

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

Ke sp. zn.: SUKLS166300/2017

V Praze dne 28. února 2019

Správní řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku XIAPEX, INJ PSO LQF 1X0,9MG+SOLV, kód SÚKL 0168122 vedené pod spisovou značkou SUKLS166300/2017

Vážená paní,
Vážený pane,

I.

Držitel rozhodnutí o registraci společnost **Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)** se sídlem SE-112 76 Stockholm, Švédsko zastoupená Bc. PharmDr. Ivanou Minarčíkovou, Ph.D., Molákova 13, Brno, 628 00 (dále jen Žadatel“) v návaznosti na dosavadní průběh předmětného správního řízení, na cenové reference vložené do spisu dne 21. 1. 2019, na závěry Státního ústavu pro kontrolu léčiv uvedené v 2. Hodnotící zprávě, na žádost o změnu obsahu podání ze dne 21. 1. 2019, na výsledky jednání se Svazem zdravotních pojišťoven a Všeobecnou zdravotní pojišťovnou a na odborné stanovisko České urologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně ze dne 7. 2. 2019 předkládá **následující vyjádření:**

II.

Dne 30. 6. 2017 bylo zahájeno individuální správní řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku XIAPEX, 0,9MG INJ PSO LQF 1+1X3ML, 0168122 (dále „LP XIAPEX“).

Dne 26. 10. 2017 byla Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále „Ústav“) vydána 1. Hodnotící zpráva a Sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí.

Dne 9. 11. 2017 byla Ústavu doručena Žadatelova žádost o přerušení řízení, které Ústav vyhověl a správní řízení bylo do 8. 12. 2017 přerušeno.

Dne 8. 12. 2017 Ústav obdržel žádost Žadatele o změnu obsahu podání a Vyjádření Žadatele k podkladům pro rozhodnutí.

Dne 30. 1. 2017 Ústav objednal zpracování odborného stanoviska u České urologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (OS).

Dne 9. 2. 2018 bylo do spisu vloženo Odborné stanovisko OS.

Dne 15. 3. 2018 Ústav vyzval Žadatele k součinnosti Výzvou k součinnosti poskytování informací (dále jen „Výzva“).

Dne 27. 3. 2018 byla Ústavu doručena žádost Žadatele o přerušení předmětného řízení. Jako důvod pro přerušení Žadatel uvedl zajišťování potřebných důkazů spočívajících v poskytnutí podkladů potřebných pro vydání rozhodnutí v návaznosti na šestnáct položek požadavků Výzvy.

Dne 8. 6. 2018 Ústav obdržel podání Žadatele jako reakci na výzvu k součinnosti. (Reakce na Výzvu)

Dne 15. 10. 2018 byla Ústavem vydána 2. Hodnotící zpráva (2. HZ) a Sdělení o ukončení zjišťování podkladů pro rozhodnutí.

Dne 29. 10. 2018 byla Ústavu doručena žádost Žadatele o přerušení předmětného správního řízení, které Ústav vyhověl a správní řízení bylo do 31. 12. 2018 přerušeno. Jako důvod pro přerušení Žadatel uvedl jednání se zdravotními pojišťovnami, na kterých pracuje na základě doporučení Ústavu, uvedeném ve 2. HZ, snížit návrh úhrady, nebo snížit náklady na léčbu léčivým přípravkem XIAPEX uzavřením některého typu dohody se zdravotními pojišťovnami.

Dne 21. 1. 2019 Ústav obdržel žádost Žadatele o změnu obsahu podání, které Ústav vyhověl.

Žadatel v návaznosti na závěry a doporučení Ústavu uvedené ve 2. HZ:

- Přehodnotil znění indikačního omezení podmínek úhrady, pro kterou žádá úhradu léčivého přípravku XIAPEX ze systému veřejného zdravotního pojištění v indikaci Peyronieho nemoci (PN)
- Inicioval a uskutečnil jednání se Svazem zdravotních pojišťoven (dále „SZP“), které proběhlo dne 3. ledna 2019.
- Inicioval a uskutečnil jednání se Všeobecnou zdravotní pojišťovnou (dále „VZP“), které proběhlo dne 15. ledna 2019.
- Požádal o změnu obsahu podání znění podmínek úhrady léčivého přípravku XIAPEX s doložením závažné újmy na základě vlastního přehodnocení a na základě jednání se SZP a VZP. Nově navržené znění podmínek úhrady je následující:

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 $\geq 20^\circ$ až $\leq 100^\circ$ nebo jednoho PIP kloubu v rozmezí $\geq 20^\circ$ až $\leq 80^\circ$ 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 re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu tohoto zákroku není hrazena.

Léčba Peyronieho nemoci (PN) pomocí léčivého přípravku Xiapex je hrazena u pacientů starších 18 let s diagnózou PN a hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$. Pokud je v rámci jedné terapeutické intervence deformita zakřivení menší než 15 stupňů, nebo pokud lékař stanoví, že další léčba není klinicky indikována, pak následná aplikace Xiapex není hrazena.

Jsou hrazeny maximálně čtyři injekce v rámci jedné terapeutické intervence.

Přípravek Xiapex musí být podáván lékařem, který je příslušně proškolený ve správném podávání léčivého přípravku a má zkušenosti s diagnostikou a léčbou urologických onemocnění u mužů.

Další re aplikace Xiapexu při nedostatečném léčebném efektu v rámci jedné terapeutické intervence není hrazena.

- Objednal zpracování odborného stanoviska u České urologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. (Objednávka odborného stanoviska OS)
- Aktualizoval farmakoekonomické hodnocení a odhad dopadu na rozpočet a nechal jej validovat Farmakoekonomickým panelem expertů společnosti MeDeCorp s.r.o.¹
- V režimu obchodní tajemství poskytl Ústavu k urychlenému posouzení předložených aktualizovaných farmakoekonomických podkladů funkční model. Tento model označen za

¹Farmakoekonomický panel expertů:

Ing. Vojtěch Kamenský: jednatel společnosti MeDeCorp s.r.o., dále zaměstnán jako akademický pracovník ČVÚT, Fakulta biomedicínského inženýrství, vědecká a pedagogická činnost (výuka předmětů SIPZ, Hodnocení zdravotnických technologií, Biostatistika, Základy modelování a simulace)

Ing. Ondřej Gajdoš: Jednatel společnosti MeDeCorp s.r.o., dále zaměstnán jako akademický pracovník ČVÚT, Fakulta biomedicínského inženýrství, vědecká a pedagogická činnost (výuka předmětů Hodnocení zdravotnických technologií, Legislativa ve zdravotnictví a klinické hodnocení, Ekonomické analýzy ve zdravotnictví, Základy modelování a simulace)

předmět obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění Žadatel Ústavu zaslal elektronicky v samostatném podání.

