostridium histolyticum and fasciectomy for Dupuytren´s contracture, J Hand Surg, 2015, Vol. 40E(2) 141–149
13. Mehta S, Belcher H.J.C.R. A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2014) 67, 368e372
14. Salas-Cansado MD. Budget impact analysis in Spanish patients with Dupuytren's contracture: Fasciectomy vs. collagenase Clostridium histolyticum. Chirurgie de la main 32 (2013) 68–73
15. Cervero RS et al. Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium hystolyticum versus subtotal fasciectomy. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:293 WWW: http://www.biomedcentral.com/1471-2474/14/293
16. Ines m et al. Cost-minimization analysis of collagenase clostridium Histolyticum compared with fasciectomy in patients with Dupuytren's contracture in portugal. VALUE IN HEALTH, 14, 2011, A233 – A510
17. Sugden P et al. Systematic Review Comparing the Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum (Xiaflex®) Injection with Surgical Fasciectomy for the Treatment of Dupuytren's Contracture. VALUE IN HEALT H 1 6, 2013, A323–A636 (Sugden 2013)
18. Podklady ke stanovení úhrady, založené do spisu dne 22. 4. 2016 pod č. j. sukl124563/2016

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

Indikace, pro které je navrhována úhrada

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek XIAPEX 0,9 MG INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG je indikován k léčbě Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury.

- Stanovisko Ústavu:

Text SPC část 4.1 „*Terapeutické indikace*“ odpovídá navržené indikaci úhrady SPC přípravku XIAPEX:
„*Xiapex je indikován k léčbě Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury*.“
XIAPEX je dle SPC dále indikován k léčbě Peyronieho choroby u dospělých mužů s hmatným plakem a deformitou zakřivení minimálně 30 stupňů na začátku léčby. O stanovení úhrady v této indikaci žadatel nežádá, a proto se jí Ústav dále nezabývá.

Posouzení terapeutické zaměnitelnosti

Xiapex je lyofilizovaný přípravek určený pro parenterální podání obsahující kolagenázu bakterie Clostridium histolyticum, která sestává ze dvou kolagenáz v definovaném hmotnostním poměru. Tyto kolagenázy, zvané AUX-I a AUX-II, představují dvě hlavní třídy kolagenáz (třídu I a třídu II) produkované bakterií *Clostridium histolyticum*. AUX-I a AUX-II jsou jednoduché polypeptidové řetězce, které se skládají z přibližně 1000 aminokyselin o známé sekvenci. Aby byla získána konzistentní, dobře charakterizovaná a kontrolovaná směs dvou kolagenáz, jsou tyto dva polypeptidy purifikovány pomocí chromatografických metod, které se používají pro separaci a izolaci bioterapeutických proteinů. Protože je proces kolagenolýzy po podání přípravku Xiapex lokalizovaný a nevyžaduje nebo nevede ke kvantifikovatelným systémovým hladinám AUX-I a AUX-II, nemůže být primární farmakodynamická aktivita přípravku Xiapex u subjektů hodnocena, a proto nebyly tyto studie provedeny (1).

Mechanismus účinku: Injekce přípravku Xiapex do vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury, který se skládá převážně z intersticiálního kolagenu typu I a II, vede k enzymatickému narušení ztluštělého vazivového pruhu. Uvedené dvě třídy kolagenáz mají podobnou a doplňkovou substrátovou specificitu. Obě kolagenázy AUX-I a AUX-II účinně štěpí intersticiální kolagen, ale na jiných místech molekuly; kromě toho upřednostňují odlišné konformace (trojitá helikální oproti denaturované nebo rozštěpené). Tyto rozdíly jsou podstatou schopnosti těchto dvou tříd enzymů lyzovat kolagen doplňujícím se způsobem. Kolagenázy třídy I (alfa, beta, gamma a éta) jsou produkty genu colG, zahajují hydrolýzu kolagenu poblíž amino- a karboxy- konců trojitých helikálních domén a vedou ke vzniku velkých proteolytických fragmentů. Naopak produkty kolagenáz třídy II (delta, epsilon a zeta) jsou produkty genu colH, jejich počáteční místa štěpení se nacházejí uvnitř molekuly kolagenu a vedou ke vzniku menších fragmentů kolagenu. Obě třídy kolagenáz pohotově hydrolyzují želatinu (denaturovaný kolagen) a malé peptidy kolagenu, zatímco třída II má vyšší afinitu pro malé fragmenty kolagenu. Třída I štěpí nerozpustný trojitý helikální kolagen s vyšší afinitou než kolagenázy třídy II. Společně mají tyto kolagenázy širokou hydrolytickou aktivitu vůči kolagenu (1).

Dupuytrenova kontraktura je onemocnění, které je charakterizováno progresivním ztlušťováním a kontrakturami pojivové tkáně v dlaních a na prstech. Prvními projevy jsou drobné uzlíky v dlaních, později se z kolagenního pojiva vytvářejí tuhé provazce, které se zkracují a vedou k deformitám prstů a dlaní. Všeobecně je projevuje nálezem ztluštění palmární aponeurózy, nebo aponeurózy prstů, prezentované jako uzel, nebo pruh. Palmární léze jsou nejčastějším projevem a též časným příznakem onemocnění. Uzly jsou nejčastější na ulnární polovině dlaně a leží na povrchu longitudinálních pruhů palmární fascie, podél osy paprsků prstů. Kožní vtaženiny jsou nejčastěji lokalizovány podél distální palmární rýhy. Většinou se objevují v raných fázích onemocnění, ale mohou přetrvávat i v pozdějších (3).

Chirurgická léčba:

Fasciotomie je chirurgická metoda, která přerušuje fasciální pruhy. V důsledku přerušení kontrakčních pruhů dochází k změknutí reziduálních longitudináních vláken palmární fascie. V převážné většině případů dojde ke zvětšení rozsahu v pohybu v MP (metakarpofalangeální) a PIP (proximální

interfalangeální) kloubech, plné extenze dosáhneme málokdy. Toto parciální zlepšení stavu je vyváženo nízkou morbiditou. Možná recidiva se týká distálního segmentu, a to v případě zachovalého distálního úponu aponeurózy. Častější recidivy můžeme očekávat při fasciotomii omezené na palmární aponeurózu. Příznivější dlouhodobé výsledky však vykazuje limitovaná fasciektomie. Exaktní porovnání metod ztěžuje použití různých kombinací operačních technik v závislosti na potřebách každého individuálního případu (3).

Perkutální fasciotomie jehlou se provádí přerušením kontrakčních pruhů dlaně ostřím jehly. Jedná se o limitovaný výkon, který většinou vede k postačujícímu rozšíření hybnosti směrem do extenze. Metoda je omezena na dlaň vzhledem k jasnému uložení neurovaskulárního svazku hlouběji než kontrakční pruh. Při výkonu se používá jehla 19 G, kterou se po vpichu kyvadlově pohybuje ze strany na stranu a hrotem ostří každým dalším pohybem se postupně přerušuje malá část kontrakčního pruhu. Není snaha přerušit naráz příliš velkou část pruhu. To by vedlo ke ztrátě kontroly výkonu. Tvrdý odpor provázený slyšitelných škrábáním a současné uvolňování kontraktury je neklamným znamením, že se přerušuje správná struktura. Měkký, elastický nebo gumovitý odpor odpovídá ostatním anatomickým strukturám. Dlouhodobé výsledky této metody jsou srovnatelné s výsledky klasických chirurgických postupů, avšak s častějšími recidivami flekčních kontraktur PIP kloubů (3).

Perkutální fasciotomie skalpelem je metoda používaná v podobném indikačním spektru jako perkutální fasciotomie jehlou, tedy k přípravě před chirurgickou fasciektomií, u žen se zvýšeným rizikem výskytu algodystrofického syndromu a u starších, nebo celkově nemocných pacientů. K lokálním kontraindikacím patří retrovaskulární pruhy a předchozí chirurgický výkon měnící anatomické poměry. Dále jsou vyloučeny těžké kontraktury mladých lidí, kdy tento výkon není dostatečný. Všeobecnou kontraindikací je rozsáhlejší adherence kožního krytu. Operační postup spočívá v bodové incizi longitudinálním směrem při okraji kontrakčního pruhu. Fascie se uvolní od podkoží naplocho, dále se pokládá ostří kolmo k průběhu aponeurózy a pouhým tlakem skalpelu na napjatou aponeurózu se provádí tomie. Tato metoda je relativně bezpečně aplikovatelná v oblasti palmární aponeurózy až k distální palmární rýze. Po výkonu se používá extenční dlaha. Natržení kůže je specifická komplikace pro tuto metodu. Riziko poškození neurovaskulárního svazku je vyšší než u ostatních metod fasciotomie (3).

Otevřená fasciotomie umožňuje dobrý přehled v otevřené ráně a tím minimalizuje riziko poškození neurovaskulárního svazku a také vzniku hematomu. Otevřená fasciotomie zůstává jedinou bezpečnou možností fasciotomie kontrakčních pruhů prstů, v této oblasti je však technicky obtížnější. Většinou se provádí v úrovni PIP kloubu. Dalším kladem je možnost přerušení hlubokých a retrovaskulárních pruhů (3).

Dle odborného stanoviska ČSChR ze dne 30. 6. 2016 je **fasciotomie** je metoda, při které se nejčastěji pomoci jehly (skalpelem) protne pruh kontraktury DK a provede se redres prstu do maximální extenze, přičemž není významně důležité, zda je k přerušení pruhu použit skalpel nebo jehla, i když po skalpelu vzniká větší ranka, která se může o několik dnů déle hojit než po fasciotomii jehlové. Při fasciotomii se na rozdíl od fasciektomie a aplikace kolagenázy patologická tkáň neodstraňuje, co má za následek vysokou míru rekurence. Fasciotomie nemá obdobnou účinnost v porovnání s aplikací léčivého přípravku Xiapex. Odborná společnost ke svému předchozímu stanovisku ze dne 5. 3. 2013, ve kterém uvedla

fasciotomii jako dominantní výkon, vyjádřila, že fasciotomie není v klinické praxi používaná jako kurativní výkon (vztaženo na skupinu pacientů definovanou v navržených podmínkách úhrady). V klinické praxi je vždy vhodné volit spíš kurativní léčebný postup, pouze pokud ho není možné ho provést, volí se fasciotomie jako dočasný a přípravný výkon. Na základě odlišného použití v klinické praxi a vysoké míry rekurence odborná společnosti nepovažuje fasciotomii za alternativu kolagenázy (4).

