

Od: [Jirí Samek](#)
Komu: [Vysekalová Eva](#)
Kopie: [Regina Demlová](#)
Datum: úterý 30. června 2026 15:01:17
Prílohy: [image001.png](#)
[Podnet_pro_OOP_CREATIC_final.docx](#)
[ÚVOD_Podnet_CREATIC.docx](#)
[Literatura.zip](#)
[Prílohy.zip](#)

Tento e-mail nepochází z Vaší organizace. Neklikejte na odkazy ani neotevírejte přílohy, pokud neznáte odesílatele a nevíte, zda je obsah bezpečný.

Vážená paní vedoucí,

dovoluji si Vám zaslat touto formou podnet pro stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění pro léčivý přípravek **“autologní dendritické bunky produkující interleukin 12”**, pro který byla společností

CREATIC Production Facility, Centrum excellence CREATIC, IC: 00216224 se sídlem Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno udelená nemocniční výjimka v souladu s §49a zákona o léčivech Státním ústavem pro kontrolu léčiv dne 12. 03. 2026 (Sp.zn. suks350180/2025).“

V případě jakéhokoliv dotazu, či pro doplnění informací se na mne prosím s důvěrou obraťte.

Děkuji Vám dopředu za laskavou spolupráci a jsem s pozdravem,

Jirí Samek

PharmDr. Jiri Samek



Masaryk University | Faculty of Medicine
Centre of Excellence CREATIC
HEAD OF KNOWLEDGE VALORISATION UNIT
A (Office): Palachovo nám. 3, 625 00 Brno
A (Correspondence): Kamenice 5, 625 00
M: **+420 602 373 791**
E: jiri.samek@med.muni.cz
W: creatic.muni.cz | med.muni.cz

ÚVOD

Navzdory zásadnímu pokroku dětské onkologie v posledních desetiletích zůstávají vysoce rizikové, relabující, refrakterní nebo primárně metastatické solidní nádory dětského typu oblastí s významně nenaplněnou léčebnou potřebou. Standardní léčba je založena na multimodálním přístupu zahrnujícím chirurgický výkon, radioterapii, konvenční chemoterapii, vysokodávkovanou chemoterapii s transplantací hematopoetických kmenových buněk a v indikovaných případech i cílenou nebo metronomickou terapii. Přestože velká část pacientů dosahuje po primární léčbě remise, právě u dobře definovaných podskupin s vysokým rizikem dochází k relapsu a dlouhodobá prognóza zůstává i přes agresivní standardní terapii nepříznivá. V současné době sice roste význam precizní medicíny, avšak přínos jednoúčelové cílené léčby je u pediatrických solidních nádorů často omezený a u většiny pacientů s relabujícími nebo refrakterními onemocněními není k dispozici jednoznačný terapeutický protokol s jasnou prioritou v rámci léčby. Z toho vyplývá potřeba léčebných strategií, které nebudou zaměřeny pouze na jeden molekulární mechanismus, ale budou schopny posílit protinádorovou odpověď v rámci multimodální individualizované léčby. (1; 3)

Imunoterapie představuje v tomto kontextu racionální a odborně zdůvodněný směr dalšího rozvoje léčby. U dětských solidních nádorů se předpokládá, že její největší přínos nespočívá v nahrazení standardních modalit, ale v jejich doplnění, zejména v situacích minimální reziduální choroby, stabilizovaného onemocnění nebo po dosažení částečné či kompletní odpovědi jinou léčbou. Z imunoterapeutických přístupů mají zvláštní význam léčebné modalities založené na dendritických buňkách. Dendritické buňky jsou profesionální buňky prezentující antigen a představují klíčový článek mezi zachycením nádorového antigenu a aktivací specifické T-buněčné protinádorové odpovědi. Po naložení nádorovými antigeny a po dosažení vhodného stupně zrání jsou schopny prezentovat nádorové peptidy cytotoxickým CD8⁺ T-lymfocytům, poskytovat kostimulační signály a řídit polarizaci imunitní odpovědi. Zvláštní význam má v tomto procesu interleukin-12, který podporuje polarizaci směrem k Th1 odpovědi, zvyšuje cytolytickou aktivitu T-lymfocytů a NK buněk a vytváří biologický předpoklad pro účinnější protinádorovou imunitu. Vakcíny na bázi dendritických buněk proto patří mezi slibné a současně dobře tolerované buněčné imunoterapie, které byly rozsáhleji studovány u dospělých a postupně i u dětských pacientů. (1–3)