III.

CENOVÁ REFERENCE NA KYPRU

a) Cena výrobce na Kypru

Jak Žadatel uvedl v podání ze dne 28. 6. 2018, léčivý přípravek **XIAPEX, INJ PSO LQF 1X0,9MG+SOLV** není na Kypru obchodován a tento stav setrvává („Innopro letter for Xiapex“). Současně je Ústavem prezentovaná cena výrobce předmětného přípravku nejen fiktivní, protože **XIAPEX** není na Kypru obchodován, ale současně je její teoretická výše spočítána nesprávně (ÖBIG), což potvrzuje kyperské ministerstvo zdravotnictví (potvrzení kyperského MZ).

K otázce **prokazování přítomnosti** léčivých přípravků na referenčním trhu se vyjádřil Nejvyšší správní soud ve svém recentním rozsudku ze dne 25. 10. 2018, č. j. 10 As 190/2018 – 61. Nejvyšší správní soud došel k závěru, že povinnost shromáždit údaje prokazující přítomnost léčivého přípravku na trhu (jeho obchodovatelnost) měl v posuzované věci Ústav. Za zjištění skutkového stavu je v souladu se zásadou materiální pravdy primárně odpovědný správní orgán, který je povinen opatřit podklady pro vydání rozhodnutí. Této povinnosti se nemůže zbavit poukazem na vyvratitelnou domněnku zakotvenou v § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Domněnku správnosti údajů o přítomnosti léčiva nelze aplikovat, jelikož žádné takové údaje nebyly shromážděny. Existence virtuálních cen léčiv v cenových referencích automaticky neznamená, že jsou daná léčiva přítomna na trhu. (FAR: L22/2016)

Žadatel konzistentně setrvává na své námitce, že léčivý přípravek XIAPEX není na kyperském trhu obchodován, což bylo doloženo originálem signovaného prohlášení generálního ředitele exkluzivní distribuční firmy INNOPRO pro farmaceutickou firmu SOBI na kyperském trhu, pana George Limbouris (viz příloha „Innopro letter for Xiapex“).

K otázce **obchodní přírážky**, kterou Ústav použil ve správním řízení vedeném pod sp. zn. sukls123624/2015 se vyjádřilo Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí ze dne 23. 11. 2018, ve kterém uvedlo, že Ústav má vysvětlit, proč zvolil takovou výši obchodní přírážky nebo marže, jakou při kalkulaci zvolil. Zároveň se Ústav musí náležitě vypořádat s důkazy týkajícími se obchodní přírážky, které předložili odvolatelé (srov. § 68 odst. 3 správního řádu). (FAR: L22/2016)

Žadatel trvá na svém tvrzení, že je nejasné a nepřezkoumatelné, jak Ústav dospěl ke konkrétní výši obchodní přírážky, když od roku 2005 je na Kypru nový systém cenotvorby a kyperské ministerstvo zdravotnictví oficiálně deklarovalo, že **neexistuje žádný oficiální zdroj, který uvádí výrobní ceny na Kypru, protože současný cenový systém na Kypru nereguluje výrobní ceny a marži velkoobchodu, reguluje maximální cenu velkoobchodu a marži lékární**. Pokud není kyperskému ministerstvu zdravotnictví známa marže velkoobchodu (potvrzení kyperského MZ), potom je výše marže použitá Ústavem při výpočtu ceny výrobce z virtuální maloobchodní ceny nepřezkoumatelná, a proto je nepřezkoumatelná také vypočítaná fiktivní cena výrobce

V návaznosti na nedávné vyjádření Nejvyššího správního soudu v recentním rozsudku ze dne 25. 10. 2018 a závěry Ministerstva zdravotnictví v jeho rozhodnutí ze dne 23. listopadu 2018, která jsou, podle názoru Žadatele, aplikovatelná na předmětné správní řízení, si Žadatel dovoluje Ústav požádat o přehodnocení zpracování cenových referencí předmětného léčivého přípravku a při výpočtu základní úhrady předmětného přípravku nezohlednit, resp. nepočítat s cenou výrobce předmětného přípravku na Kypru pro jeho neobchodovatelnost na kyperském trhu, a pro jeho neznámou kyperskou cenu výrobce.

III.

LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK XIAPEX V LÉČBĚ DUPUYTRENOVY KONTRAKTURY

Žadatel souhlasí se závěry Ústavu uvedené ve 2. HZ ve vztahu k léčbě Dupuytrenovy kontraktury.

IV.

LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK XIAPEX V LÉČBĚ PEYRONIEHO NEMOCI

Žadatel souhlasí se Souhrnem posouzení terapeutické zaměnitelnosti uvedeným ve 2. HZ (str. 20 a 21), ve kterém Ústav uvádí:

- XIAPEX je jedinou možností farmakoterapie registrované pro indikaci PN. V klinické praxi v ČR je indikován v první linii léčby PN. (Postavení v aktuálních terapeutických doporučeních).
- Léčbou přípravkem XIAPEX lze u pacientů s PN dosáhnout statisticky i klinicky významného zmírnění deformity penisu a zlepšení subjektivních psychosexuálních symptomů PN hodnocených pomocí validovaného PDQ dotazníku. Nežádoucími účinky jsou především lokální reakce, které se objevují u naprosté většiny pacientů, většinou mírné nebo střední intenzity. (Závěr o účinnosti a bezpečnosti terapie).
- S ohledem na prokázanou účinnost a bezpečnost přípravku XIAPEX a neexistenci jiné obvyklé terapie kromě postupu „wait and watch“ v daném stádiu onemocnění a linii jeho léčby Ústav nezjistil zásadní limitace odborných podkladů pro účely stanovení úhrady přípravku XIAPEX v indikaci léčba Peyronieho nemoci u pacientů starších 18 let s hmatným plakem a deformitou zakřivení $\geq 30^\circ$ až $\leq 60^\circ$. (Zásadní limitace odborných podkladů pro účely stanovení úhrady).
- Akceptování postupu „wait and watch“ za vhodnou komparátorovou terapii (Vhodné komparátorové terapie).

IV.

STANOVENÍ ÚHRADY LP XIAPEX V EU

Léčivý přípravek XIAPEX je v indikaci PN hrazen např. ve Švédsku, Slovinsku, Nizozemí a na Slovensku. Ve Velké Británii a v Německu nebylo o úhradu žádáno. (TLV_Švédsko, Farmatec_NL, Rozhodnutí_S07650-OKC-2017-10376)

V.