Fasciektomie

Limitovaná fasciektomie je metoda, která spočívá v excizi krátkých úseků longitudálních pruhů fascie. Možnosti operačního přístupu jsou shodné jako při užití otevřené fasciotomie. Časné výsledky jsou dobré, v dlouhodobém horizontu jsou však zatíženy vysokým procentem recidiv. Mezi výhody patří minimální morbidita, změkčení ponechané fascie, vyhovující rozsah pohybu po operaci a zpomalení rozvoje flekčních kontraktur kloubů po recidivě (3).

Regionální fasciektomie patří mezi nejčastěji používané metody při řešení Dupuytrenovy kontraktury dlaně a prstů. Tímto výkonem odstraňujeme kontrakční pruhy a postiženou fascii ponecháváme. Normální fascie bývá postižena v počátečních stadiích onemocnění, ale po odstranění pruhů bývá normálně vzhlížející fascie jen zřídka příčinou recidiv. Riziko recidiv se dále sníží preventivní fasciotomií longitudinálních vláken normální fascie (3).
Při reoperaci Dupuytrenovy kontraktury se prakticky vždy musí řešit nedostatek kožního krytu. Často jsou chirurgové limitovaní průběhem předchozích jizev. Možností volby je technika otevřené dlaně, místní lalok a krytí defektu kožním štěpem (3).

Poslední možností v řadě chirurgických výkonů je amputace prstu. Indikací jsou následující důvody: případy těžké nebo dlouhotrvající kontraktury PIP kloubu, masivní infiltrace prstu fibrózní tkání, deficit neurovaskulárního svazku při dosažené extenzi a jinak neřešitelné případy recidivy (3).

ČSChR a ČChS uvedly v podání ze dne 25. 3. 2013, že toto onemocnění se běžně dělí na neagresivní a agresivní formu DK: v případě agresivní formy se uzly a pruhy objevují v časném věku (často mezi 30. - 40. rokem věku) dříve na radiální straně ruky a jsou přítomná ektopická ložiska, postižení je oboustranné, pacienti mají pozitivní rodinnou anamnézu a progrese probíhá rychle – obvykle do 3 let. U těchto pacientů nastanou v průběhu času komplikace spojené s invazivním řešením jejich onemocnění, které vedou často k invalidizaci. Neagresivní formou DK jsou postiženi obvykle pacienti vyššího věku a pokud vyhledají lékařskou péči, absolvují 1 až 2 zákroky za život.
Typicky jsou postiženy metakarpofalangeální a proximální interfalangeální klouby; nejčastěji postiženými prsty jsou malíček a prsteník. Důsledkem je těžce postižená funkce ruky. Onemocnění se vyskytuje ve všech rasách, ale nejčastější je v severoevropské populaci; prevalence je mezi 3-6 %. Vyskytuje se více u mužů než u žen, častější je v pokročilejším věku; sdružuje se s kouřením, konzumací alkoholu, diabetem, epilepsií, infekcí HIV.
Diagnostika není složitá, jelikož nález je velice charakteristický, nejsou zapotřebí žádné zobrazovací metody či biochemická vyšetření (nález ztluštění palmární aponeurózy prstů – uzel nebo pruh, zkrácení longitudinálních vláken tvořících ztluštělé pruhy palmární a digitální aponeurózy).

Standardní terapií DK je operace.
ČSChR a ČChS ve svém stanovisku ze dne 25. 3. 2013 uvedly, že v současné době je nejčastější chirurgická léčba, zahrnující postup od limitovaných výkonů (fasciotomie) až po rozsáhlé výkony (fasciektomie), přičemž fasciotomie je dominantní. O standardu nelze hovořit, neboť typ výkonu je vždy zvolen podle konkrétního stavu pacienta. ČSOT (Česká společnost pro ortopedii a traumatologii) uvedla, že nejobvyklejší je chirurgická léčba. Dne 30. 6. 2016 ČSChR doplnila své stanovisko tím, že fasciotomie je zákrokem pouze dočasným nebo přípravným v případě, že není možné provést kurativní léčební výkon.
Obvykle je chirurgická léčba indikována v takovém stupni postižení, kdy dochází k flexi prstů 20˚ a větší. V nepříliš pokročilých a rozsáhlých případech lze provést perkutánně fasciotomii jehlou nebo malým skalpelem; častěji se používá **excize kolagenních pruhů, celé postižené fascie nebo aponeurózy, někdy je zapotřebí i kožní plastika**. Doba rekonvalescence je mezi 6 týdny a 4-6 měsíci; v tomto období je zapotřebí intenzivní fyzioterapie. **Volba léčebné strategie závisí na rozsahu postižení. Míra postižení je charakterizována stupněm kontraktury.** Přístup k léčebné strategii je individuální, lékař posuzuje, zda je zákrok indikován na základě pacientova hodnocení funkčního poškození nebo za použití tzv. „table top testu“. V případě, že pacient není schopen současně položit dlaň a postižený prst na podložku, je operace žádoucí. Vzhledem k tomu, že v ČR není v současné době k dispozici hrazená farmakologická léčba (tj. kolagenáza), je jedinou v reálné praxi hrazenou léčbou DK operace. Jedná se invazivní zákrok, který může přinést komplikace. Operace s sebou nese rizika v podobě rané infekce, neuropraxie, poranění nervů, poranění artérií, hematomů, komplexního regionálního bolestivého syndromu, bolesti a výjimkou není ani poměrně častá rekurence, která obvykle vede k dalšímu chirurgickému zákroku, někdy je zapotřebí i kožní plastika. Pokud pacient podstupuje zákrok opakovaně (agresivní forma), jedna či více komplikací se objeví v průběhu času u téměř všech pacientů a velmi často vede k invalidizaci. Kvalita života je pak samozřejmě negativně ovlivněna.
Jiná terapie pacientů, kteří nesplňují kritéria pro standardní léčebný postup, kterým je v současné době chirurgický zákrok, ať již z důvodu jiného onemocnění nebo z důvodu oddálení dlouhodobé léčby spojené s rekonvalescencí, v současné době neexistuje. Alternativou je aplikace kolagenázy: po injekčním podání do postiženého vazivového pruhu je následující den prst manipulován s cílem dosáhnout ruptury ztluštělého vazivového pruhu. Cílem provedených studií byla redukce kontraktury na 0-5°. Neaplikuje se žádná extenzivní rehabilitace, ale po určitou dobu je doporučováno nošení dlah a domácí rozcvičování. Celá procedura probíhá v ambulantním režimu. Zkušenosti z klinických studií s přípravkem Xiapex jsou v tuto chvíli omezeny na maximálně 3 injekce na kontrakturu a na maximálně 8 injekcí podaných celkem jednomu pacientovi.
Pacienti musí být poučeni, aby se dostavili druhý den po aplikaci přípravku Xiapex na kontrolu k lékaři, který vyšetří ruku, do které byla injekce podána, a provede extenzi prstu pro uvolnění kontraktury.

Dle stanoviska ČSChR a ČChS dochází k rekurenci či progresi DK po předešlém chirurgickém řešení pouze u agresivní formy DK, a to asi každé 3 roky, přitom častější je progrese (výskyt na jiném místě než při minulé intervenci). U neagresivní formy DK lze počítat s jedním, maximálně dvěma zákroky za život.

Účinnost přípravku Xiapex byla hodnocena ve dvou klinických studiích CORD I (AUX-CC-857) a CORD II (AUX-CC-859) s pacienty s Dupuytrenovou kontrakturou (4,5).

Studie CORD I (4) byla prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie, zahrnuto 308 dospělých pacientů s flexní kontrakturou prstu 20° a více vazivového pruhu kontraktury postihující MP kloub nebo o 20° až 80° vazivového pruhu kontraktury postihující PIP kloub, kdy není možné současně položit postižený prst a dlaň na stůl. Studie byla prováděna po 90 dní, účastnilo se jí 16 center v USA. Účinnost byla vyhodnocena ze sledování 203 pacientů, jimž byla aplikovaná kolagenáza, 103 pacientů po aplikaci placeba. Byly aplikovány až 3 injekce kolagenázy nebo placeba (tj. vždy 1 injekce v odstupu 30 dní, pokud bylo třeba). Injekce obsahovala dávku 0,58 mg kolagenázy, což odpovídá 1 injekci léčivého přípravku Xiapex. Den po podání injekce byla provedena extenze vazivového pruhu. Primárním cílem studie byla redukce kontraktury na méně než 5° po 30 dnech po poslední injekci. Po aplikaci kolagenázy bylo dosaženo primárního cíle u 64,0 % případů kontraktur oproti 6,8 % u placeba (p<0,001), u MP byla účinnost dosažení primárního cíle 76,7 % vs. 7,2 % u placeba, u PIP 40 % vs. 5,9 % u placeba (p<0,001). Medián času k dosažení primárního cíle byl 56 dní, tzn. 2 aplikované injekce (u MP byla průměrná doba dosažení primárního cíle 36 dní). Průměrně byla změna u MP z 48,0° na 7,2°. 88,9 % MP, kterým byla podána kolagenáza se vstupním stavem kontraktury 50° a méně dosáhlo primárního cíle, u vstupního stavu kontraktury vyšší než 50° bylo dosaženo primárního cíle u 57,7 % kontraktur. Primárního cíle bylo dosaženo u 80,9 % PIP se vstupní kontrakturou 40° a méně a u 22,4 % se vstupní kontrakturou vyšší než 40°. Po aplikaci kolagenázy došlo k významnému rozšíření pohybu ve srovnání s placebem (z 43,9° na 80,7° vs. z 45,3° na 49,5°), u MP šlo o vzestup z 42,6° na 83,7°, u PIP z 46,4° na 74,9°. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly lokalizovaný otok, bolest, hematomy, svědění, zvětšení a citlivost lymfatických uzlin. Byly hlášeny tři závažné nežádoucí události: 2 protržení šlachy a 1 komplexní algodystrofický syndrom. Nebyly pozorovány žádné změny ve flexi nebo síle stisku, žádné systémové alergické reakce nebo poškození nervů.

