



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ  
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

Praha 30. června 2023

Č. j.: MZDR 16881/2023-4/MIN/KAN



MZDRX01OHXBQ

## ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), vydává v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. a ve spojení s § 149 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, v rozhodném znění (dále jen „správní řád“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
L01XX75	0255582	KIMMTRAK	100MCG/0,5ML INF CNC SOL 1X0,5ML

(dále jen „LPVO KIMMTRAK“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS235088/2022,

jehož účastníky jsou:

**Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**

se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234

**Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**

se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321

**RBP, zdravotní pojišťovna,**

se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**

se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**

se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,**

se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304

*všichni výše uvedení společně zastoupeni: Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,  
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČO: 638 30 515  
(všichni výše uvedení dále společně též jako „Svaz zdravotních pojišťoven“ či „SVAZ“)*

**Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,**

se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518

(dále též jen „VZP“)

**Immunocore Ireland Limited,**

se sídlem Unit 1, Sky Business Centre, D17 FY82 Dublin 17, Irsko, IČO: 640262

zastoupen: **MEDISON PHARMA s.r.o.**,

se sídlem Pujmanové 1753/10a, 140 00 Praha, IČO: 08818126 (dále též jen „MEDISON“  
nebo „žadatel“)

**Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s.,**

Česká oftalmologická společnost, Česká onkologická společnost, se sídlem  
Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČO: 00444359 (dále též jen „ČLS JEP“)

**Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s.,**

se sídlem Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 – Břevnov, IČO: 22748270 (dále též jen  
„patientská organizace“)

**závazné stanovisko:**

**Podle § 39da odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví  
se stanovením úhrady LPVO KIMMTRAK nesouhlasí.**

**Odůvodnění:**

Dne 1. 6. 2023 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění vedeném pod sp. zn. SUKLS235088/2022 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 22. 6. 2023 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen

„poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán v rámci ústního jednání posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále jen „LPVO“), hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39da odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutickou účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýzu nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a
- j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

**LPVO KIMMTRAK** (obsahující léčivou látku tebentafusp) je určen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01 a se stavem výkonnosti 0–1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou

pro neresekovatelné nebo metastatické onemocnění. Posuzovaná indikace je v souladu se souhrnem údajů o léčivém přípravku (SmPC).

LPVO KIMMTRAK obsahuje léčivou látku tebentafusp, což je bispecifický fúzní protein, který cílí na peptid glykoproteinu 100 (gp100) prostřednictvím vysoce afinitní vazebné domény pro T-buněčný receptor a je spojen s fragmentem anti-CD3 domény zapojujícím T-buňky. T-buněčný receptor se váže na peptid gp100 prezentovaný HLA-A\*02:01 na povrchu nádorových buněk uveálního melanomu. Po navázání se prostřednictvím CD3 aktivují T-buňky k uvolnění zánětlivých cytokinů a cytolytických proteinů, což vede k přímé lýze nádorových buněk uveálního melanomu.

Pro LPVO KIMMTRAK byl v randomizované multicentrické studii fáze 3 (IMCgp100-202) ve srovnání s kontrolní léčbou (82 % pembrolizumab, 12 %, ipilimumab, 6 % dakarbazin) **prokázán přínos v parametru celkového přežití** (rozdíl v mediánu OS 5,7 měsíců; HR 0,51 (0,37-0,71)). Benefit v parametru PFS byl ve srovnání s velikostí přínosu OS nízký (rozdíl v mediánu PFS 0,4 měsíce; HR 0,73 (0,58-0,94)). Léčba tebentafusem je spojena s rizikem syndromu uvolnění cytokinů (CRS) a dermatologických nežádoucích účinků, které se vyskytovaly během prvního měsíce léčby a byly tolerovatelné.

Studie IMCgp100-102 byla podkladem pro registrační proceduru u Evropské lékové agentury (EMA) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit. K dispozici nejsou data z klinické praxe, která by informace a podklady z klinické studie potvrzovala či doplňovala. Léčivý přípravek nemá podmíněnou registraci, ale podléhá následnému intenzivnímu monitorování („*additional monitoring*“).

LPVO KIMMTRAK byl udělen status orphan s platností „*orphan market exclusivity*“ do 6. 4. 2032 (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1630.htm>).

V tomto správním řízení je žádáno o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LPVO KIMMTRAK v monoterapii v první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01 a se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG.

Uveální melanom je nejčastější primární nitrooční malignitou u dospělých a představuje ~85 % očních melanomů a 3-5 % všech melanomů. Přibližně 85-90 % případů postihuje cévnatku, zbývající případy jsou lokalizovány v duhovce nebo ciliárním tělese.