POČET APLIKOVANÝCH INJEKcí XIAPEX

Z důvodů nutnosti zajistit v dohledném časovém horizontu úhradu jediné možné farmakoterapie registrované pro indikaci PN s prokázanou účinností a bezpečností, kterou je aplikace LP XIAPEX (2. HZ), Žadatel přistoupil k omezení úhrady na maximálně čtyři injekce léčivého přípravku XIAPEX v indikaci PN.

Dávka 4 injekcí odpovídá mediánu dávek používaných na evropských pracovištích. (Odborné stanovisko_prim. Zámečník) Uvedenému počtu injekcí odpovídá klinická praxe v USA, kde bylo od 28. 2. 2014 do 27. 2. 2015 léčeno 4.984 pacientů 19.939 injekcemi LP XIAPEX, což odpovídá průměrnému počtu 4 injekcí na 1 pacienta. (TLV 2015, SK-FE_Xiapex)

Prax v USA, kde sa zatiaľ Xiapex najdlhšie používa, dokumentuje, že priemerný počet injekcií v klinickej praxi je nižší ako dovoľuje použitie v zmysle SPC – a to maximum 8 injekcií, podľa podávania v štúdií. Počas doby trvania od 28. februára 2014 do 27. februára 2015 bolo liečených 4984 pacientov 19939 injekciami lieku Xiapex, čo znamená v priemere 4 injekcie na pacienta (50) (TLV 2015, SK-FE_Xiapex)

Uvedenou skutečnost konstatovala ve svém odborném stanovisku také OS, když uvedla, že v současné době je medián aplikovaných dávek LP Xiapex v rámci jedné intervence u mužů s M. Peyronie v počtu 4. (Odborné stanovisko OS)

V.

JEDNÁNÍ SE ZDRAVOTNÍMI POJIŠŤOVNAMI

V návaznosti na závěry a doporučení Ústavu uvedené ve 2. HZ Žadatel inicioval jednání se zástupci zdravotních pojišťoven.

Jednání proběhla dne 3. ledna 2019 (SZP) a dne 15. ledna 2019 (VZP) a zástupci zdravotních pojišťoven na nich uvedli, že:

- uvítají znění podmínek úhrady, které eliminuje nejistotu plátce v parametru rekurence, vzhledem k doposud nepublikovaným datům o rekurenci PN po aplikaci LP Xiapex
- vyčkají na posouzení nákladové efektivity LP Xiapex v indikaci PN ze strany Ústavu
- v případě stanovení úhrady LP Xiapex v indikaci PN jsou připraveni akceptovat počet léčených pacientů s PN pro aplikaci Xiapex v odhadované výši 200 nemocných ročně

VI.

AKTUALIZOVANÉ FARMAKOEKONOMICKÉ HODNOCENÍ

a) Zdrojová data analýzy a předložené důkazy

Registrační studie, která je zdrojovým datem farmakoeconomické analýzy, byla připomínkována Food and Drug Administration (FDA), která její design schválila a její závěry akceptovala. Zároveň byla registrační studie vedena na principu dobré klinické praxe v souladu s ICH Harmonized Tripartite Guidelines (Obchodní tajemství_1)

Z uvedených důvodů se registrační studie řadí mezi důkazy nejvyšší dostupné úrovně a její validita je v souladu s principy medicíny založené na důkazech, protože je stěží představitelné, že by právě FDA akceptovala jinou formu registrační klinické studie. Zásadní limitace odborných podkladů pro účely stanovení úhrady nezjistil ani Ústav. (2. HZ)

Vzhledem k uvedenému je Žadatel názoru, že zdrojová data analýzy jsou v souladu s Metodikou Ústavu SP-CAU-028-W.

Validitu odborného důkazu pro zpracování farmakoeconomické analýzy byla současně odsouhlasena Odbornou společností (Odborné stanovisko OS) a Farmakoeconomickým panelem expertů.

b) Typ farmakoeconomického modelu

Prezentované aktualizované farmakoeconomické hodnocení obsahuje jednocestný strom jednotlivých zdravotních stavů, a proto odpovídá modelu typu „rozhodovací strom“. (SP-CAU-028-W)

Vhodnost zvoleného typu farmakoeconomického modelu byla odsouhlasena Farmakoeconomickým panelem expertů a současně byla ověřena švédskou a slovenskou regulační agenturou, které léčivému přípravku XIAPEX v indikaci léčba PN stanovily úhradu. V této souvislosti předkládáme v předmětném správním řízení, vzhledem k akceptovanému jazyku pro úřední komunikaci, Farmakoeconomický rozbor lieku XIAPEX podaný v rámci žádosti o úhradu léčivého přípravku XIAPEX na Slovensku (SK-FE_Xiapex; v rámci Obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění) a Rozhodnutie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o úhradě léčivého přípravku XIAPEX na Slovensku (Rozhodnutie_S07650-OKC-2017-10376; mimo rámec obchodního tajemství), které deklarují stanovení úhrady léčivému přípravku XIAPEX v indikaci PN v jiné zemi EU.



**dosažení klinicky významného zmírnění deformity penisu a zlepšení subjektivních psychosexuálních symptomů PN hodnocených pomocí validovaného PDQ dotazníku (2. HZ).*

*** nedosažení klinicky významného zmírnění deformity penisu a zlepšení subjektivních psychosexuálních symptomů PN hodnocených pomocí validovaného PDQ dotazníku.*

c) Náklady

Náklady farmakoeconomické analýzy a odhadu dopadu na rozpočet v indikaci Peyronieho nemoci byly aktualizovány pro rok [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

d) Utilita

d 1) Utilita – stanovisko Odborné společnosti

Při neexistenci hodnot utility u pacientů s PN, které by byly publikovány v některé z dostupných celosvětových databází (např. PubMed, EBSCO, ProQuest, Springer-Link), a které by byly použitelné pro výpočet ve farmakoeconomické analýze, jsme požádali Urologickou společnost České lékařské společnosti JEP (OS) o její odborné stanovisko k problematice utility. (Objednávka odborného stanoviska OS)

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

V aktualizované farmakoeconomické analýze jsme při zvoleném konzervativním přístupu se snížením kvality života u pacientů s PN vlivem deprese, resp. se zvýšením kvality života po vymizení deprese, následkem úspěšné léčby deformity LP XIAPEX, nepočítali.