Studie CORD II (5) byla prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická klinická studie za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti kolagenázy v redukci stupně kontraktury a zhodnocení rekurence po ukončení studie. Studie byla vedena po 90 dní, poté následovala 9měsíční open-label fáze. Bylo zahrnuto 66 dospělých pacientů, tito byli randomizováni dle kontraktury MP (20°-100°) a PIP (20°-80°) v poměru 2:1. 45 pacientům byla aplikována kolagenáza (20 MP, 25 PIP), 21 pacientům placebo (11 MP, 10 PIP). Byly aplikovány maximálně 3 injekce v léčbě téže kontraktury, 1 aplikací bylo aplikováno 0,58 mg kolagenázy. Den po aplikaci kolagenázy byla provedena ruptura vaziva. Pacienti byli instruováni, aby nasadili doma a na noc dlahu až po 4 měsíce po zákroku a prováděli cvičení s prsty za účelem rozšíření normálních denních aktivit. Další návštěvy se konaly 7. a 30. den po injekci. Léčba jedné kontraktury mohla být provedena maximálně 3 injekcemi kolagenázy v 30denních intervalech, každý pacient mohl podstoupit maximálně 8 léčebných cyklů (1 cyklus – 1 injekce) během 12 měsíčního sledování. Pokud byla kontraktura vyléčena dříve než po 3 aplikacích, mohla být léčena jiná kontraktura téhož pacienta, celkem však mohlo být jednomu pacientovi během 12 měsíců aplikováno 8 injekcí. Primárním cílem studie bylo dosažení redukce kontraktury do 5° normálního rozsahu pohybu a hodnocení bylo prováděno po 30 dnech od poslední aplikované injekce. Cíle studie bylo dosaženo u 44,4 % pacientů, jimž byla aplikována kolagenáza vs. 4,8 % u placeba (p<0,001). Medián 57 dnů představuje dobu do získání primárního cíle ve skupině kolagenázy, tzn. došlo ke 2 dvěma aplikacím kolagenázy. Pro léčbu 20 primárních kontraktur (byla léčena jako první) bylo třeba průměrně 1,5 aplikace. Statistická významnost výsledků účinnosti byla prokázána u MP kloubů ve skupině

kolagenázy oproti placeba (13 z 20 vs. 1 z 11, p=0,003), výsledky u PIP kloubů nebyly statisticky významné (7 z 25 vs. 0 z 10, p=0,069). Předchozí operace kontraktury neměla vliv na dosažení primárního cíle.
Za rekurenci byl považován vzrůst na 20° a více omezení pohybu, během studie bylo hmatatelné vazivo a původně bylo dosaženo u kontraktury primárního cíle. U 20 pacientů s primární kontrakturou (zařazeni po 90 dnech studie do sledování) po dosažení primárního cíle léčených kolagenázou nebylo dosaženo po 12 měsících od zahájení klinické studie takto definované rekurence.
V open-label fázi studie byla účinnost podobná jako v průběhu zaslepení studie: 50,7 % všech kontraktur dosáhlo primárního cíle, vyšší účinnost však byla u MP kontraktur než u PIP (67,7 % vs. 36,1 %). Režim podání se nelišil od zaslepené fáze studie, jednomu pacientovi mohlo být podáno maximálně 8 injekcí. Nebyla pozorována žádná rekurence.
V zaslepené fázi studie bylo dosaženo průměrného snížení stupně kontraktury z původního stavu o 70,5 % ± 29,2 % ve skupině s kolagenázou a o 13,6 % ± 26,1 % ve skupině placeba. Průměrné zvýšení v rozsahu pohybu bylo signifikantně vyšší u kolagenázy: 35,4° ± 17,8° než u placeba 7,6° ± 14,9° (p<0,001). Účinnost aplikovaných injekcí v open-label fázi byla podobná jako po aplikovaných injekcích v zaslepené fázi: 50,7 % všech kontraktur dosáhlo hodnoty do 5° normálního rozsahu pohybu. U žádné primární MP kontraktury nedošlo v 9měsíčním sledování po léčbě k rekurenci. Délka onemocnění je významně kratší u pacientů s nižší závažností kontraktury, proto je vhodné uvažovat dřívější léčbu kolagenázou, jelikož je vyšší odpověď na léčbu.
Nebyly pozorovány žádné ruptury šlach nebo systémové alergické reakce, nejčastější nežádoucí účinky byly spjaty s injekcí nebo extenzí kontraktury.
Do open-label fáze bylo zařazeno 64 pacientů, dokončilo ji 58 pacientů.
Pacienti, kterým byla aplikována kolagenáza, hlásili alespoň jeden nežádoucí účinek související s aplikací (ve srovnání s placebem: 8 z 21): periferní edém, hematomy, silná bolest, krvácení nebo bolest v místě vpichu, síla stisku a flexe nebyly ovlivněny. Většina nežádoucích účinků byla střední nebo slabé intenzity. Byl hlášen jeden závažný nežádoucí účinek. Nežádoucí účinky pozorované během 90denní studie byly obdobné těm, které nastaly v následujícím 9měsíčním sledování účinnosti a bezpečnosti podání kolagenázy.

Primárním cílovým parametrem obou uváděných klinických studií bylo zhodnocení počtu (procenta) pacientů, kteří dosáhli zmenšení kontraktury ve vybraném primárním kloubu (MP nebo PIP) na 5° nebo méně za 30 dní po poslední injekci do tohoto vazivového pruhu.
Jiné cílové parametry zahrnovaly snížení stupně kontraktury o ≥50 % oproti výchozímu stavu, procentuální změnu stupně kontraktury od výchozího stavu, změnu rozsahu pohybu od výchozího stavu, celkové hodnocení spokojenosti pacienta s léčbou a celkové zhodnocení závažnosti kontraktury lékařem.
Ve srovnání s placebem vykazoval přípravek Xiapex klinicky významný přínos v počtu (procentu) pacientů, kteří dosáhli primárního cílového parametru zmenšení kontraktury všech léčených kloubů na 5° nebo méně za přibližně 4 týdny po poslední injekci (MP+PIP, pouze MP, pouze PIP). U pacientů, kteří dosáhli zlepšení kontraktury vybraného kloubu na 5° nebo méně, byl průměrný počet injekcí, nutných pro dosažení tohoto zlepšení ve 2 klinických studiích, 1,5.
Aplikace kolagenázy jevila klinicky významný přínos ve srovnání s placebem ve snížení stupně kontraktury, zvýšení rozsahu pohybu ve všech léčených kloubech (MP+PIP, pouze MP, pouze PIP) ve srovnání s výchozím stavem a v lepším celkovém hodnocení spokojenosti pacienta s léčbou.

Procentuální zastoupení pacientů, kteří dosáhli snížení stupně kontraktury na 5° nebo méně po poslední injekci do vazivového pruhu kontraktury postihující vybraný primární kloub

	CORD I		**CORD II**	
	XIAPEX	Placebo	XIAPEX	Placebo
MP+PIP klouby	N=203	N=103	N=45	N=21
	64,0 %	6,8 %	44,4 %	4,8 %
p-hodnota	<0,001	-	<0,001	
MP klouby	N=133	N=69	N=20	N=11
	76,7 %	7,2 %	65,0 %	9,1 %
p-hodnota	0,001	-	0,003	-
PIP klouby	N=70	N=34	N=25	N=10
	40,0 %	5,9 %	28,0 %	0,0 %
p-hodnota	0,001	-	0,069	-

Střední hodnota zvýšení rozsahu pohybu ve srovnání s výchozím stavem po poslední injekci do vazivového pruhu kontraktury postihující vybraný primární kloub

	CORD I		**CORD II**	
	XIAPEX	Placebo	XIAPEX	Placebo
MP+PIP klouby	N=203	N=103	N=45	N=21
Střední hodnota výchozí hodnoty	43,9	45,3	40,3	44,0
Střední hodnota konečné hodnoty	80,7	49,5	75,8	51,7
Střední hodnota zvýšení	36,7	4,0	35,4	7,6
MP klouby	N=133	N=69	N=20	N=11
Střední hodnota výchozí hodnoty	42,6	45,7	39,5	41,4
Střední hodnota konečné hodnoty	83,7	49,7	79,5	50,0
Střední hodnota zvýšení	40,6	3,7	40,0	8,6
PIP klouby	N=70	N=34	N=25	N=10
Střední hodnota výchozí hodnoty	46,4	44,4	41,0	47,0
Střední hodnota konečné hodnoty	74,9	49,1	72,8	53,5
Střední hodnota zvýšení	29,0	4,7	31,8	6,5

Na základě dotazníku Celkové hodnocení spokojenosti pacienta s léčbou zaznamenalo více než 85 % subjektů v klinické studii CORD I a CORD II buď že je s léčbou přípravkem Xiapex celkem spokojeno, nebo velmi spokojeno, ve srovnání s přibližně 30 % pacientů léčených placebem (p<0,001). Vyšší spokojenost pacientů odpovídala zlepšenému rozsahu pohybů (r=0,51, p<0,001).

Ze studie CORDLESS (6), do níž bylo zahrnuto 1080 léčených DK ze samostatných klinických studií, také plyne, že 57,7 % DK dosáhlo primárního cíle (redukce kontraktury na méně než 5°). Pokud by byly započítány DK, které byly vyléčeny i částečně, byla by úspěšnost kolagenázy asi 86 %.

Bezpečnost léčivého přípravku: Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v průběhu klinických studií přípravku Xiapex byly lokální reakce v místě injekce, jako je například periferní edém (omezený na místo injekce), kontuze (včetně ekchymózy), krvácení a bolesti v místě injekce. Nežádoucí účinky v místě injekce byly velmi časté, vyskytovaly se u naprosté většiny pacientů. Byly většinou mírné až střední intenzity a obecně do 1-2 týdnů po injekci vymizely. Byly hlášeny také závažné nežádoucí účinky související s léčivým přípravkem: ruptura šlachy (3 případy), tendinitida (1 případ), jiná poranění ligamenta (1 případ) a komplexní regionální bolestivý syndrom (algodystrofie, Sudekova atrofie – 1 případ).