Uveální melanom je zařazen mezi vzácná onemocnění, s incidencí 5-6 případů na 1 milion celkové populace.

**Metastatický uveální melanom** je závažné onemocnění, zejména vzhledem k jeho velmi agresivní povaze. U ~50 % pacientů se vyvine metastatické onemocnění, které dominantně postihuje játra (90 % případů), plíce (20 %) a kosti (16 %). Onemocnění má velmi špatnou

prognózu, s mediánem přežití pacientů s metastatickým onemocněním 6–12 měsíců. U pacientů s metastázami je odhadované 5leté přežití nižší než 20 %.

Dosavadní způsob léčby pacientů v žadatelem navržené indikaci, který lze považovat za standardně užívaný a hrazený, zahrnuje dakarbazin. Oproti dakarbazinu se léčba tebentafuspem jeví na základě publikované studie fáze 3 jako více účinná.

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsané rozdíly budou mít klinický význam v praxi a posuzovaný léčivý přípravek bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době jedinou možností terapie.

Onemocnění ovlivňuje zrakovou funkci oka, není výjimkou ani nutnost odstranění celé oční bulvy, což může vést k vyšší závislosti pacienta na podpoře rodiny či poskytovaných sociálních službách při zajištění soběstačnosti. Onemocnění je také velmi náročné po psychické stránce pro samotné pacienty i jejich rodiny a okolí.

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění je vysoký

Dopad terapie posuzovaným přípravkem na systém sociálního zabezpečení lze odhadovat jako minimální. Vzhledem k velmi špatné prognóze onemocnění – charakter posuzované terapie bez výhledu kurativního ovlivnění choroby, vysoké úmrtnosti a s ohledem na pokročilý věk léčených pacientů (medián věku v podkladové studii 64 let, dle vyjádření České onkologické společnosti ČLS JEP (jinde jen „ČOS“) většina pacientů ve věku 60–75 let), nelze očekávat významnější dopad posuzované terapie na systém sociálního zabezpečení.

Tebentafusp nelze považovat za kurativní léčbu, cílem léčby je prodloužení života, což může vést ke zvýšení kvality života pacientů.

V podkladové studii však mezi skupinou pacientů léčenou tebentafuspem a skupinou pacientů podle volby zkoušejícího nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v kvalitě života/HRQoL (měřeno pomocí EORTC QLQ-C30).

Dle vyjádření ČOS ze dne 4. 11. 2022 na léčbě pacientů s uveálním melanomem spolupracují primárně oftalmologové, radiační a kliničtí onkologové a intervenční radiologové. V případech neresekovatelného nebo metastatického uveálního melanomu je léčba primárně v gesci klinických onkologů. Lokální (lokoregionální) terapii řeší intervenční radiologové či radiační onkologové. Systémová léčba je zajišťována prostřednictvím klinických onkologů v rámci komplexních onkologických center (KOC) vysoce specializované onkologické péče.

Pro léčbu uveálního melanomu není v České republice stanovena standardizovaná léčba.

Dle stanoviska ČOS následuje po selhání lokální léčby uveálního melanomu a rozvoji metastáz systémová nebo lokoregionální léčba postiženého orgánu, tedy zejména jater.

Význam chemoterapie (např. dakarbazin) je minimální, uveální melanom je chemorezistentní onemocnění. Ani checkpoint inhibitory (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, kombinace ipilimumab + nivolumab) u metastatického uveálního melanomu nenaplnily dle ČOS očekávání. Nejlepších výsledků dosahuje kombinace nivolumab + ipilimumab, která však nemá stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Stejný přínos tebentafuspu pozorovaný v klinických studiích je očekáván i v běžné klinické praxi v České republice.

Pro terapii onemocnění byly aktualizovány doporučené postupy v Modré knize ČOS.

Doporučení pro užití tebentafuspu pro léčbu uveálního melanomu je uvedeno jako samostatná on-line novelizace 28. vydání Modré knihy s kapitolou Uveální melanom.

Modrá kniha uvádí léčivou látku tebentafusp (LPVO KIMMTRAK) pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01. Doporučená dávka tebentafuspu je 20 µg v den 1, 30 µg v den 8, 68 µg v den 15 a následně 68 µg jednou týdně v krátké infuzi 15 až 20 minut. První tři léčebné dávky tebentafuspu musí být podávány v nemocnici s nočním monitorováním známek a příznaků spojených se syndromem z uvolnění cytokinů (tzv. „cytokine release syndrome“, CRS). Při dobré toleranci lze následující dávky podávat ambulantně. V léčbě tebentafuspem se má pokračovat, dokud je pro pacienta klinickým přínosem a není přítomna nepřijatelná toxicita. Doporučení odborné společnosti i srovnání s komparátory je součástí spisu.