Léčivý přípravek vyráběný na pracovišti Masarykovy univerzity představuje v této oblasti specificky vyvinutou a plně individualizovanou autologní buněčnou imunoterapii (v některých dokumentech označovanou obchodním názvem MyDendrix). Je připravován z monocytů periferní krve pacienta získaných leukaferézou a z autologního nádorového lyzátu připraveného z chirurgicky získané nádorové tkáně. Ex vivo diferencované dendritické buňky jsou naloženy autologními nádorovými antigeny a následně maturují za podmínek vedoucích k produkci IL-12. Tím vzniká přípravek, který nepůsobí jako nespecifické cytotoxické léčivo, ale jako individualizovaný imunitní zásah určený k nápravě selhávající schopnosti organismu rozpoznat a účinně napadnout nádorové buňky. Historická vývojová dokumentace výslovně zdůrazňuje, že jde o plně individualizovaný autologní somatický buněčný léčivý přípravek, jehož jedinečnost spočívá právě v kombinaci autologních nádorových antigenů a dendritických buněk secernujících IL-12. (2–4; 6–7)

Tento koncept má oporu nejen v imunologické teorii, ale i v předklinických a vývojových datech. Dokumentace o zkoumaném léčivém přípravku uvádí, že tato platforma byla v kritickém aspektu zdokonalena oproti konvenčnějším DC vakcínám tím, že umožňuje uvolňování IL-12 po aplikaci pacientovi; většina dříve klinicky testovaných vakcín na bázi dendritických buněk přitom tento

mechanismus nevykazovala. Převaha DC secernujících IL-12 byla potvrzena jak v lidských in vitro modelových systémech, tak v myším nádorovém modelu. Současně bylo formulováno důležité klinické pozorování, že nejlepší imunitní odpovědi lze očekávat u pacientů se stabilním nebo pomalu progredujícím onemocněním, zatímco rychle progredující nádor může rozvíjející se imunitní reakci „předběhnout“. I z tohoto důvodu je postavení léčivého přípravku třeba chápat jako doplňkové v rámci multimodální léčby, nikoli jako izolovanou náhradu standardních postupů. (3-4; 6-7)

Vedle pediatrického programu jsou k dispozici také starší klinické zkušenosti mimo dětskou populaci, které podporují bezpečnost a proveditelnost této technologie. Vývojová dokumentace uvádí předběžné klinické hodnocení u pacientů s metastatickým renálním karcinomem a dalšími neoplastickými onemocněními, celkem u více než 60 pacientů a při více než 400 léčebných procedurách, bez zásadních bezpečnostních signálů, které by zpochybňovaly další klinický vývoj této terapie. Tyto zkušenosti sice samy o sobě neprokazují účinnost v cílové pediatrické populaci, ale významně posilují regulatorní i klinickou důvěryhodnost přípravku a jeho výrobní platformy. (3)

Na tuto vývojovou linii navázal akademický klinický program Masarykovy univerzity u dětských, adolescentních a mladých dospělých pacientů s vysoce rizikovými nádory. Publikovaná práce Kyr et al. ukazuje, že personalizovaná DC vakcína byla účinnou součástí multimodální individualizované léčby u vysoce rizikových dětských solidních nádorů. V analyzované kohortě 48 pacientů se 160 hodnotitelnými příhodami bylo dosaženo mediánu celkového přežití 7,03 roku, kontroly onemocnění u 53,8 % pacientů a výraznějšího efektu zejména u pacientů s nižší nádorovou zátěží, při kontrole onemocnění a při podání v pozdější, méně agresivní fázi choroby. Současně byl naznačen synergický účinek s metronomickým cyklofosfamidem a/nebo vinblastinem a statisticky významný synergický efekt při kombinaci s inhibitory kontrolních bodů imunity. (1-4; 6-7)

Předchozí publikace Fedorova et al. navíc ukázala, že tato léčba je spojena s měřitelnou imunologickou aktivitou, včetně zvýšení autologní T-buněčné odpovědi proti nádorovým antigenům a se specifickými změnami v imunomonitoringu periferní krve. (1; 2)