Žadatel ve svém podání ze dne 18. 2. 2015 založeném do spisu pod č. j. sukl237806/2015 předložil jako důkazy pro zhodnocení terapeutické zaměnitelnosti s chirurgickou léčbou - fasciektomií tyto podklady:

- Cervero RS et al. Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium hystolyticum versus subtotal fasciectomy. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:293 WWW: http://www.biomedcentral.com/1471-2474/14/293
- Denkler K. Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren´s Disease: A 20-years review of the english literature, Eplasty. 2010 Jan 27;10:e15. WWW: http://dupuytrens.org/DupPDFs/2010_Denkler.pdf
- Dias J. et al. Surgical management of Dupuytren's contracture in Europe: regional analysis of a surgeon survey and patient chart review. Int J Clin Pract, March 2013, 67, 3, 271–281. doi: 10.1111/ijcp.12106
- Ines m et al. Cost-minimization analysis of collagenase clostridium Histolyticum compared with fasciectomy in patients with Dupuytren's contracture in portugal. VALUE IN HEALTH, 14, 2011, A233 – A510
- Mehta S, Belcher H.J.C.R. A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2014) 67, 368e372
- Naam, N. H.: Functional outcome of collagenase injections compared with fasciectomy in treatment of Dupuytren's contracture HAND (2013) 8:410–416 doi: 10.1007/s11552-013-9540-7
- Peimer C. A. et al.: Safety and tolerability of collagenase Clostridium histolyticum and fasciectomy for Dupuytren´s contracture, J Hand Surg, 2015, Vol. 40E(2) 141–149
- Salas-Cansado MD. Budget impact analysis in Spanish patients with Dupuytren's contracture: Fasciectomy vs. collagenase Clostridium histolyticum. Chirurgie de la main 32 (2013) 68–73
- Schmoranzová A.: Dupuytrenova kontraktura, Lékařské listy. 2014, roč. 2014, č. 4, s. 31-34.
- Skodny P, Peimer CA, Mackowiak JI. Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture: Patterns of Use and Effectiveness in Clinical Practice. J Hand Surg Am. 2013;38(12):2370e2376.
- Warwick D. et al. Collagenase clostridium histolyticum in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. The Journal of Hand Surgery. (European Volume) 2015, Vol. 40E(2) 124 – 132

- Sugden P et al. Systematic Review Comparing the Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum (Xiaflex®) Injection with Surgical Fasciectomy for the Treatment of Dupuytren's Contracture. VALUE IN HEALT H 1 6, 2013, A323–A636 (Sugden 2013)

Odborná publikace Schmoranzová 2014 (7) souhrnně pojednává o léčbě Dupuytrenovy kontraktury. Otevřenou nebo zavřenou (jehlovou) fasciotomii hodnotí jako léčbu vhodnou pro mírné formy nemoci, ke snížení velkých deformit prstů. Je zde vysoké riziko rekurence do dvou let a v jizevnatém terénu se podruhé špatně operuje. Tuto techniku tedy doporučuje pro vážněji nemocné nebo pro velmi staré pacienty. K fasciektomii se uvádí, že odstranění dlaňové povázky se může provést selektivně, kdy se vytne jen ta část aponeurózy, která činí potíže a vytváří kontrakturu. Defekt v aponeuróze se pak doplňuje jiným materiálem tak, aby nedošlo ke spojení pruhu a rekurenci. V posledních letech se od velkých heroických operačních výkonů stále více přiklání k menším výkonům, které funkci ruky spíše vylepšují. Současný algoritmus rozhodování je tedy následovný: počínající problémy s funkcí ruky – fasciotomie, těžší nález – fasciektomie, recidivující potíže – dermofasciektomie. Protože je tu velké riziko tuhnutí kloubů a otoku, měla by imobilizace ruky trvat jen po nezbytně dlouhou dobu, případně by měl být volen výkon takového rozsahu, aby umožnil pacientovi brzy cvičit. O aplikaci kolagenázy se článek v stručnosti vyjadřuje jako o léčbě, kterou možno využít u všech forem DK kontraktury. Tímto postupem se nejen možno vyhnout určitým operačním rizikům, ale hlavně pacient od prvního dne má ruku plně mobilní.

Studie Naam 2013 (8) je observační, retrospektivní, longitudální studie provedena v jednom centru srovnávající 25 pacientů léčených chirurgicky a 21 pacientů, kteří podstoupili léčbu kolagenázou. U skupiny léčené kolagenázou byla průměrná poinjekční kontraktura 3,6°±7,2° u MP kloubů a 17,5°±10,6° u PIP kloubů. U chirurgické léčby byla pointervenční kontraktura 3,7°± 6,1° u MP kloubů resp. 8,1°±13,2° u PIP kloubů. Pacienti léčeni kolagenázou se vrátili ke svým normálním aktivitám 1,9 dne po zákroku, zatímco u pacientů léčených fasciektomii tato doba trvala v průměru 37,4 dne (p<0,0001).
Průměrná změna kontraktury byla u MP kloubů kolagenázou -39,9°±21,9° a -37,7°±15,4° pro fasciektomii, u PIP kloubů byl kolagenázou dosazeno redukce -12,5°±24,7° a u fasciektomie -21,8°±15,3°).
Průměrné disability/symptom score (DASH) bylo signifikantně nižší u pacientů léčených kolagenázou v prvních třech měsících (p<0,01). Po dvou letech po zákroku byla většina pacientů spokojena se zákrokem, tj. 92 % pacientů léčených kolagenázou a 96 % pacientů léčených fasciektomii (nesignifikantní rozdíl). Na závěr autoři studie uvádějí, že kolagenáza může být alternativou fasciektomie a její výhodou je dřívější návrat pacientů k běžným aktivitám.

Studie Skodny 2013 (9) je retrospektivní studie srovnávající výsledky s výsledky registračních studií 2. fáze tj. studie CORD I a CORD II vedené výše. Do studie bylo zahrnuto 501 pacientů, přičemž 463 bylo vhodných pro analýzu. Pro jeden vazivový pruh bylo použito v průměru 1,08 injekce. U 93 % pacientů byla použita pouze jedna injekce. Počet návštěv na aplikaci jedné injekce byl 2,92. Průměrná redukce kontraktury byla 75 % (průměrně z 49° na 12°). Rozmezí pohyblivostí se zvýšilo průměrně o 37° (ze 44° na 81°) a dosažení plné korekce kontraktury tj. 0°až 5° dosáhlo 67 % pacientů ve srovnání s 39 %

pacientů v registračních studiích. Ze závěrů studie vyplývá, že účinnost terapie byla srovnatelná s registračními studiemi, přičemž bylo ale použito nižšího počtu injekcí.

Review Denkler 2010 (10) hodnotí intraoperativní a postoperativní komplikace spojené s fasciektomií provedené v léčbě Dupuytrenovy kontraktury. Byla zahrnutá dostupná literatura originálních prací z roků 1988 až 2008, které referují o komplikacích spojených s provedením fasciektomie. Review zahrnuje 143 článků, ve který byla míra komplikací 3,6 % až 39,1 %. Závažné komplikace se vyskytly v 15,7 % případů a zahrnovaly poškození nervů na prstech (3,4%), poškození arterií (2 %), infekce (2,4 %), hematom (2,1 %) a algodystrofický syndrom (5,5 %). Mezi další časté reakce, které byly popsány, patří hypersenzivitita po podání injekce (9,9 %), komplikace hojení rány (22,9 %) a spektrum jiných komplikací. Ve třech studiích, ve kterých byli zahrnuté případy a primární i případy rekurencí byla zaznamenána 10 x vyšší pravděpodobnost poškození nervů na prstech (~20 %) ve srovnání s léčbou primárního onemocnění.

Review Dias 2013 (11) srovnává použití chirurgické léčby Dupuytrenovy kontraktury ve 12 evropských zemích včetně České republiky s použitím online dotazníků. Do srovnání se zapojilo 687 chirurgů a z toho 19 % bylo z východních zemí, co zahrnovalo Českou republiku, Polsko a Maďarsko. 95 % všech chirurgů používalo fasciektomii pro léčbu Dupuytrenovy kontraktury, dále 70 % fasciotomii, 38 % dermofascietomii a pouze 35 % perkutální jehlovou fasciotomii. Dle údajů vztažených pouze na chirurgy zapojené do studie z České republiky používalo fasciotomii pouze 4 % chirurgů. Nejvíce chirurgů bylo spokojeno s fasciektomii. Komplikace během operace byly průměrně v 4,0 % případů, post operační komplikace byli průměrně v 34 %. Ve všeobecnosti byl zákrok ve ≥ 97 % případů úspěšný. Pouze 2 % pacientů potřebovalo opětovnou reoperaci jeden rok od předchozího zákroku. Ve východních zemích byl průměrný interval mezi první a následní procedurou 6,3 ± 4,4 měsíců. 54 % pacientů nemělo po zákroků žádné noduly nebo kontraktury.

Studie Warwick 2015 (12) je open-label studie fáze IIIb zahrnující nemocnice z 28 evropských lokalit z osmých zemí. Pacienti byli zahrnuti do studie, pokud měli hmatnou kontrakturu na MP nebo PIP kloubu ≥ 20 % (jinou než na palci). Všichni pacienti byli léčení CCH, přičemž ve studii nebyla kontrolní skupina. 254 pacientů s Dupuytrenovou kontrakturou bylo v 74 % léčeno CCH. 79 % pacientům byla aplikována 1-2 injekce, pouze v 8 % případů byly aplikovány 4 nebo 5 injekce CCH. Průměrným zlepšením v pasivním extenčním deficitu bylo 34° v prvním dni, se zlepšením v dalších 7 dnech na 42°. Průměrně bylo použito 1,25 injekcí na kontrakturu. Průměrný čas do zotavení po zákroku byl 4 dny. Studie dále hodnotila spokojenost pacientů s léčbou a zlepšení funkčnosti ruky.

Strukturované review Peimer 2015 (13) zahrnuje 11 klinických studií hodnotící léčbu CCH (souhrnně 1082 pacientů) a 48 evropských studií hodnotících léčbu fasciektomií (souhrnně 7727 pacientů). Incidence nežádoucích účinků byla numericky nižší u léčby CCH než u jejího ekvivalentu fasciektomie včetně poškození nervů (0 % vs. 3.8 % [0 %–50 %]), neuropraxie (4.4 % vs. 9.4 % [0 %–51.3 %]), algodystrofický syndrom (0.1 % vs. 4.5 % [1.3 %–18.5 %]) a poškození cév (0 % vs. 5.5 % [0.8 %–16.5 %]). U poškození šlach (0.3 % vs. 0.1 % [0 %–0.2 %]), poškození kůže (16.2 % vs. 2.8 % [0 %–25.9 %]) a vzniku hematomu (77.7 % vs. 2.0 % [0 %–25 %]) byla numericky vyšší incidence u CCH. Nežádoucí účinky, které se nevyskytovaly u fasciektomie ale pouze u léčby CCH, byly periferní edém, bolest končetiny, bolest

v místě vpichu, hemoragie, pruritus, citlivost a lymfadenopatie. Léčba CCH byla spojena s nižší incidencí nežádoucích účinků, které byly mírné nebo středné závažné a odezněly v průběhu 7-10 dnů.