Ústav akceptoval návrh žadatele k podmínkám úhrady.

O existenci ujednání mezi držitelem a pojišťovny Ústav neobdržel informaci.

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0255582	KIMMTRAK	100MCG/0,5ML INF CNC SOL 1X0,5ML	325 936,27	<b>325 936,27</b>	366 644,29

*Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je provedeno dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet*

ODTD v balení LP]] × DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 34 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. navrhl Ústav stanovit tyto podmínky úhrady:

## **S**

*P: Tebentafusp je hrazen jako monoterapie pro léčbu dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým uveálním melanomem s pozitivním lidským leukocytárním antigenem (HLA)-A\*02:01 a se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří doposud nebyli léčeni systémovou protinádorovou léčbou pro neresekovatelné nebo metastatické onemocnění.*

### **Odůvodnění podmínek úhrady Ústavem:**

#### Preskripční omezení:

*S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „S“. Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku symbol „E“ (nepřenositelnost preskripce), protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto pracovištích předepisoval uvedený léčivý přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.*

#### Indikační omezení:

*Stanovené indikační omezení je v souladu se SmPC léčivého přípravku KIMMTRAK a registrační klinickou studií a se souhlasným vyjádřením ČOS k navrhovaným podmínkám úhrady.*

Na základě posouzení předložených podkladů a následné rozpravě dospěl poradní orgán k následujícím závěrům.

### **Poradní orgán stanovení úhrady LPVO KIMMTRAK jednomyslně nedoporučuje.**

Poradní orgán vyjádřil v rámci projednání věci mj. pochybnosti ohledně celkové robustnosti předložených výsledků vyplývajících ze studie uvedené v hodnotící zprávě Ústavu. Výsledky nebyly potvrzeny žádnou z významných zahraničních agentur (HTA agentury) a jediné doporučení *National Comprehensive Cancer Network* u metastatického uveálního karcinomu preferuje vstup do klinické studie. Výsledky z klinické praxe nebyly předloženy.

V České republice je v léčbě daného onemocnění využíváno chemoterapeutikum dakarbazin, i když je jeho účinnost minimální, neboť uveální melanom je chemoresistentní.

Chybí však srovnání účinnosti LPVO KIMMTRAK s podáním léčivých přípravků obsahujících pembrolizumab a ipilimumab. V případě, že by byl hodnocený léčivý přípravek dostupný a hrazený, není z klinických zkušeností zatím dostatek důkazů pro tvrzení, že se bude jednat o jedinou možnost terapie.

Pokud jde o otázku přínosu na zlepšení kvality života pacienta, poradní orgán nebyl z hodnotící zprávy Ústavu s to seznat, zda prodloužení života automaticky znamená zlepšení kvality života.

Poradní orgán dále nebyl schopen ověřit validitu dat ohledně nákladové efektivity, jelikož nebyly předloženy výsledky dohod mezi zdravotními pojišťovnami a žadatelem. Zároveň nebyla předložena analýza nákladové efektivity vůči imunoterapii, která je alternativou pro léčbu daného onemocnění.

Předpokládaný dopad do rozpočtu uvedený v hodnotící zprávě shledal poradní orgán nereálným, jelikož dopad do rozpočtu nezahrnoval výsledek jednání se zdravotními pojišťovnami.

**Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb., tedy vyslovit nesouhlas se stanovením úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Ministerstvo se ztotožňuje s výhradami formulovanými poradním orgánem a neshledává důvody pro odchýlení se od jeho jednomyslného závěru, vyličeného výše. Projednání věci před poradním orgánem ve spojení se spisovými podklady Ústavu neposkytují dostatečnou oporu pro to, aby ministerstvo mohlo po posouzení veškerých kritérií § 39da odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. se stanovením úhrady LPVO KIMMTRAK z prostředků veřejného zdravotního pojištění vyslovit souhlas.

#### **Poučení:**

Závazné stanovisko vydané dle § 149 odst. 1 správního řádu není rozhodnutím a nelze se proti němu odvolat. Obsah závazného stanoviska lze napadnout v rámci odvolání proti rozhodnutí vydanému ve věci samé.



**prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR**



## Doložka z automatizované konverze dokumentu do elektronické podoby – z moci úřední

Dokument Závazné stanovisko\_LPVO KIMMTRAK vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **2229577-000-230630134843**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **8**

Vstup neobsahoval viditelný prvek, který nelze plně přenést na výstup.

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **30.06.2023**

---

### Poznámka:

*Konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy. Kontrolu doložky lze provést v centrální evidenci doložek na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.*



2229577-000-230630134843