Postavení tohoto léčivého přípravku proto nelze chápat jako náhradu standardní léčby, ale jako individualizovaný doplňkový terapeutický modul určený pro přesně vymezenou populaci pacientů, u níž standardní léčebné možnosti samy o sobě nevedou k uspokojivým dlouhodobým výsledkům. Přínos přípravku spočívá v jeho schopnosti zapadnout do multimodální strategie, využít období snížené nádorové zátěže k navození protinádorové imunitní odpovědi, a přitom zachovat příznivý bezpečnostní profil. Z regulatorního hlediska je významné, že Státní ústav pro kontrolu léčiv již pro tento léčivý přípravek povolil nemocniční výjimku podle § 49a zákona o léčivech, a to na dobu 2 let, pro přídatnou léčbu histologicky potvrzených refrakterních, relabujících nebo primárně metastatických solidních nádorů vysokého rizika dětského typu u pacientů ve věku 1–25 let, s podáváním na Klinice dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno a s limitem nejvýše 24 pacientů. V tomto kontextu není předmětem nynějšího návrhu prokazovat bezpečnost, účinnost či technologickou oprávněnost přípravku, ale vytvořit podmínky pro jeho reálnou dostupnost pro pacienty, kteří z něj mohou klinicky profitovat. (5)

Na základě výše uvedeného lze uzavřít, že imunoterapie založená na dendritických buňkách představuje v dětské onkologii racionální a odborně zdůvodněný doplněk stávajících léčebných postupů, zejména u pacientů s vysoce rizikovými, relabujícími nebo refrakterními solidními nádory. Léčivý přípravek vyráběný na Masarykově univerzitě kombinuje plně individualizovaný autologní

přístup, biologicky plausibilní mechanismus účinku, příznivý bezpečnostní profil, preklinické ověření a postupně narůstající klinické důkazy o přínosu v přesně definované cílové populaci. Právě tato kombinace činí z daného přípravku relevantní a potřebnou léčebnou možnost v systému péče o dětské onkologické pacienty.

Citovaná literatura

1. Kyr M, Mudry P, Polášková K, et al. Personalizovaná vakcína z dendritických buněk v multimodální individualizované kombinované terapii zlepšuje přežití u vysoce rizikových dětských pacientů s rakovinou. *Int J Cancer*. 2024;1-12. doi:10.1002/ijc.35062.
2. Fedorova L, Mudry P, Pilatova K, et al. Assessment of Immune Response Following Dendritic Cell-Based Immunotherapy in Pediatric Patients With Relapsing Sarcoma. *Front Oncol*. 2019;9:1169. doi:10.3389/fonc.2019.01169.
3. IMPD-Q. Masarykova univerzita. Dokumentace o zkoumaném léčivém přípravku: Vakcína proti rakovině na bázi dendritických buněk; verze 8.0 (2026). Interní dokument
4. Pilátová K, Hlaváčková E, Černá D, et al. Výroba protinádorové vakcíny z dendritických buněk a vliv protinádorové terapie. 2019. Odborné sdělení / interní podklad.
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rozhodnutí o povolení nemocniční výjimky pro léčivý přípravek pro moderní terapie s názvem autologní dendritické buňky produkující interleukin 12. Sp. zn. sukls350180/2025. Datum rozhodnutí 12. 03. 2026.
6. Brožura pro řešitele; verze 4.1 (2026). Interní dokument
7. Souhrnná informace pro lékaře; verze 1.1 (2025)

Podnět pro stanovení úhrady

Typ řízení: Stanovení výše a podmínek úhrady formou opatření obecné povahy (nemocniční výjimka).

A. Identifikace léčivého přípravku

A.1 Název přípravku

Autologní imunoterapie dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12, $1-5 \times 10^6$ buněk/100 μ l, suspenze pro injekci.

A.2 Léková forma a způsob podání

Suspenze pro injekci; po resuspendaci mléčně zakalená disperze. Přípravek je aplikován intradermálně do oblasti spádové lymfatické uzliny. Standardní aplikační schéma zahrnuje aplikaci celého objemu přípravku (100 μ l) po rozmrazení, s využitím lokálního adjuvans (imiquimod) aplikovaného přibližně 12 hodin před podáním a následně po dobu dvou dnů po aplikaci. Léčivý přípravek je podáván ambulantně.