Publikace Mehta 2014 (14) srovnává prospektivní data z jednoho centra pro léčbu kolagenázou a chirurgickou léčbu (fasciektomie). Do srovnání bylo zahrnuto 40 pacientů. Z výsledků farmakoekonomické analýzy vyplývá, že léčba Dupuytrenovy kontraktury na jednom prstu je nákladově efektivnější při použití kolagenázy než u léčby fasciektomii. Nákladová efektivita v tomto případě byla srovnávaná ve Velké Británii. S ohledem na rozdílné náklady v klinické praxi v České republice tudíž na ní Ústav při hodnocení žadatelem předložených důkazů nebral ohled.

Salas-Cansado 2013 (15) je farmakoekonomická analýza hodnotící dopad do rozpočtu pro Španělsko, která srovnávala účinnost terapie CCH vůči chirurgické léčbě fasciektomii pro následující 3 roky. Analýza počítala s 5100 provedených fasciektomií za rok (s 5 % navýšením) a 20 %, 30 % a 40 % ročním použitím kolagenázy a dále s dalším nárůstem počtu dosud neléčených pacientů léčených kolagenázou - 10 %, 15 % a 20 %. CCH měla kumulativní dopad do rozpočtu € 45 971. Nakolik analýza byla provedena ve Španělsku, Ústav se vzhledem k rozdílným nákladům na obě intervence ve Španělsku a v České republice Ústav touto publikací dále nezabýval.

Studie Cervero 2013 (16) je observační retrospektivní studie, která srovnává terapii CCH a chirurgickou léčbu – fasciektomii ve Španělsku a hodnotí tyto metody rovněž ve farmakoekonomickém kontextu. Dle studie je v rámci současné chirurgické léčby prováděná v 80-90 % případů DK fasciektomie ve Španělsku. Do studie bylo zahrnuto 91 pacientů – 48 (52,75 %) s průměrným věkem 65,9 let (9,2) a s postiženým počtem prstů 1,33 (0,48) u chirurgické větve a 43 (47,25 %) s průměrným věkem 65,1 (9,7) let a postiženým počtem prstů 1,16 (0,4) ve větvi léčené CCH. Všichni pacienti zahrnuti do studie byli dospělí s diagnostikovanou DK a léčení jednou z uvedených dvou metod. Léčba CCH byla omezena na maximálně dva prsty v rámci jedné ruky. Dělení stupně kontraktury vycházelo z klasifikace britské společnosti pro chirurgii ruky - <30° lehká, 30-60° střední a >60° těžká pro iniciální kontrakturu a výsledek byl pro – 0-5° excelentní, 5-20° dobrý a >20° nedostatečný. Dle výsledků studie bylo zaznamenáno u léčby CCH zlepšení v MP kloubu o 88 % ve srovnání s původní kontrakturou (průměrná korekce 42°). U PIP kloubu bylo pozorováno průměrné zlepšení 32° (52 %).
Studie Cervero 2013 se rovněž zabývala farmakoekonomickým srovnáním obou intervencí ve Španělsku. Vzhledem k rozdílným nákladům na obě intervence ve Španělsku a v České republice se Ústav touto části publikace dále nezabýval.

Abstrakt Ines 2011 (17) popisuje farmakoekonomickou analýzu z Portugalska srovnávající přímé náklady na léčbu Dupuytrenovy kontraktury CCH a fasciektomií. Ústav se vzhledem k rozdílným nákladům na obě intervence v Portugalsku a v České republice touto publikací dále nezabýval.

Abstrakt Sugden 2013 (18) popisuje review srovnávající efektivitu a bezpečnost léčby CCH s chirurgickou léčbou – fasciektomií. Review zahrnovalo 69 studií zaobírajících se fasciektomií. Klinická úspěšnost a míra rekurence byla u obou terapeutických přístupů srovnatelná (klinická úspešnost CCH 63% a fasciektomie 69 %, rekurence po čtyřech letech 28 % CCH a 21 % fasciektomie). Komplikace byly častější po fasciektomii.

Srovnatelná účinnost

Ze studie CORDLESS (6), v níž bylo zahrnuto 1080 léčených DK ze samostatných klinických studií, plyne, že 57,7 % DK dosáhlo primárního cíle (redukce kontraktury na méně než 5°). Pokud by byly započítány DK, které byly vyléčeny i částečně, byla by úspěšnost kolagenázy asi 86 %. Obdobnou účinnost fasciektomie a CCH uvádějí systematická review Sugden 2013 (18) a studie Naam 2013 (8) popsané výše. Dle studie Skodny 2013 (9) byl počet injekcí ve srovnání s registračními studiemi nižší, tj. průměrně 1,08 injekce, přičemž plné korekce (zmenšení kontraktury na méně než 5°) dosáhlo 67 % pacientů ve srovnání se 39 % pacientů s dosažením plné korekce z registračních studií. Dle odborného stanoviska ČSChR ze dne 30. 6. 2016 je dle jejich zkušeností nejčastěji u pacientů s DK přítomen jeden dominantní pruh a případně jeden či dva pruhy vedlejší. Takovéto postižení lze terapeuticky dostatečně zasáhnout použitím jednoho balení kolagenázy. Pro úplnost Ústav uvádí, že dle indikačního omezení navrženého žadatelem bude možné podávat pouze jednu injekci v rámci jedné intervence resp. jedna aplikace pro léčbu jedné kontraktury. Znění těchto podmínek úhrady Ústav sice za účelem přesnější definice výrazu „intervence“ upravuje, význam s ohledem na předloženou farmakoekonomickou analýzu zůstává stejný, viz také část „Podmínky úhrady“.

K operaci, při níž dojde k protnutí pruhů s jejich ponecháním nebo jejich úplné odstranění, je indikován pacient, jemuž trvale ohnuté prsty brání přitisknout celu plochu dlaně k podložce. Volba léčebné strategie závisí na rozsahu postižení, míra postižení je charakterizována stupněm kontraktury. ČSChR a ČChS ve svém stanovisku ze dne 25. 3. 2013 nepopsaly, co je považováno za úspěšnou léčbu DK, ale uvádějí, že pokud by za úspěšnou léčbu bylo považováno zmenšení flexe, pak je chirurgické řešení úspěšné ve většině případů. Takové určení úspešnosti léčby dle Ústavu nelze srovnávat s léčbou CCH a definici úspěšné léčby – redukce kontraktury méně než 5°.

ČSChR nicméně ve svém stanovisku ze dne 30. 6. 2016 uvedla, že léčba CCH by měla být srovnávana s fasciektomií, na rozdíl od fasciotomie, která nemá obdobnou účinnost v porovnání s aplikaci Xiapexu. Při použití CCH dochází k „rozpuštění“ pruhů a uzlů kontraktury v místě její aplikace velmi podobně jako při jejich odstranění otevřeným chirurgickým přístupem. Redukce objemu nebo úplné odstranění patologické tkáně kontraktury má pak podobný výsledek jako otevřená fasciektomie, navíc bez vedlejších rizik operačního výkonu. Odborná společnost s odkazem na studii Naam 2013 (8) tak považuje komparátor fasciektomie za vhodně zvolený v souladu s klinickou praxí a s principy medicíny založené na důkazech.

Ke srovnatelné efektivitě CCH a fasciektomie ČSChR dále uvádí, že výsledky publikované v různých studiích zkoumajících efektivitu, jsou nedostatečné pro to, abychom dokázali stanovit, která z léčebních metod je „lepší“ nebo „horší“. Vzhledem k významné heterogenitě projevů nemoci, nejednotným kritériím pro rekurenci jak akademickým tak funkčním, závislosti efektu na osobní zkušenosti chirurga (zvláště u fasciektomie) a dalším faktorům lze říci, že randomizovanou a zaslepenou studii, která by tyto otázky definitivně zodpověděla nelze z podstaty věci vést ani nyní ani v budoucnu.

Rekurence

Dle stanoviska ČSChR a ČChS ze dne 25. 3. 2013 dochází k rekurenci či progresi DK po předešlém chirurgickém řešení pouze u agresivní formy DK, a to asi každé 3 roky, přitom častější je progrese (výskyt na jiném místě než při minulé intervenci). U neagresivní formy DK lze počítat s jedním, maximálně dvěma zákroky za život. Dle odborného stanoviska ČSChR ze dne 30. 6. 2016 je s odkazem na studii CORDLESS (6) rekurence u kloubů s dosažením extenčním deficitem 47 % (pro MP klouby 39 % a pro PIP klouby 66 %) (pro extenční deficit 20° a více stupňů). U fasciektomie se pohybuje v závislosti na kritériích pro definici rekurence průměrně kolem 39 %. K výše uvedenému se odborná společnost dále vyjadřuje, že s ohledem na různé hranice rekurence v odborné literatuře znemožňovalo vzájemné srovnání efektivity jednotlivých léčebných postupů. Nyní je rekurence definována jako návrat kontraktury kloubu na 20° - 30° po předchozím dosažení plné extenze nebo maximálně 5 stupňové omezení extenze v léčeném kloubu. Dle tohoto parametru rovněž není možné hodnotit disabilitu kloubů u léčeného pacienta. Tato diskrepance mezi literárně definovanou rekurencí a „funkčně“ významnou rekurencí spolu se značnou heterogenitou dat znesnadňuje porovnání dat publikovaných v odborné literatuře a srovnání efektivity jednotlivých léčebných postupů.

S ohledem na výše uvedené studie, stanoviska odborných společností a na limitace proveditelnosti přímého srovnání obou intervencí a dále s ohledem na použití těchto intervencí v klinické praxi Ústav považuje léčbu kolagenázou za srovnatelnou s provedením chirurgického výkonu – fasciektomií.

Referenční indikace je léčba Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s hmatným vazivovým pruhem kontraktury.

Zařazení do referenční skupiny

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek není zařazený do referenční skupiny.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím (dále jen "referenční skupina"), tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 384/2007 Sb. a proto přípravek XIAPEX 0,9 MG INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG, kód SUKL 0168122 do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Posouzení inovativnosti

- Návrh žadatele:

Žadatel nenavrhuje posouzení jako vysoce inovativní přípravek.

- Stanovisko Ústavu:

Za vysoce inovativní přípravky jsou považovány dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem, nebo představuje zásadní zlepšení léčby.

Za vysoce inovativní léčivé přípravky se dále dle ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. považují léčivé přípravky vymezené následujícím způsobem:

Dle písm. a) se jedná o léčivé přípravky, u kterých je ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 % / které jako jediné snižují podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 % / které jako jediné snižují závažné lékové interakce alespoň o 40 % / u kterých dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo které snižují rozvoj závažných komplikací o více než 40 %.