V závěru svého stanoviska OS říká, že **ED je doprovázející projev, která, pokud se po aplikaci XIAPEX zlepší, znamená pozitivní vedlejší účinek léčivého přípravku XIAPEX.** (Odborné stanovisko OS)

d 2) Utilita a SF-36 a deprese

Kvalita života u pacientů s PN byla sledována v dotazníkovém šetření Testu kvality života Short Form-36 (SF-36, Test kvality života).²

Výsledky šetření potvrdily psychické strádání nemocných s PN, kdy se na stupnici subškály duševního zdraví (Mental Health Scale, MHS) ukázala konzistentní přítomnost nízkých hodnot MHS po celou dobu trvání PN. (Nelson 2008)

Tabulka 1: Hodnoty SF-36 Mental Health Subscale (MHS) podle doby trvání PN od stanovení diagnózy v porovnání s Evropskou a regionální standardizovanou populací (Nelson 2008, Kalová 2005)

Doba trvání PN od její diagnózy (měsíce)	Nemocní s PN SF-36 (MHS)	Evropský normál Oxford SF-36 (MHS)	regionální (jihočeský) standard SF-36 (MHS)
0 – 6	48,34	73,77	77,71
6 – 12	44,71		
12 – 18	45,76		
Více než 18	46,47		

Výsledky SF-36 u nemocných s PN pro doménu duševního zdraví se pohybují v rozmezí od 44,71 do 48,34 a u zdravé populace dosahují hodnoty 73,77, resp. 77,71. Tyto odlišné hodnoty indikují **horší úroveň duševního zdraví nemocných s PN a z toho plynoucí horší kvalitu života pacientů s PN oproti zdravé populaci.** (Nelson 2008, Kalová 2005)

²SF-36 je používaným prostředkem pro zjištění kvality života v souvislosti se zdravím. Test obsahuje 36 otázek, které se týkají osmi domén, které popisují případné omezení funkce. Dimenze života jsou vyjádřeny numericky, nižší skóre představuje horší hodnotu a jednotlivé dimenze se pohybují v hodnotách od 0 do 100 (0 = smrt, 100 = zdraví). Jednou, ze sledovaných domén, je úroveň kvality duševního zdraví. (Vaňásková 2013)

Tabulka 2: Hodnoty SF-36 Mental Health Subscale (MHS) podle doby trvání PN od stanovení diagnózy a procentuální rozdíl hodnot pacientů s PN v porovnání s Evropskou a regionální standardizovanou populací (Nelson 2008, Kalová 2005)

Doba trvání PN od její diagnózy (měsíce)	Nemocní s PN SF-36 (MHS)	Evropský normál Oxford SF-36 (MHS)	regionální (jihočeský) standard SF-36 (MHS)	rozdíl v %	
				Nemocní s PN vs. Evropský normál Oxford	Nemocní s PN vs. regionální (jihočeský) standard
0 – 6	48,34	73,77	77,71	37,97	41,11
6 – 12	44,71			37,01	40,20
12 – 18	45,76			34,47	37,79
Více než 18	46,47			39,39	42,47

Hodnoty duševního zdraví SF-36, jak ukazuje porovnání hodnot duševního zdraví u pacientů s PN oproti zdravé populaci (normál Oxford a regionálnímu standardu), jsou **u pacientů s PN** po jednom roce od diagnózy PN oproti zdravé populaci sníženy **o více než jednu třetinu v doméně kvality života duševního zdraví, a to konkrétně o 34,47 % až 42,47 %.**

V této souvislosti je nutné doplnit, že **hodnoty utilit, které vychází z práce Stolk 2000, počítají s poklesem hodnot o 9,2 % až 12,7 %, což deklaruje skutečnost, že hodnoty utilit, zvolené pro farmakoekonomické hodnocení, jsou konzervativním přístupem.**

Jsme názoru, že kvalita života u pacientů s PN měřená pomocí SF-36 je další důkaz podporující náš konzervativní přístup ve farmakoekonomickém hodnocení.

Zásadní vliv na kvalitu života pacientů s PN má výskyt a závažnost psychického strádání a depresivního onemocnění, které jsou vyvolány PN. U pacientů s deformitou pod 60° postihují symptomy depresivního onemocnění až 74,84 % nemocných, čemuž odpovídá také výskyt u subpopulace v randomizované klinické studii. (Reakce na Výzvu) Ve svém konzervativním přístupu se snížením kvality života (disutility) daným psychickým strádáním a depresivním onemocněním pacientů s deformitou penisu u PN nepočítáme. (Reakce na Výzvu, aktualizovaná farmakoekonomická analýza)

Souhlasíme s Ústavem, že je teoreticky možné, že u všech pacientů s odpovědí na léčbu XIAPEX by mohlo dojít ke zlepšení jiného projevu PN. Takové zlepšení jiného projevu PN by sebou přineslo další zvýšení kvality života po úspěšné léčbě pomocí XIAPEX. Ve svém konzervativním přístupu počítáme s nápravou deformity. S dalším zlepšením kvality života způsobeným např. ukončením psychického strádání nemocných po nápravě deformity následkem pozitivní reakce na aplikaci Xiapex, při svém konzervativním přístupu nepočítáme.

Ve svém konzervativním přístupu jsme zachovali konzistenci a se snížením kvality života daným psychickým strádáním a depresivním onemocněním pacientů s deformitou penisu u PN nepočítáme. Farmakoekonomický Panel expertů na základě uvedeného souhlasí, že jde o akceptovatelný konzervativní postup.

Na základě skutečnosti, že **ODBORNÁ SPOLEČNOST POTVRDILA SROVNATELNOU UTILITU U NEMOCNÝCH S PN A PACIENTŮ S ED** jsme v aktualizované farmakoekonomické analýze, ve shodě se švédskými a slovenskými kolegy při stanovení úhrady ve Švédsku a na Slovensku, pracovali s hodnotami utility z práce Stolk 2000

Table 1: Comparison of the impact of the COVID-19 pandemic on the economic and social well-being of the population in the United Kingdom, by region and age group, for the period 2020-2022					
Region	Age group				
	18-64 years				
	65+ years				
	Total population				
	Percentage of the population				
North East	15.2	18.7	12.5	16.8	14.3
North West	16.5	20.1	13.8	17.9	15.6
Yorkshire and the Humber	17.8	21.4	14.9	19.2	16.9
East of England	14.1	17.6	11.3	15.7	13.5
London	12.3	15.8	10.6	14.2	11.9
South East	13.7	16.9	12.1	15.4	13.2
South West	15.9	19.3	13.5	17.1	14.8
West Midlands	16.2	19.8	13.9	17.5	15.1
East Midlands	15.4	18.9	13.2	16.7	14.5
Wales	14.8	18.2	12.7	16.1	13.9
Scotland	13.5	16.7	11.8	15.2	12.6
Northern Ireland	12.9	15.9	11.1	14.6	12.1

Na základě uvedených dvou předpokladů jsme v základním scénáři a v jednotlivých alternativních scénářích zvolili:

9

Tabulka 4: Hodnoty utilit s popisem stavu pro základní a alternativní scénáře

Abstrakt - Wzrostowy cykl i poziom stawa pro Larkidam i alternatywny scenariusz					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

d 3a) Utilita a farmakoekonomická analýza – utilita během trvání léčebné intervence

Použití LP XIAPEX u Peyronieho nemoci:

Přípravek se podává až ve 4 léčebných cyklech, z nichž každý trvá přibližně 6 týdnů. V každém cyklu se podává dávka přípravku XIAPEX injekčně do plaku způsobujícího deformitu a za 1 až 3 dny po první injekci následuje druhá injekce. Za další 1 až 3 dny poté lékař provede modelování penisu za účelem mírného natažení a ohnutí plaku opačným směrem vůči abnormálnímu zakřivení. Pacienti by měli následně doma po zbytek cyklu denně pokračovat v procesu modelování dle instrukcí. (2. HZ)

Po aplikaci léčivého přípravku XIAPEX dochází ještě k modelaci penisu lékařem a následně i doma pacientem po dobu 6 týdnů po každém léčebném cyklu. (2. HZ) Uvedené skutečnosti jsme v aktualizované farmakoekonomické analýze zohlednili následovně:

Základní scénář a alternativní základní scénář:

[REDACTED]

Alternativní scénáře:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nad rámec uvedeného uvádíme, že míra úspěšnosti léčby je u léčby PN pomocí XIAPEX vysoká, což deklarují klinické studie:

- **72,3%** (otevřená klinická studie) (EMA)
- **85,5 %** (klinická studie modifikovaného dávkovacího schématu) (Raheem 2017_new)

Incidence of Responders Based on Overall Global Assessment of Peyronie's Disease

The incidence of responders based on the overall global assessment of Peyronie's disease at Week 36 (LOCF) was statistically significant in both populations (72.3% all subjects, 71.7% EU subjects).

Table 23: Incidence of Responders Based on Overall Global Assessment of Peyronie's Disease at Week 36 (LOCF) (mITT Population)

Global assessment	All Subjects N=238	EU Subjects N=138
Much worse (-3)	1 (0.4)	1 (0.7)
Moderately worse (-2)	7 (2.9)	3 (2.2)
A little worse (-1)	4 (1.7)	2 (1.4)
Stayed about the same (0)	54 (22.7)	33 (23.9)
Improved in a small but important way (1)	41 (17.2)	29 (21.0)
Moderately improved (2)	68 (28.6)	36 (26.1)
Much improved (3)	63 (26.5)	34 (24.6)
Responder ^a status		
Yes	173 (72.3)	99 (71.7)
No	66 (27.7)	39 (28.3)
95% CI of responder rate	66.6, 78.0*	64.2, 79.3*

Data source: Table 14.2.5.1 and Table 14.2.5.2; EU Table 14.2.5.1 and Table 14.2.5.2

^a A responder was defined as a subject who recorded his Peyronie's disease had either improved in a small but important way, moderately improved, or much improved in overall global assessment question.

* Based on the 95% CI of the responder rate not including zero, the responder rate at Week 36 (LOCF) was considered statistically significant.

EMA

According to the GAPD questionnaire, most patients (45 patients; 85%) reported a subjective curvature improvement, six patients felt no change, and two patients felt that the curvature was a little worse

Raheem 2017_new

f) Výsledky aktualizované farmakoekonomické analýzy

f 1) Vstupní data

Tabulka 6: Vstupní parametry pro aktualizované farmakoekonomické hodnocení

f 2) Výsledky – základní scénář

Výsledky aktualizované farmakoekonomické analýzy jsou publikovány v podobě, která odpovídá metodice Ústavu SP-CAU-028-W. (Tabulka 7, 8)

f 3) Výsledky – alternativní scénáře

Výsledky aktualizované farmakoekonomické analýzy jsou publikovány v podobě, která odpovídá metodice Ústavu SP-CAU-028-W. (Tabulka 9, 10)



g 1) Jednocestná analýza senzitivity a analýza scénářů *

Tabulka 11. Vstupní parametry deterministické analýzy**

	██████████	██████████	██████████
██████	████	████	████
██████████	█	██	█
██████	█	█	█
██████████	█	█	█
██████	████	████	████
██████	████	████	█
██████████████	████	████	████
██████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████████	████	████	████
██████	████	████	████
██████████	█	█	█

Graf 1. Jednocestná analýza senzitivity



*Výsledky analýzy scénářů jsou uvedeny v tabulkách 9 a 10.

g 2) Probabilistická analýza senzitivity

Tabulka 12. Vstupní parametry do probabilistické analýzy

*

Graf 2. Probabilistická analýza*



Graf 3. Křivka nákladové efektivity (Cost-effectiveness acceptability curve)



Probabilistická analýza potvrzuje robustnost základního scénáře a nákladovou efektivitu léčebné intervence léčivým přípravkem XIAPEX nad léčebnou intervencí *Wait and Watch* danou ustanovením § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění.

SOUHRN:

Výsledek farmakoekonomického hodnocení v základním scénáři dokládá, že léčebná intervence aplikace léčivého přípravku XIAPEX je vysoce nákladově efektivní v porovnání s léčebnou intervencí *Wait and Watch* s dosaženou hodnotou ICER 368.916 Kč/ QALY (při responsi 31,3 %).

Výsledek farmakoekonomického hodnocení v alternativním základním scénáři dokládá, že léčebná intervence aplikace léčivého přípravku XIAPEX je vysoce nákladově efektivní v porovnání s léčebnou intervencí *Wait and Watch* s dosaženou hodnotou ICER 188.066 Kč/ QALY (při responsi 60,8 %).

Ve všech alternativách zůstává léčebná intervence aplikace léčivého přípravku XIAPEX hluboko pod hranicí pro nákladově efektivní postupy, tj. pod 1,2 mil. Kč QALY/ rok, resp. pod 1,4 mil. Kč QALY/ rok (trojnásobek HDP; HDP 2017: 476 tisíc Kč (www.czo.cz))

V alternativních scénářích s responsí 31,3 % se ICER pohybuje pod dvěma třetinami akceptované hranice pro nákladově efektivní léčbu s hodnotami od 208.808 Kč/ QALY až 811.614 Kč/ QALY.

V alternativních scénářích s responsí 60,8 % se ICER pohybuje pod jednou třetinou akceptované hranice pro nákladově efektivní léčbu, s hodnotami od 111.891 Kč/ QALY až 404.343 Kč/ QALY.

Farmakoekonomický panel expertů komplexně posoudil předložené farmakoekonomické hodnocení a shledal, že navržený farmakoekonomický model využívá dostupná validní data týkající se dané problematiky a může tak být využit pro hodnocení nákladové efektivity.