A.3 Žadatel a výrobce

Žadatelem (předkladatelem podnětu) a současně výrobcem léčivého přípravku je Masarykova univerzita, Centrum excellence CREATIC, Kamenice 5, 625 00 Brno. Výroba probíhá v zařízení CREATIC (ACIU), GMP certifikace, povolení č. 17692/2/INS/2006. Výrobní proces je realizován v úzké spolupráci s klinickými pracovišti Fakultní nemocnice Brno, která zajišťují odběr biologického materiálu a klinickou aplikaci přípravku.

A.4 Typ přípravku

Jedná se o léčivý přípravek pro moderní terapii (ATMP), konkrétně somatickou buněčnou terapii.

Přípravek je charakterizován jako autologní buněčný produkt připravený individuálně pro konkrétního pacienta na základě jeho vlastního biologického materiálu (monocyty a nádorová tkáň). Dendritické buňky jsou ex vivo diferencovány, *naloženy/pulsovány* nádorovým lyzátem a funkčně maturují k produkci interleukinu-12, který je klíčovým mediátorem Th1 imunitní odpovědi.

Přípravek je používán v režimu nemocniční výjimky („hospital exemption“) v souladu s platnou legislativou § 49a zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech.

Státní ústav pro kontrolu léčiv vydal pro předmětný léčivý přípravek dne 12. 03. 2026 rozhodnutí o povolení nemocniční výjimky (sp. zn. sukls350180/2025), čímž byla potvrzena jeho výroba, jakost, bezpečnost a klinická použitelnost v definované indikaci.

B. Terapeutická oblast a klinické použití

B.1 Terapeutická indikace

Imunoterapie z autologních dendritických buněk produkujících interleukin 12 je indikována jako přídatná (add-on) terapie histologicky potvrzeného refrakterního, relabujícího nebo primárně metastatického solidního nádoru dětského typu a s vysokým rizikem u pacientů ve věku 1 rok až 25 let. Jde zejména o sarkomy (např. Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom, osteosarkom, synoviální sarkom aj.) a nádory CNS (např. neuroblastom, ependymom, gliom, glioblastom, astrocytom, aj.), ale i jiné nádory dětského typu, jejichž biologická povaha svědčí o potenciální účinnosti imunoterapie.

B.2 Zavedená klinická praxe

Současné léčebné standardy a jejich limity:

Současná klinická praxe u dětí, adolescentů a mladých dospělých s vysoce rizikovými, relabujícími nebo metastatickými solidními nádory je definována standardními léčebnými protokoly, které zahrnují multimodální přístup: intenzivní chemoterapii, chirurgickou resekci a radioterapii.

Pro přehlednost jsou níže uvedena schémata znázorňující obvyklé léčebné algoritmy u nejčastějších diagnóz zastoupených v kohortě pacientů hodnocených v práci Kýr a spol., pro které také SUKL vydal předmětné rozhodnutí o povolení nemocniční výjimky (Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom a vysoce rizikový neuroblastom). Tyto algoritmy zahrnují protokolární/standardní léčbu, postupy při relapsu či progresi a také případně zařazení imunoterapie autologními dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12 do terapeutického režimu v kombinaci s dalšími léčivými přípravky.

Ewingův sarkom:

Standardní terapie 1. linie

- Indukce: VDC/IE nebo VIDE
- Chirurgie ± radioterapie
- Konsolidace: IE/VC, VAI, BuMel

Terapie při progresi

- Irinotekan + temozolomid
- Topotekan + cyklofosamid
- Gemcitabin + docetaxel
- HD-ifosfamid

Postavení imunoterapie DC buňkami

- Add-on v CR/PR/SD
- Multimodální léčba
- Vyšší efekt při nízké nádorové zátěži

Rhabdomyosarkom:

Standardní terapie 1. linie

- IVA (EU standard)
- VAC (USA standard)
- Chirurgie ± RT

Terapie při progresi

- VlrT (VCR+IRI+TMZ)
- Další salvage dle předlčení

Postavení imunoterapie DC buňkami

- DC imunoterapie add-on
- Individualizovaný přístup

Vysoce rizikový neuroblastom:

Standardní terapie 1. linie

- Indukce: kombinovaná chemoterapie
- Chirurgie
- HD-chemoterapie + ASCT
- Anti-GD2 + isotretinoin

Terapie při progresi

- I/T + dinutuximab
- 131I-MIBG
- ALK cílená léčba
- Další salvage

Postavení imunoterapie DC buňkami

- Základní metronomická chemoterapie: nízkodávkovaný cyklofosamid a/nebo vinblastin
- Biologicky cílené léky: cabozantinib, celecoxib, crizotinib, dabrafenib...