Dle písm. b) uvedené odstavce se jedná o léčivé přípravky, které mají při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle ustanovení § 27 odst. 2 obdobně.

A dle písm. c) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně jejich přínos pro léčbu, jestliže: přípravky nemají alternativu / přípravky lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti / přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo / přípravky jsou klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Maximální cena

Maximální cena léčivého přípravku Xiapex byla stanovena v tomto správním řízení, sp. zn. SUKLS20077/2012 rozhodnutím ze dne 26. 6. 2013 (nabylo právní moci v části maximální ceny dne 17. 7. 2013) a činí 17 686,51 Kč za balení.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)

- Návrh žadatele:

Žadatel navrhuje ODTD=1 injekce.

- Stanovisko Ústavu:

ODTD v skupině vzájemně zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kolagenáza *Clostridium histolyticum* byly stanoveny v souladu s ustanovením § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. a vychází z dávkování dle SPC (1).

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg/den)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO	Doporučené dávkování dle SPC
Kolagenáza Clostridium histolyticum	M09AB02	0,0207 mg (0,58 mg/4týdny)	1x denně	0,9 mg	0,58 mg/4týdny

Definovaná denní dávka dle WHO pro kolagenázu Clostridium histolyticum byla stanovena na 0,9 mg (2).

Doporučená dávka přípravku Xiapex dle SPC je 0,58 mg na injekci do hmatného vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury. Objem rekonstituovaného přípravku Xiapex, který má být podán do vazivového pruhu Dupuytrenovy kontraktury, se liší v závislosti na kloubu, který má být léčen (0,25 ml pro MP klouby, 0,20 ml pro PIP klouby), ale vždy je aplikováno množství 0,58 mg kolagenázy.

Přibližně 24 hodin po injekci může být podle potřeby prováděna extenze prstu, která usnadní uvolnění kontraktury. Pokud nedojde k uspokojivé odpovědi, může se podání injekce s extenzemi prstu zopakovat přibližně za 4 týdny. Injekce a extenze prstu mohou být zopakovány až třikrát na jednu kontrakturu ve zhruba čtyřtýdenních intervalech. Nesmí se léčit více kontraktur najednou. Jestliže onemocnění způsobilo mnohočetné kontraktury, musí se jednotlivé vazivové pruhy kontraktury léčit postupně, podle toho, jak určí lékař.

Ústav stanovuje ODTD kolagenázy *Clostridium histolyticum* dle doporučeného dávkování uvedeného v SPC přípravku na 0,0207 mg, což vyplývá z podání dávky 0,58 mg 1x za 4 týdny (28 dní) (0,58/28 = 0,0207 mg).

Základní úhrada

- Návrh žadatele:

Kód SÚKL	Název přípravku	Doplněk názvu	Úhrada (Kč) / balení, návrh žadatele
0168122	XIAPEX 0,9 MG	INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG	17 054,61

- Stanovisko Ústavu:

Z důvodu uplynutí celých 3 kalendářních čtvrtletí po kalendářním čtvrtletí, ve kterém bylo zahájeno předmětné správní řízení, bylo provedeno opětovné zjištění zahraničních cen předmětného léčivého přípravku pro stanovení základní úhrady v souladu s ustanovením § 12 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. ke dni 11. 4. 2016.

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky (dále jen „přípravky“) s obsahem léčivé látky kolagenáza *Clostridium histolyticum* („dále jen posuzovaná skupina“) nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látce v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena v souladu s ustanovením **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Základní úhrada ve výši 628,4991 Kč za ODTD vychází z nejnižší ceny výrobce v přepočtu na ODTD referenčního přípravku XIAPEX 0,9 INJ PSO LQF 1X0,9MG+1X3ML (cena výrobce 17610,11844579 Kč) zjištěné na Kypru.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění se silou v rámci intervalu nebo v níže specifikovaných případech i mimo interval. Dostupné přípravky jsou takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v České republice dosáhl v rozhodném období dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. v 1. čtvrtletí 2016, alespoň 3 % denních dávek přípravků s obsahem stejné léčivé látky. Údaje o prodeji přípravků získává Ústav z pravidelného hlášení distributorů podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů.

Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle definovaných denních dávek (dále jen „DDD“). Vzhledem k tomu, že je přepočet proveden v rámci jedné léčivé látky, je výsledek stejný jako při použití přepočtu přes ODTD. Nejsou-li DDD stanoveny nebo jsou-li pro tutéž léčivou látku stanoveny různé ODTD, např. v závislosti na lékové formě, jsou pro posouzení dostupnosti použity ODTD. Za dostupné jsou bez ohledu na jejich tržní podíl považovány i přípravky s platnou dohodnutou nejvyšší cenou (dále jen „DNC“), s dohodou o úhradě a první až třetí podobný přípravek k léčivé látce.

Rozhodné období je vztaženo k datu po uplynutí každých 3 kalendářních čtvrtletí po zahájení správního řízení, tedy ke dni 1. 4. 2016.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přirážky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné čtvrtletí jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

ODTD byly stanoveny způsobem popsaným v části „stanovení ODTD“.

Od ceny pro konečného spotřebitele nalezené na Kypru (EUR) byla odečtena DPH ve výši 5,00 %, degresivní obchodní přirážka lékárny a marže distributora 14,35 %.

Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné období jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek. Referenčním přípravkem je XIAPEX 0,9 INJ PSO LQF 1X0,9MG+1X3ML zjištěný na Kypru.

Léčivá látka	ODTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Počet ODTD/balení
kolagenáza Clostridium histolyticum	**0,0207 mg**	XIAPEX 0,9 INJ PSO LQF 1X0,9MG+1 X3ML	0,58 mg	1 lahvička	**17610,118 44579 Kč**	**28,01932367**

* cena výrobce v Kč očištěná o národní daně a obchodní přirážky přepočtená směnným kurzem mezi státem, kde byla zjištěna, a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***kolagenáza Clostridium histolyticum*** (ODTD 0,0207 mg)
Frekvence dávkování: 0,58 mg 1x za 4 týdny
Interval: od 0,29 mg do 1,16 mg

0,0207 mg (ODTD)	628,4991 Kč (17610,11844579 Kč/28,01932367)
0,58 mg (výchozí pro ODTD)	17610,1197 Kč (628,4991 Kč/0,0207*0,58)

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

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb.
Jelikož Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu, Ústav základní úhradu podle ustanovení § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nenavýšil.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.
Ústav porovnal nejnižší cenu v přepočtu za ODTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé a třetí nejnižší ceny téhož přípravku (referenčního přípravku). Nejnižší cena výrobce zjištěná na Kypru je o 1,29 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU. Podmínka odchylky pro navýšení úhrady uvedená v ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nebyla splněna.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), nebo b) téhož zákona.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) téhož zákona.

Snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neshledal důvody pro snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka kolagenáza *Clostridium histolyticum* není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože svým složením, lékovou formou a klinickým použitím neodpovídá žádné ze skupin přílohy č. 2 tohoto zákona. Proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku XIAPEX 0,9 MG INJ PSO LQF 1+1 X3MLX0,9MG, kód SÚKL 0168122 je vyšší (17 610,12 Kč) než návrh žadatele (17 054,61 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodný návrh žadatele.

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

Kód SÚKL	*Název přípravku*	*Doplněk názvu*	*Výše úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad (Kč)*
0168122	*XIAPEX 0,9 MG*	*INJ PSO LQF 1+1 X3MLX0,9MG*	*20 344,27*

Úprava úhrady proti základní úhradě

- Návrh žadatele:

Žadatel nepožaduje.

- Stanovisko Ústavu:

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno a ani nebyly předloženy důkazy odůvodňující úpravu úhrady.

Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele:

Žadatel nepožaduje.

- Stanovisko Ústavu:

Na základě hodnocení posuzovaného přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. Žadatel stanovení další zvýšené úhrady nepožaduje.

Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

Společně se žádostí o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku XIAPEX byla Ústavu dodána analýza nákladové efektivity, která byla Ústavem v rozhodnutí vydaném dne 26. 6. 2013 posouzena jako dostatečná. Jednalo se o analýzu typu CUA, kde utility byly převzaty z dat zjištěných v klinické praxi ČR. Proti výše uvedenému rozhodnutí bylo účastníkem řízení VZP ČR podáno odvolání, kde odvolatel k hodnocení nákladové efektivity uvedl, že z hodnocení není zřejmé, zda se aplikace kolagenázy nebude opakovat častěji, než v případě chirurgického zákroku, kolik pacientů bude vyžadovat aplikaci až maximálního možného počtu 8 injekcí a dále není jasné, kolik pacientů bude v budoucnu vyžadovat chirurgické řešení i po aplikaci přípravku Xiapex.
Odvolatel VZP ČR dále namítal, že v nákladech na terapii přípravkem Xiapex nebyly zahrnuty další náklady kromě nákladů na vlastní přípravek (např. na vlastní extenzi prováděnou po aplikaci a další kontroly).
Další námitkou byla skutečnost, že vzorek pacientů (10 zdravých dobrovolníků a 22 pacientů) představuje relativně malý vzorek populace.
Závěrem odvolatel uvedl, že vzhledem k tomu, že ani jeden z terapeutických postupů nepřináší trvalé zaléčení agresivní formy DK, není zřejmé, proč by měla být terapie přípravkem Xiapex finančně zvýhodněna oproti chirurgickému přístupu.

Ministerstvo zdravotnictví ČR shledalo odvolání jako důvodné, a to s ohledem na skutečnost, že na základě napadeného rozhodnutí nelze přezkoumat, do jaké míry (a zda vůbec) zlepšuje předmětný léčivý přípravek kvalitu života u pacientů podstupujících terapii předmětným léčivým přípravkem oproti pacientům podstupujícím chirurgické ošetření.
Odvolací orgán je dále toho názoru, že na základě uvedených údajů o 86 % míře úspěšnosti jakékoliv redukce kontraktury v případě použití předmětného léčivého přípravku a jakékoliv redukce kontraktury ve většině případů u chirurgického ošetření nelze bez dalšího dojít k závěru, že terapie vedená předmětným léčivým přípravkem má vyšší účinnost oproti chirurgickému ošetření spočívající ve zlepšení funkcí ruky.
Z napadeného rozhodnutí ani z předmětné spisové dokumentace tak dle názoru odvolacího orgánu nelze přezkoumat splnění podmínky vyššího terapeutického účinku předmětného léčivého přípravku oproti chirurgické intervenci u pacientů s DK spočívající v zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria DK. Bez splnění této podmínky nelze terapii, která má vyšší náklady než zvolený komparátor, ve smyslu ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění označit jako nákladově efektivní.