VII. AKTUALIZOVANÝ ODHAD DOPADU NA ROZPOČET

a) vstupní data



V této souvislosti je nutné konstatovat, že uvedení ovlivnění rozpočtu rekurencí je v současné chvíli pouze teoretické, vzhledem k navržené změně znění podmínek úhrady.

- Léčivý přípravek XIAPEX je podle SPC indikován pro léčbu Dupuyetronovy kontraktury a pro léčbu Peyronieho nemoci. Předložení společného odhadu dopadu do rozpočtu (Tabulka 17, 18) pro obě indikace je doplňující a ukazuje ovlivnění finančních prostředků veřejného zdravotního pojištění po vstupu léčivého přípravku XIAPEX do systému úhrad ve všech svých registrovaných indikacích.
- Náklady odhadu dopadu na rozpočet v indikaci Dupuytrenovy kontraktury byly ponechány ve výši z roku 2018, protože v roce 2018 byla, vzhledem k platnému Cenovému věstníku, vyšší úhrada léčivého přípravku XIAPEX. Tato vyšší úhrada přinesla nižší výši úspor prostředků veřejného zdravotního pojištění za léčbu DK oproti roku 2019. Ponechání nákladů za rok 2018 v indikaci DK odpovídá námi zvolenému konzervativnímu přístupu. (Tabulka 17, 18)

b) Výsledky

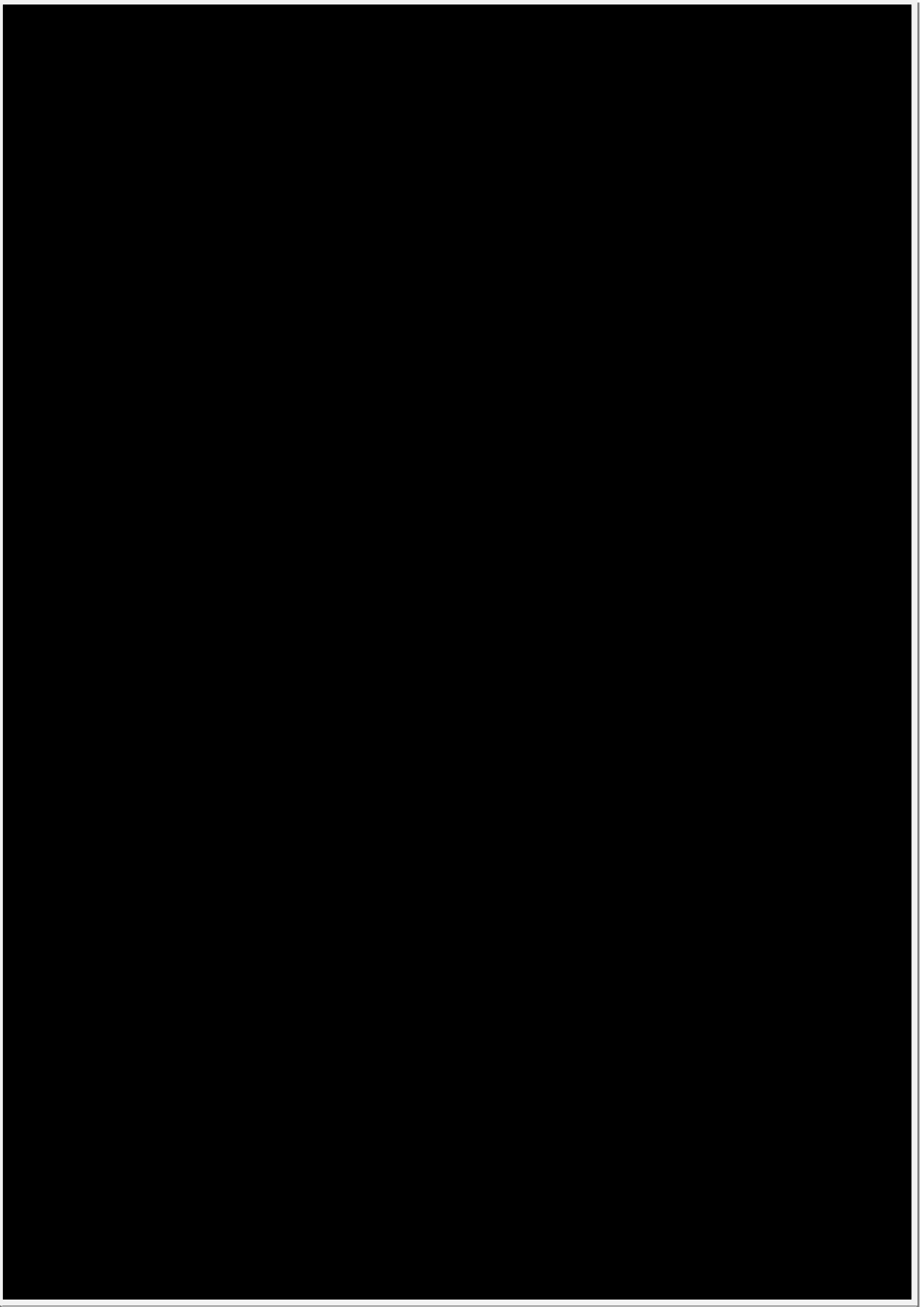
Výsledky aktualizovaného odhadu dopadu na rozpočet jsou publikovány v podobě, která odpovídá metodice Ústavu SP-CAU-028-W.