(Womer et al., 2023; Gaspar et al., 2022; SIOP RMS guidelines; Bisogno et al., 2023; Park et al., 2023 / COG guidelines.

Pro mnoho typů vzácných dětských solidních nádorů neexistuje specifická standardní terapie druhé či další linie, která by nabízela reálnou šanci na dlouhodobé přežití. V této populaci existuje kritická nenaplněná léčebná potřeba, neboť historické kohorty pacientů s pokročilým onemocněním výše uvedených typů vykazují medián celkového přežití (OS) obvykle nižší než 1,5 roku.

Pozice autologní imunoterapie v klinické praxi:

V rámci zavedené klinické praxe na Klinice dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno (KDO FDN) (*van Gal?*) je imunoterapie dendritickými buňkami využívána jako inovativní add-on léčba. Cílem je doplnit standardní režim o mechanismus aktivace specifické protinádorové imunity, což je u dětských tumorů s nízkou mutační náloží často jedinou cestou k dosažení trvalé kontroly onemocnění.

Klinické zkušenosti s tímto přípravkem v praxi (dosavadní použití terapie bylo dle §8 odst. 3 zákona o léčivech a v rámci klinických hodnocení (EudraCT č. 2011-004391-11 (RCC-DC-2011) a EudraCT č. 2014-003388-39 / EU CT č. 2024-516613-21-00 (KDO_DC1311):

Přípravek je aplikován především v období minimální reziduální nemoci po ukončení standardní intenzivní terapie, v rámci ambulantní léčby na stacionáři. Jeho klinickým přínosem je, že zatímco konvenční praxe u relabujících stavů nabízí jen omezené přežití, aplikace této imunoterapie vykazala v klinickém sledování medián celkového přežití (OS) 7,03 roku u pacientů, kterým byla terapie podána v méně agresivní fázi onemocnění a v rámci konsolidace terapie. Celkově bylo dvouleté přežití dosaženo u 85 % pacientů, pětileté pak u 60 % pacientů.

Dlouhodobé výsledky a bezpečnostní profil – dvouleté přežití dosáhlo 85,4 % a pětileté přežití 60,2 % léčených pacientů. Na rozdíl od standardní praxe zatížené systémovou toxicitou je podání dendritických buněk spojeno pouze s mírnými nežádoucími účinky, jako je lokální erytém nebo přechodná pyrexie.

Zavedení této terapie do úhrady reflektuje skutečnost, že u těchto vzácných diagnóz není jiná terapeutická alternativa schopna nabídnout srovnatelný klinický benefit při zachování vysoké bezpečnosti a kvality života pacienta.

B.3 Cílová populace

Děti, adolescenti a mladí dospělí do 25 let se vzácnými vysoce rizikovými nádory, u nichž došlo k selhání standardní léčby nebo u nichž standardní léčebné možnosti nejsou dostupné či mají omezenou účinnost.

Dle udělené nemocniční výjimky lze předmětný léčivý přípravek použít pouze pro populaci definovanou následně (článek III. rozhodnutí):

„Přídavná léčba histologicky potvrzených refrakterních, relabujících nebo primárně metastatických solidních nádorů vysokého rizika dětského typu u pacientů ve věku 1 rok až 25 let. Jde zejména o sarkomy (např. Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom, osteosarkom, synoviosarkom aj.) a nádory CNS (např. neuroblastom, ependymom, gliom, glioblastom, astrocytom, aj.), ale i jiné nádory dětského typu, jejichž biologická povaha svědčí o potenciální účinnosti imunoterapie. Předmětné přípravky lze použít pouze v následujícím zdravotnickém zařízení lůžkové péče.“