Po návratu řízení Ústavu k novému projednání byla dne 18. 12. 2015 Ústavu doručena přepracovaná analýza nákladové efektivity, kde autor napravuje nedostatky předchozího podání. Nově poskytnutá analýza nákladové efektivity je komentována níže:

1) Nákladová efektivita

- <u>Stanovisko žadatele:</u>

a) Cíl a základní design analýzy: Cílem farmakoekonomické analýzy je zhodnocení nákladové efektivity léčby DK u cílové skupiny pacientů, definované dle navrženého indikačního omezení, pomocí léčivého přípravku Xiapex oproti komparativní chirurgické fasciektomii.
b) Komparátor: V případě takového stupně postižení u nemocných s DK, kdy dochází k flexi prstů 20˚ a větší je obvykle indikována chirurgická fasciektomie; kdy se používá excize kolagenních pruhů, celé postižené fascie nebo aponeurózy, někdy je zapotřebí i kožní plastika.
c) Perspektiva analýzy: Veškeré náklady byly hodnoceny z perspektivy zdravotního pojištění ČR, uvažovány tedy byly pouze přímé náklady vynakládané z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
d) Cílová populace: V české klinické praxi jsou pacienti při léčbě prakticky rozděleni do dvou skupin:
   1) skupina pacientů, pro které je indikována fasciotomie (podle vyjádření Panelu expertů by se dalo přibližně říci, že se jedná o pacienty s mírným stupněm závažnosti DK);
   2) skupina pacientů, pro které je indikována fasciektomie (podle vyjádření Panelu expertů by se jednalo o ostatní stupně závažnosti DK).
   Žadatel, po konzultaci s Panelem expertů definoval cílovou populaci, pro kterou je v podmínkách české klinické praxe indikována buď chirurgická fasciektomie nebo aplikace kolagenázy jako léčba jejich DK takto:
   Je to skupina pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 100° nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 80° a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu.

e) Časový horizont: Jako časový horizont byla zvolena jedna léčebná intervence u jednoho pacienta. Jako jedna léčebná intervence je definováno období od diagnózy pacienta a stanovení závažnosti jeho DK do ukončení léčby s výslednou redukcí kontraktury a návratem funkčnosti ruky.
f) Typ hodnocení, jeho metodika a výsledný parametr přínosu: Jako typ farmakoekonomické analýzy byla zvolena *Cost-minimization* (CMA), kde jsou vzhledem k srovnatelným přínosům hodnoceny pouze náklady na jednotlivé intervence.
g) Zdrojová data analýzy: Panel expertů potvrdil srovnatelný klinický účinek a srovnatelnou míru rekurence u definované cílové skupiny pacientů při léčbě pomocí aplikace Xiapexu a pomocí chirurgické fasciektomie na základě svých zkušeností (provedená fasciektomie u více než 1000 pacientů s DK a aplikace přípravku Xiapex u více než 100 pacientů).
   Aplikaci kolagenázy a chirurgickou fasciektomii považuje panel expertů při léčbě DK za léčebné metody se srovnatelnou účinností a mírou rekurence u definované cílové skupiny pacientů, a proto se jedná o alternativní léčebné zákroky, jejichž farmakoekonomické hodnocení lze, v podmínkách České republiky a v souladu s platnou legislativou a metodikou Ústavu, zpracovat analýzou minimalizace nákladů.
h) Náklady: Přípravek již byl v uplynulých letech dostupný samoplátcům, přičemž v průběhu 3 let byl aplikován ve 234 případech. Ze zkušeností z klinické praxe ČR vyplývá, že je dostačující aplikace 1 injekce během jedné léčebné intervence u 1 pacienta. Tuto zkušenost potvrzují rovněž zahraniční publikace (Skodny 2013, Mehta 2014).
   Žadatelem nově navrhované znění podmínek úhrady omezuje počet hrazených injekcí Xiapexu ze strany plátců zdravotní péče na 1 injekci léčivého přípravku Xiapex pro jednu kontrakturu u 1 pacienta během jedné léčebné intervence.

   Z klinické praxe vyplývá, že u obou léčebných postupů jsou vynaloženy náklady za první návštěvu. Další náklady jsou rozdílné, vzhledem k rozdílné invazivitě přístupů při aplikaci kolagenázy a při chirurgické fasciektomii. Na straně chirurgické fasciektomie jsou vynaloženy náklady, které jsou generovány ve fázi přednemocniční, hospitalizace a pooperační. Na straně aplikace Xiapexu jsou generovány náklady při první návštěvě, v souvislosti s aplikací a následnou péči po aplikaci Xiapexu. Frekvence a druhy výkonů byly sestaveny pomocí panelu expertů a oceněny dle příslušných předpisů (detailně popsáno v předloženém reportu analýzy).
   Celková kumulovaná průměrná výše nákladů vynaložená zdravotními pojišťovnami při léčebném postupu chirurgická fasciektomie u pacientů s DK dosahuje průměrné výše 32.422,60 Kč.
   Celková kumulativní výše nákladů z veřejného zdravotního pojištění za aplikaci a za následnou péči po aplikaci léčivého přípravku Xiapex je u varianty A 21.278,85 Kč (zahrnutý výkon č. 9215 – aplikace injekce I.M., S.C., I.D.) a u varianty B 21.410,69 Kč (zahrnutý výkon č. 44229 – infiltrace kožních lézí).

   Intervence provedená u jedné kontraktury:

Chirurgická fasciektomie (náklady v Kč)		**Xiapex** (náklady v Kč)	
Přednemocniční péče	242,05	Přednemocniční péče	242,05
Nemocniční péče	26 269,00	Náklady na přípravek	20 344,28

Pooperační péče – péče o operovanou tkáň	1 044,67	Aplikace, následná péče	692,52 až 824,36
Pooperační péče rehabilitace končetiny	4 866,88		
Celkem náklady	32 422,57	Celkem náklady	21 278,95 až 21 410,69
Rozdíl nákladů	11 143,62 až 11 011,88 Kč		

i) Diskontování: Vzhledem k typu analýzy nebyly výsledky diskontovány.
j) Výsledek: Hodnocená intervence představuje nižší náklady oproti chirurgické fasciektomii.
k) Nejistota a analýza senzitivity: Analýza senzitivity se vyrovnává s nejistotou v počtu vykázaných výkonů, které by mohly mít vliv na výsledek CMA.
Analýza citlivosti zároveň zpracovává na straně chirurgické fasciektomie vliv minimálního počtu vykázaných rehabilitačních výkonů (8 výkonů) spolu s nejnižším počtem výkonů vykázaných v pooperační péči o operovanou tkáň (820,91 Kč) a zároveň, na straně aplikace léčivého přípravku Xiapex počítá s nákladnější variantou a kalkuluje s třemi kontrolními vyšetřeními u 100 % pacientů.
Dle analýzy senzitivity zůstává aplikace Xiapexu u pacientů s DK stále nákladově efektivní oproti chirurgické fasciektomii u DK a přinesla by zdravotním pojišťovnám úspory z veřejného zdravotního pojištění ve výši 9.856,18 Kč za jednoho léčeného pacienta.
l) Závěr: Z provedené analýzy CMA vyplynul jednoznačný závěr, že aplikace léčivého přípravku XIAPEX je nákladově efektivní.
Z provedené analýzy citlivosti, která se vypořádala s nejistotou na straně vykázaných výkonů lze odvodit, že i po zohlednění nejistot zůstává aplikace léčivého přípravku Xiapex nákladově efektivní.

- Stanovisko Ústavu:

K předložené analýze nákladové efektivity Ústav uvádí, že ačkoli nejsou dostupná data z přímé komparativní studie oproti standardní terapii v ČR (chirurgická fasciektomie), tak na základě poznatků z klinické praxe ČR bylo prokázáno, že hodnocené intervence se významně neliší ve své účinnosti a ve výskytu rekurence, naopak výskyt nežádoucích účinků je po aplikaci kolagenázy nižší.
Zkušenosti z klinické praxe byly potvrzeny následujícím panelem expertů:

- Prim. MUDr. Alena Schmoranzová, Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, dr. K. Farského 267, Vysoké nad Jizerou
- MUDr. Aleš Fibír, Ph.D., Chirurgická klinika FN Hradec Králové, Sokolská 581, Hradec Králové
- MUDr. Ivan Justan, Ph.D., SurGal s.r.o., Drobného 38 – 40, Brno
- MUDr. Tomáš Kubek, Ph.D., Klinika plastické a estetické chirurgie, FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, Brno

Účinnost a výskyt rekurencí aplikace přípravku Xiapex a chirurgické fasciektomie byly zhodnoceny v části „posouzení terapeutické zaměnitelnosti“ jako srovnatelné.
Hodnocený přípravek tak lze považovat za přípravek s alespoň stejnou účinností oproti stávající terapii v ČR a analýzu typu CMA, která posuzuje náklady na jednu léčebnou intervenci, lze v tomto případě

považovat za akceptovatelnou. Ústav rovněž shledal vyčíslené náklady za akceptovatelné (náklady byly vyjádřeny z pohledu zdravotních pojišťoven) a přezkoumatelné. K nákladům se vyjádřila i ČSChR ve svém stanovisku ze dne 30. 6. 2016, ve kterém uvedla, že považuje předložené vyčíslení nákladů za relevantní. Ústav se nedomnívá, že by byly opomenuty některé náklady, které by mohly mít na výsledek analýzy významný vliv. Náklady na hodnocenou intervenci jsou přitom nižší než na stávající terapii (chirurgickou fasciektomii), což potvrzuje i analýza senzitivity. Ústav proto považuje nákladovou efektivitu za prokázanou.