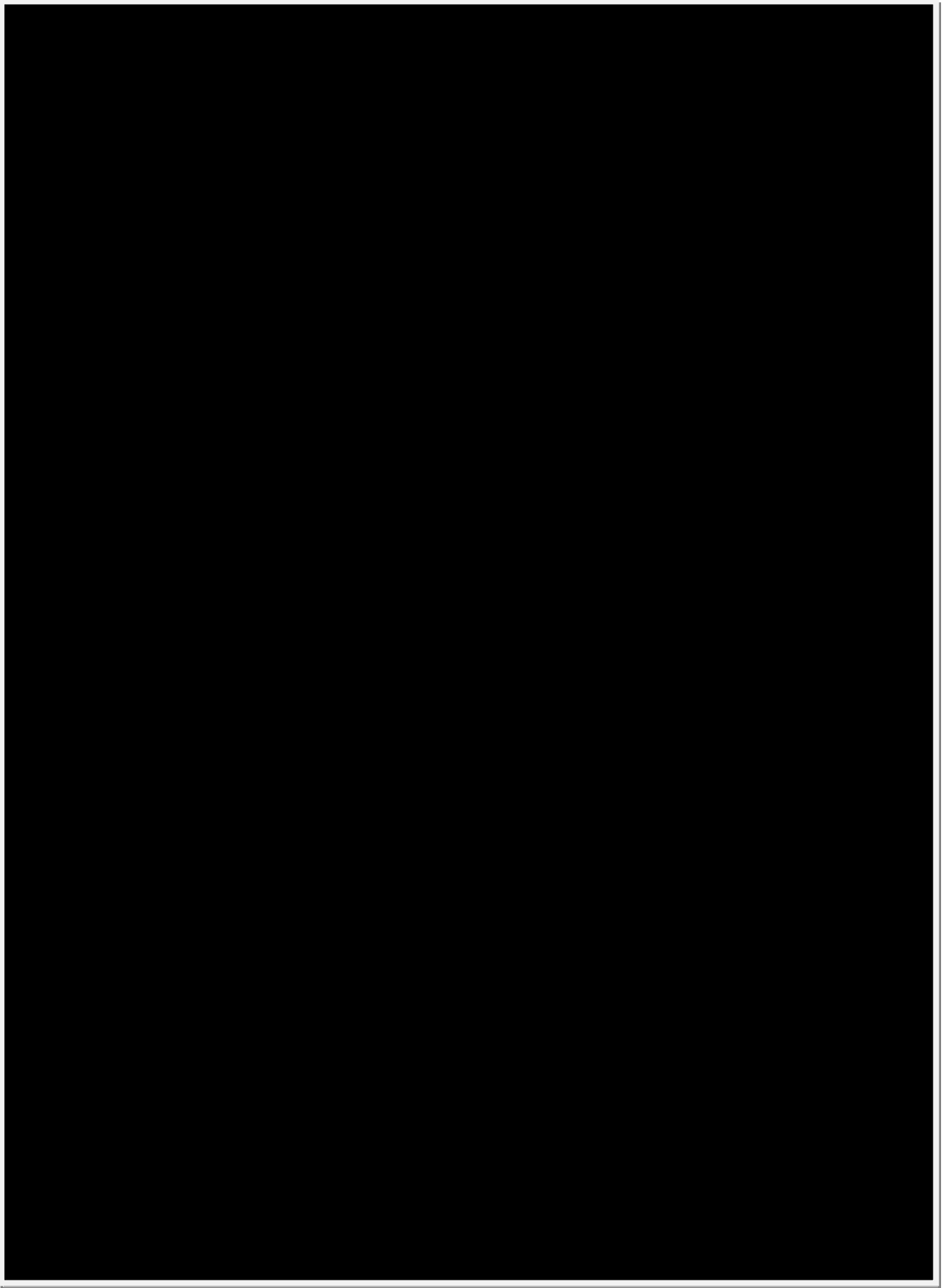
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





SOUHRN:

Aplikace léčivého přípravku XIAPEX u pacientů s PN, kteří jsou definováni podmínkami úhrady, přináší navýšení nákladů s čistým dopadem do rozpočtu v období 2019 až 2023 ve výši cca 16,3 mil. Kč. Celkový kumulativní náklad pro léčbu PN představuje po 3 letech částku cca 48,9 mil. Kč a po 5 letech částku cca 81 mil. Kč.

Každoroční hodnota dopadu do rozpočtu leží v základním scénáři (16,3 mil. Kč) i v Analýze citlivosti hluboce pod hranici ochoty platit, kterou deklarovala Všeobecná zdravotní pojišťovna a Svaz zdravotních pojišťoven v celkové výši 26 mil Kč za jeden rok.

Léčba léčivým přípravkem XIAPEX v navrženém znění podmínek úhrady a s preskripčním omezením na centrovou péči generuje akceptovatelný dopad do rozpočtu a nepředstavuje nejistotu pro plátce z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

VIII. ZÁVĚR

Žadatel si myslí, že obě Stanoviska odborné společnosti, Ústavem provedené klinické hodnocení léčivého přípravku XIAPEX v indikaci léčby PN, Žadatelem navržená změna znění podmínek úhrady, výsledky jednání se zdravotními pojišťovnami, akceptovatelný ICER a dopad na rozpočet doložený aktualizovaným farmakoekonomickým hodnocením a aktualizovaným odhad dopadu na rozpočet po konzultaci s Farmakoekonomickým panelem expertů, přináší Ústavu komplexní a validní podklady pro nové posouzení vstupu léčivého přípravku XIAPEX do systému úhrad v indikaci PN u cílové skupiny pacientů.

Léčivý přípravek XIAPEX v indikaci léčby PN u cílové skupiny pacientů prokázal, že je nákladově efektivní s akceptovatelným dopadem do rozpočtu.

Léčivý přípravek XIAPEX je jedinou dostupnou možností léčby PN s prokázaným klinickým účinkem a bezpečností.

Léčivý přípravek XIAPEX je pro skupinu pacientů s PN nenahraditelný jinou účinnou terapií. Tito pacienti v současné době prakticky nejsou léčeni, avšak dostupnost účinné a bezpečné zdravotní péče pro tuto skupinu pacientů by měla být zabezpečena, a proto je úhrada léčivého přípravku XIAPEX ve veřejném zájmu.

Podle názoru Žadatele je ve veřejném zájmu, aby byla českým mužům s PN, stejně jako např. slovenským, umožněna úhrada jediné registrované farmakologické léčby jejich onemocnění ze systému veřejného zdravotního pojištění, protože PN je pro muže stresující diagnóza, při které jsou až u 62,4 % nemocných pozorovány depresivní příznaky a nemocní muži sami sebe vnímají jako „kriple“, „abnormální“, „ohavné“, „odporné“, „poloviční muže“.

Žadatel je přesvědčen, že deformita penisu mužům s PN výrazným způsobem snižuje kvalitu života a není důležité, zda v dané chvíli muži mají, nebo nemají aktivní sexuální život. Obdobnou situaci Žadatel vidí u adolescentů, kterým jsou hrazena léčiva proti akné, nebo u žen, kterým je hrazena rekonstrukce prsu, resp. zdravotní pomůcky (paruky) po onkologickém onemocnění. Také v těchto případech se jedná o „změnu vzhledu oproti normě“, která sebou nese psychická strádání nemocných, kteří jsou frustrováni a cítí se ohavní a hnusní a rozhodně není na místě se ptát, zda tito nemocní mají, nebo nemají aktivní sexuální život.

Žadatel tímto děkuje Ústavu za akceptování nově navrženého znění podmínek úhrady a současně si dovoluje Ústav požádat o nezařazení ceny na Kypru do výpočtu výše úhrady léčivého přípravku XIAPEX, a na základě nově předložených skutečností o přehodnocení stanoviska týkajícího se stanovení výše a podmínek úhrady pro léčivý přípravek XIAPEX v indikaci PN, a tím o zajištění úhrady z veřejného zdravotního pojištění jediné možné a nenahraditelné registrované léčbě PN pro dosud prakticky neléčené pacienty.