C. Klinická účinnost a bezpečnost

C.1 Mechanismus účinku

Autologní imunoterapie dendritickými buňkami produkujícími interleukin-12 je založena na schopnosti dendritických buněk (DC) iniciovat a regulovat specifickou protinádorovou imunitní odpověď. Po intradermálním podání migrují tyto buňky do regionálních lymfatických uzlin, kde prezentují nádorové antigeny T-lymfocytům prostřednictvím molekul hlavního histokompatibilního komplexu (MHC). Současně produkovaný interleukin-12 (IL-12) indukuje polarizaci imunitní odpovědi směrem k Th1 fenotypu, což vede k aktivaci cytotoxických CD8+ T-lymfocytů, zvýšení produkce interferonu- γ , podpoře cytolytické aktivity vůči nádorovým buňkám a aktivaci přirozených zabíječských buněk (NK). Výsledkem je indukce antigen-specifické protinádorové imunity, která může přispět k eliminaci reziduální nádorové choroby nebo ke kontrole onemocnění.

C.2 Klinická účinnost

Medián celkového přežití u pacientů léčených imunoterapií z autologních dendritických buněk produkujících interleukin 12 v klinickém hodnocení EudraCT č. 2014-003388-39 / EU CT č. 2024-516613-21-00 (KDO_DC1311) nebo v režimu neregistrovaného léčivého přípravku podle § 8 odst. 3 zákona 378/2007 Sb. o léčivech dosáhl v analyzovaném souboru 48 pacientů (období 2016–2022) 7,03 let (95% CI 4,51–Inf) s 85,4 % 2letým přežitím (75,9–96,0 %) a 60,2 % 5letým přežitím (46,3–78,2 %). Tyto výsledky jsou výrazně lepší ve srovnání s historickými údaji, kdy se

3leté přežití pohybovalo v rozmezí 15–30 % a 5leté přežití bylo obecně < 15 % od recidivy. Párové srovnání pomocí poměru EFS a odhalilo 54 % respondérů. U souboru 36 pacientů s hodnotitelnou odpovědí na léčbu zaznamenané po podání imunoterapie z autologních dendritických buněk produkujících interleukin 12 byly následující: u 12 pacientů byla zaznamenána CR (kompletní remise), u 9 PR (částečná remise), u 5 SD (stabilizace onemocnění), u 1 MR (smíšená odpověď), u 16 PD (progrese onemocnění); celková kontrola (CR+PR+SD) byla prokázána u 26 z 36 pacientů (72,2 %). *U dvou dalších pacientů bylo k datu hodnocení provedeno cenzorování a 3 pacienti zemřeli na progresi onemocnění v průběhu léčby.*

Příznivý účinek imunoterapie z autologních dendritických buněk produkujících interleukin 12 na přežití byl pozorován u pacientů léčených později než 15 měsíců po stanovení diagnózy a statisticky významné výsledky byly získány specificky pro pacienty léčené imunoterapií po 2 letech od diagnózy (poměr rizik [HR] 0,53; P = 0,048), což ukazuje, že imunoterapie je lépe účinná v méně agresivní fázi onemocnění. Podobně byla vyšší účinnost popsána u pacientů v kompletní či částečné remisi nebo stabilizovaném onemocnění (HR 0,16; P = 0,00053). Imunoterapie z autologních dendritických buněk produkujících interleukin 12 se zdá být účinnější v indolentnějších, méně zatížených případech onemocnění nebo při použití v konsolidačních/udržovacích schématech. Celkově tyto údaje naznačují, že personalizovaná imunoterapie z autologních dendritických buněk produkujících interleukin 12 je účinnou součástí multimodálního individualizovaného přístupu k léčbě dětských vysoce rizikových nádorů.

C.3 Bezpečnost

Posouzení bezpečnosti bylo primárním koncovým bodem obou studií sponzorovaných Masyarykovou univerzitou (EudraCT č. 2011-004391-11 (RCC-DC-2011) a EudraCT č. 2014-003388-39 / EU CT č. 2024-516613-21-00 (KDO_DC1311) v rámci kterých byla imunoterapie z autologních dendritických buněk produkujících interleukin 12 byla podávána 27 pacientům v klinických hodnoceních v celkovém množství 388 dávek. Celkově lze bezpečnostní profil charakterizovat jako příznivý, imunoterapie je obecně velmi dobře snášena a většina zaznamenaných nežádoucích účinků (ADR) dosahuje stupně závažnosti 1 nebo 2 dle kritérií CTCAE. Nebyly zaznamenány žádné těžké imunologické nebo infekční lokální či systémové reakce, ani autoimunitní poruchy. Nejčastější nežádoucí účinky související s podáním léčivého přípravku zahrnují reakce v místě aplikace a mírné systémové příznaky.