2) **Dopad na finanční prostředky zdravotního pojištění**

- <u>Stanovisko žadatele:</u>

a) Počty pacientů: Prevalence DK v bělošské populaci je průměrně 3-6 %, žadatel tak v odhadu dopadu na rozpočet počítal s průměrnou hodnotou prevalence ve výši 4,5 %. (Rozhodnutí Ústavu). Očekávaný podíl pacientů, kteří vyhledají lékaře a podstoupí zákrok, odhadl, na základě svých zkušeností, Panel expertů v předchozím průběhu správního řízení na méně než 1 % z počtu pacientů, u kterých je očekávána DK. V České republice je uváděn podíl fasciektomie mezi ostatními zákroky při léčbě DK ve výši 88 % (Dias 2013). Penetraci léčivého přípravku Xiapex, na základě expertních znalostí a zkušeností, na základě pozitivních zkušeností s aplikací léčivého přípravku Xiapex v české klinické praxi, kterou čeští odborníci sdělují a na základě zkušeností s penetrací léčivého přípravku Xiapex na trhy v jiných zemích, ve kterých je chirurgická fasciektomie dražší než aplikace Xiapexu, odhadl žadatel ve výši 50 % (1. rok), 60 % (2. rok), 70 % (3. rok), 80 % (4. rok) a 90 % (5. rok).
   Na základě těchto předpokladů autor odhaduje, že bude v následujících pěti letech přípravkem Xiapex léčeno 1251 až 2250 pacientů ročně.

b) Komparátor (terapeutický mix): Jako komparátor byla shodně jako v analýze nákladové efektivity zvolena chirurgická fasciektomie.

c) Náklady: Náklady byly v analýze dopadu do rozpočtu uvažovány ve shodné výši, jako v analýze nákladové efektivity.

d) Výsledek: Na základě výše uvedených údajů autor očekává úsporu z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve výši 13,8 až 96,4 mil. Kč.

e) Analýza senzitivity:
   V rámci analýzy citlivosti bylo uvažováno:

- na straně chirurgické fasciektomie je předpokládán pokles nákladů za hospitalizaci pro DRG 8091 o 35 % (17.074,85 Kč), současně nejnižší počet vykázaných rehabilitačních výkonů (3.872 Kč) v rámci pooperační péče a zároveň nejnižší počet výkonů vykázaných v pooperační péči o operovanou tkáň (820,91 Kč)
- na straně aplikace Xiapexu bylo počítáno s třemi kontrolními vyšetřeními u 100 % pacientů ve variantě A (21.097,57 Kč) i ve variantě B (21.350,95 Kč).
  Hodnocená intervence se i v rámci těchto předpokladů jeví jaké náklady šetřící.

f) Závěr: Čistý dopad do rozpočtu pro plátce veřejného zdravotního pojištění představuje úsporu v rozmezí 13,8 mil. Kč (2016) až 24,7 mil. Kč (2020). Celková kumulativní úspora představuje po 5 letech částku 96,4 mil. Kč.

K hodnocení dopadu do rozpočtu Ústav uvádí, že hodnocená intervence se jeví jako méně nákladná v porovnání se standardní terapií dostupnou v ČR. Výše skutečné úspory se pak bude odvíjet od počtu skutečně léčených pacientů.

Podmínky úhrady

- Návrh žadatele:

A
E/ORT, CHI
P: Xiapex je indikován k léčbě Dupuytrenovy kontraktury u dospělých pacientů s funkčně omezujícím vazivovým pruhem kontraktury s agresivní formou a dále pak u pacientů s neagresivní formou, u kterých je chirurgické řešení kontraindikováno.

Dne 18. 12. 2015 žadatel učinil změnu v návrhu podmínek úhrady v znění:

S
P: Léčba DK pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 100° nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 80° a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu.
Je hrazena jedna aplikace léčivého přípravku Xiapex pro jednu kontrakturu u jednoho pacienta v rámci jedné léčebné intervence.

Změnu obsahu v správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku XIAPEX 0,9 MG, INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG, kód SÚKL 0168122 v části podmínek úhrady Ústav povolil usnesením ze dne 6. 1. 2016 č. j. sukl4307/2016.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady léčivého přípravku XIAPEX 0,9 MG INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG, kód SÚKL 0168122 v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.
Farmakologické vlastnosti léčivého přípravku vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. c) téhož zákona a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2, § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav stanovil tyto podmínky úhrady:

S
P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 100° nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 80° a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit

všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reaplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

Odůvodnění:
Stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku XIAPEX 0,9 MG INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG (kód SÚKL 0168122), jsou v souladu se SPC posuzovaného léčivého přípravku.

Po aplikaci přípravku se mohou vyskytnout nežádoucí účinky jako alergické reakce, otok, kontuze, krvácení, bolesti v místě vpichu. Léčivý přípravek je nutno rekonstituovat v souladu s pokyny pro použití a zacházení s přípravkem. Léčivý přípravek Xiapex nutno podávat vyškoleným lékařem. Držitel rozhodnutí se v SPC (1) zavazuje, že všichni lékaři, kteří budou předepisovat Xiapex jsou náležitě vyškoleni ve správném způsobu podání léčivého přípravku a že mají zkušenosti v diagnóze a léčbě Dupuytrenovy kontraktury.

Edukační program pro lékaře musí obsahovat následující klíčové prvky:
• Injekční technika a dávkovací interval.
• Správně popsané rozdíly v množství přípravku použitého pro rekonstituci a k injekci při podání do metakarpofalangeálního (MP) kloubu a při podání do proximálního interfalangeálního (PIP) kloubu u Dupuytrenovy kontraktury.
• Rozpoznání a léčba těžkých imunitních reakcí, včetně anafylaxe.
• Informace o riziku krvácení u pacientů s poruchou srážlivosti, včetně pacientů léčených antikoagulancii.
• Informace o možném riziku zkřížené reaktivity matrix metaloproteinázy (MMP), včetně rozvoje muskuloskeletálního syndromu a exacerbace/iniciace autoimunitních poruch.
• Připomenutí nutnosti hlášení nežádoucích účinků, včetně chyb v léčbě.
• Zdůraznění nutnosti informovat pacienta o známkách a příznacích souvisejících s léčbou a kdy vyhledat pomoc lékaře.
• Souhrn údajů o přípravku a Příbalová informace.(1)

Ústav na základě výše uvedeného stanovil léčivému přípravku Xiapex podmínku úhrady “S“, která definuje uvedený léčivý přípravek jako přípravek, jehož použití je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Způsob aplikace léčivého přípravku Xiapex, který vyplývá z jeho SPC a celkový algoritmus léčby Dupuytrenovy kontraktury jsou dostatečnými důvody pro stanovení způsobu preskripce „ve specializovaných pracovištích“.
Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce a navíc s ohledem na SPC není pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii Dupuytrenovy kontraktury.
K znění indikačního omezení: *„P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v*

rozmezí ≥ 20° až ≤ 100° nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 80° a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu.
Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reaplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.“ Ústav uvádí:

Xiapex je dle SPC určen pacientům starších 18 let (1). Definice stupně kontraktury, tj. *kontraktura alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 100° nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 80° a pozitivním „table top test“* odpovídá indikacím pro léčbu CCH a odpovídá registračním studiím (4,5). Podmínky úhrady nerozporovala ve svém stanovisku ani ČSChR ze dne 30. 6. 2016. V této části nemá Ústav k podmínkám úhrady navrhovaným žadatelem připomínky.
Ústav upravuje znění podmínek úhrady navržených žadatelem *„Je hrazena jedna aplikace léčivého přípravku Xiapex pro jednu kontrakturu u jednoho pacienta v rámci jedné léčebné intervence.“* Dle Ústavu je takovéto znění podmínek zavádějící, nakolik není jasná definice jedné léčebné intervence (zásah, zákrok), tj. zda jde o aplikaci v rámci jednoho lékařského zákroku, přičemž další aplikace kolagenázy po neúspěšné korekci DK může být považována za navazující intervenci. Předložená nákladová efektivita je prokázaná pro situaci, kdy lze současně indikovat aplikaci Xiapexu nebo fasciektomii. Jedné aplikaci léčivého přípravku Xiapex tak odpovídá právě jedno provedení chirurgické intervence. Nezahrnuje náklady na reaplikaci při neúspěšném efektu hodnocené terapie. Výše uvedené se nevztahuje k recidivě nebo progresi onemocnění u skupiny pacientů definované v podmínkách úhrady, nakolik v případě recidivy i progrese je nutné provést další lékařský zákrok, tj. aplikaci kolagenázy nebo fasciektomie.

Ústav dále upřesňuje skupinu pacientů v znění: *„… a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. …“* K tomu Ústav uvádí, že v souladu s předloženou farmakoekonomickou analýzou upravil znění podmínek úhrady, aby jednoznačně odpovídala skupině pacientů, u které byla prokázána nákladová efektivita. Dle vyjádření ČSChR je možné fasciektomií řešit více pruhů. U aplikaci kolagenágy je samozřejmě také možné ošetřit více pruhů kontraktury, ale pak je nutno použít více než jedno balení kolagenázy. Indikační kritéria a zkušenosti s použitím více než jednoho balení kolagenázy dle ČSChR zatím nejsou ustáleny a ověřeny a je nutný další výzkum. Podle zkušeností ČSChR by se ale dalo říci, že nejčastěji je u pacientů s DK přítomen jeden dominantní pruh kontraktury a případně jeden či dva pruhy vedlejší. Takového postižení lze terapeuticky dostatečně zasáhnout použitím jednoho balení kolagenázy.
Na základě výše uvedeného a v souladu s vyjádřením ČSChR Ústav upravuje tuto část podmínek úhrady následovně: *„Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reaplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.“*

K výroku 1
Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168122	XIAPEX 0,9 MG	INJ PSO LQF 1+1X3MLX0,9MG

nezařadil na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny** dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 384/2007 Sb., a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařadil.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3, v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši: 17 054,61 Kč.**

Jak je uvedeno v části „základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa. Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (17 610,12 Kč za balení) je vyšší než návrh žadatele (17 054,61 Kč za balení), a pro výši úhrady tohoto přípravku je proto rozhodný návrh žadatele.

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

S

P: Léčba Dupuytrenovy kontraktury (DK) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou DK a kontrakturou alespoň jednoho MP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 100° nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí ≥ 20° až ≤ 80° a pozitivním „table top test“ definovaným jako neschopnost položit zároveň napnutý postižený prst (prsty) a dlaň na plochu stolu. Je hrazena pouze jedna injekce v rámci jedné terapeutické intervence a to pouze u pacientů, u kterých je možné zaléčit všechny kontraktury na jedné ruce jednou aplikací Xiapexu. Další reaplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

<u>Odůvodnění:</u>
Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku úhradu s podmínkami úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

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

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

V případě, že rozhodnutí resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.
Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.
V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

P o u č e n í o o d v o l á n í

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

Otisk úředního razítka

PharmDr. Lenka Vostalová Ph.D.
vedoucí oddělení hodnocení zdravotnických technologií
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

v z. MUDr. Juraj Slabý v.r.
pověřen na základě čl. 6.1.2. S-001 Aprobačního řádu
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 8.9.2016.
Vyhotoveno dne 12.9.2016

Za správnost vyhotovení: Bc. Lenka Vtípilová