S pozdravem a přáním pěkného dne,

Bc. PharmDr. Ivana Minarčíková, Ph.D.
farmakoekonomie@seznam.cz
tel 774 814 425

REFERENCE:

Reference, které již byly citovány v průběhu správního řízení a jsou součástí spisu, nejsou doloženy ve full textové verzi.

1. Stolk E et al. Cost utility analysis of sildenafil compared with papaverine-phenolamine injections. BMJ 2000; 320: 1-6 (Stolk 2000)
2. European Medicines Agency. Summary of product characteristics (Xiapex). Assessment history. <http://www.ema.europa.eu/> (EMA)
3. Yang KK, Bennett N. Peyronie's Disease and Injectable Collagenase Clostridium histolyticum: Safety, Efficacy, and Improvements in Subjective Symptoms. 2016 Elsevier Inc., UROLOGY 94: 143–147 (Yang 2016)
4. Ziegelmann MJ, Viers BR, McAlvany KL et al. Restoration of Penile Function and Patient Satisfaction with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease. 2016 American Urological Association Education and Research, Inc. The Journal of Urology, Vol. 195, 1051-1056, April 2016 (Ziegelmann 2016)

5. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M et al. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. International Society for Sexual Medicine. J Sex Med. 2008 Aug;5(8):1985-90 (Nelson 2008)
6. Kalová H, Petr P, Soukupová A, Vondrouš P. Kvalita života u chronických onemocnění ve světle novějších modelů zdraví a nemoci. Klin Farmakol Farm 2005; 19: 165–168 (Kalová 2005)
7. Vaňásková E, Bednář M. Hodnocení parametrů kvality života u vybraných neurologických onemocnění. Neurol. praxi 2013; 14(3): 133–135 (Vaňásková 2013)
8. Raheem AA, Capece M, Kalejaiye O et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. BJU Int 2017, 120, 717-723 (Raheem 2017_new)
9. Farmakoeconomické hodnocení a odhad dopadu na rozpočet léčivého přípravku XIAPEX ze dne 30. 6. 2017, vloženo do správního řízení vedeného s léčivým přípravkem Xiapex pod sp. zn. sukls16300/2017 (PEA)
10. Reakce na Výzvu k součinnosti ze dne 7. 6. 2018, vložena do správního řízení vedeného s léčivým přípravkem Xiapex pod sp. zn. sukls16300/2017 (Reakce na Výzvu)
11. Prohlášení generálního ředitele exkluzivní distribuční firmy INNOPRO pro farmaceutickou firmu SOBI na kyperském trhu, pana George Limbouris (Innopro letter for Xiapex)
12. Levine LA, Cuzin B, Mark S et al. Clinical Safety and Effectiveness of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection in Patients with Peyronie's Disease: A Phase 3 Open-Label Study. 2014 International Society for Sexual Medicine. J Sex Med. 2015 Jan;12(1):248-58. doi: 10.1111/jsm.12731. Epub 2014 Nov 12 (Levine 2014)
13. SPC XIAPEX (SPC)
14. Zdravotní výkony, Číselník VZP 1200 ve verzi platné od 1. 1. 2019, který obsahuje položky Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. [online] Dostupné z URL <https://webvzp.blob.core.windows.net/media/Default/dokumenty/ciselniky/vykony_01143_externi.pdf>
15. Vyhláška č. 201/ 2018 Sb., O stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2019
16. Seznam cen a úhrad LP/ PZLÚ k 1. 1. 2019. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online] Dostupné z URL <<http://www.sukl.cz>> (SCAU)
17. 01-A-SP-CAU-028-Postup pro hodnocení nákladové efektivity. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [online] Dostupné z URL <<http://www.sukl.cz>> (SP-CAU-028-W)
18. Gelbard M et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. J Urol 2013; 190(1): 199-207 (IMPRESS I, II)
19. Raheem AA, Capece M, Kalejaiye O et al. Safety and effectiveness of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of Peyronie's disease using a new modified shortened protocol. BJU Int 2017, 120, 717-723 (Raheem 2017_new)
20. Druhá hodnotící zpráva ve správním řízení vedeném s léčivým přípravkem Xiapex pod sp. zn. sukls16300/2017 ze dne 15. 10. 2018 (2 HZ)
21. Odborné stanovisko prim. Zámečnicka z 29. 6. 2017 (Odborné stanovisko_prim. Zámečnick)
22. Xiapex podání pro stanovení ceny a úhrady ve Švédsku centrální vládní agentuře TLV, 2015-07-03). Převzato z dokumentu SK-FE_Xiapex (TLV 2015)
23. Farmako-ekonomický rozbor lieku (na účely kategorizácie liekov) ze dne 27. 2. 2017, předloženo v rámci obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění (SK-FE_Xiapex)
24. Rozhodnutie Ministertva zdravotníctva Slovenskej republiky ze dne 6. 9. 2017, číslo S07650-OKC-2017-10376 (Rozhodnutie_S07650-OKC-2017-10376)
25. Odborné stanovisko Urologické odborné společnosti ze dne 5. 2. 2018, vloženo do spisu předmětného správního řízení (OS)
26. Objednávka odborného stanoviska u České urologické společnosti ČLS JEP (Objednávka odborného stanoviska OS)

27. Odborné stanovisko České urologické společnosti ČLS JEP ze dne 7. 2. 2019 (Odborné stanovisko OS)
28. Klinické studie AUX-CC-803 a Klinické studie AUX-CC-804 vedeny na principu dobré klinické praxe v souladu s ICH Harmonized Tripartite Guidelines. Předloženo v rámci obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění (Obchodní tajemství_1)
29. Oficiální ceny farmaceutických produktů. Ministerstvo zdravotnictví Kyprské republiky. Úředně ověřený dokument ze 14. 10. 2016. (potvrzení kyperského MZ)
30. Ministry of Health, Welfare and Sport. Nizozemská regulační agentura. Dostupné z URL <<https://www.farmatec.nl/prijsvorming/documenten/publicaties/2018/10/16/pdf-bestand-add-on-november-2018> (Farmatec_NL)
31. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV, švédská regulační agentura). [online] Dostupné z URL <https://www.tlv.se/download/18.513bc0a61625c3aed9e3f680/1522161793573/bes180322_xi_apex.pdf (TLV_Švédsko)
32. Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví České republiky, ze dne 23. listopadu 2018, č. j.: MZDR 13268/2016-5/FAR, ke sp. zn. sukls123624/2015, vedené pod spisovou značkou FAR: L22/2016