Reakce v místě vpichu představují nejčastější nežádoucí účinek a byly pozorovány přibližně u 59,3 % podaných dávek a zahrnovaly nejčastěji erytém (velikost mezi 0,5-3 cm), svědění, zatuhnutí či otok, které odezněly během 1-14 dnů bez nutnosti specifické léčby. Ze všech případů reakce v místě vpichu (N = 223) měly pouze 2 případy střední intenzitu a žádný nebyl těžké intenzity nebo závažný.

Přechodné zvýšení tělesné teploty se vyskytlo v 7 případech u 5 pacientů, s maximální teplotou 38,8 °C a horečka ustoupila spontánně nebo s pomocí běžných antipyretik obvykle ještě týž den, maximálně po 7 dnech. Mírné příznaky podobné chřipce byly popsány v jednom případě.

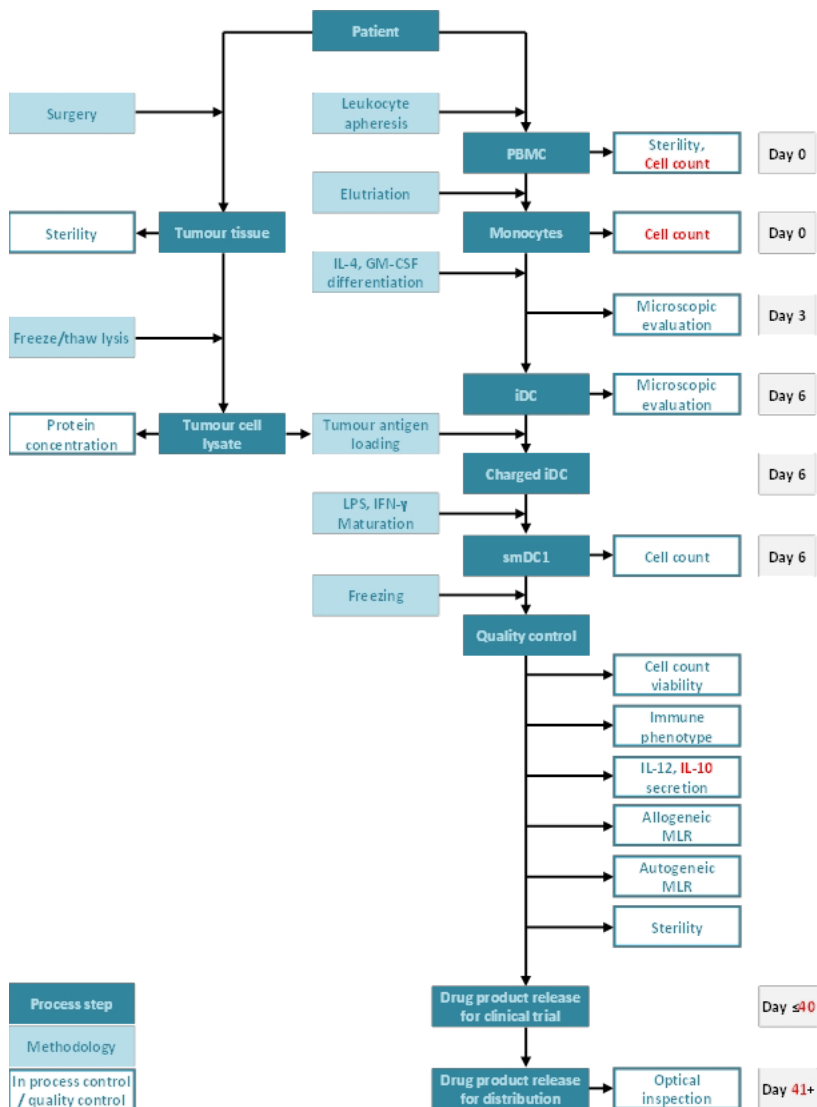
Ostatní nežádoucí reakce, byly posouzeny jako příhody, které mohly být vyvolány také souběžnou medikací nebo onemocněním a jejich příčinný vztah k imunoterapii není

jednoznačný. Vždy se jednalo o jeden případ všechny odezněly bez následků a většinou nevyžadovaly léčbu. Jednalo se o hypotyreózu, průjem, kašel, rýmu a diplopii.

D. Farmaceutická kvalita a výroba

Celý výrobní proces přísně dodržuje kritéria GMP a probíhá v souladu se Souborem standardních operačních postupů (SOP) definující získávání výchozího materiálu, výrobu, kontrolu kvality, přepravu, manipulaci, školení personálu, monitorování hygieny, požadavky na dokumentaci a sterilitu a všechny další aspekty relevantní pro bezpečnost léčivého přípravku.

Schéma výroby léčivého přípravku a kontrolních kroků:



D.1 Popis účinné látky

Léčivá látka se skládá ze dvou hlavních složek, nádorových antigenů a smDC1, polozralé dendritické buňky typu 1, která se vyznačuje sekrecí imunitní regulační molekuly IL-12, která polarizuje imunitní systém směrem k cytolytické imunitní odpovědi. První složka, nádorový antigen, se extrahuje z autologní nádorové tkáně získané chirurgicky. Nádorová tkáň se mechanicky rozruší, aby se získala suspenze jednotlivých nádorových buněk. Suspenze nádorových buněk se opakovaně zmrazuje a rozmrazuje, čímž se z buněk uvolňují proteiny ve formě vodného roztoku. V roztokové proteinové frakci jsou obohaceny nádorové antigeny. Druhá složka, smDC1, je živá autologní buňka imunitního systému, leukocyt, který je dendritickou buňkou ve velmi specifické fázi svého vývojového procesu. Obě složky jsou odvozeny od pacienta, jsou biologické povahy, není možné popsat jejich chemickou strukturu.

Vzhled: suspenze, případně jemný sediment na dně lahvičky. Po jemné resuspenzi je léčivý přípravek bílá až nažloutlá mléčná disperze bez viditelných částic a agregátů.

D.2 Výrobní proces

Samotná výroba léčivého přípravku probíhá v režimu správné výrobní praxe (GMP) v certifikovaném čistém prostoru (zařízení CREATIC). Každá šarže je připravována výhradně z biologického materiálu jednoho konkrétního pacienta a je určena pouze pro jeho léčbu; nedochází k žádnému sdružování materiálu mezi pacienty. Jedná se o aseptický proces produkce autologních dendritických buněk (DC), který trvá standardně 8 dní a zahrnuje následující kritické fáze:

1. Vstupní suroviny a leukaferéza

Základním materiálem pro výrobu je mononukleární frakce z periferní krve pacienta získaná leukocytární aferézou na specializovaném pracovišti Fakultní nemocnice Brno.

Separace monocytů: Pro separaci monocytů, které jsou prekurzory DC, se využívá buď technika plastické adherence, nebo automatizovaná elutriace (systém Elutra), v závislosti na kvalitě a objemu aferetického produktu [IMPD v7.0].

2. Diferenciace buněk (Den 0–6)

Izolované monocyty jsou nasazeny do kultivačních vaků nebo lahví v definovaném médiu (např. CellGro) obohaceném o lidské sérum a specifické rekombinantní cytokiny: GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) v koncentraci 800–1000 IU/ml a IL-4 (Interleukin-4) v koncentraci 400–500 IU/ml. Tato fáze vede k diferenciaci monocytů na nezralé dendritické buňky (iDC) [IMPD v7.0, IB v4.1].

3. Příprava lyzátu a antigenní expozice (Den 6)

Paralelně s kultivací buněk probíhá příprava autologního nádorového lyzátu z tkáně získané při chirurgickém zákroku, který je součástí standardní péče.

Homogenizace nádorové tkáně: Nádorová tkáň je (po odstranění nekrotických a vazivových částí a rozsekání tkáně na malé fragmenty) mechanicky homogenizována a podrobena opakovaným cyklům zmrazení v kapalném dusíku a rozmrazení (při 37 °C) k uvolnění nádorových antigenů. Po centrifugaci se odstraní partikulární složky a získaný supernatant obsahující ve vodě rozpustné nádorové proteiny je sterilně filtrován. Výsledný proteinový extrakt, obsahující příslušné nádorové antigeny, se alikvotuje a skladuje při teplotě ≤ -140 °C do doby použití ve výrobě léčivého přípravku [IMPD v7.0].

Pulzace: 6. den kultivace jsou nezralé DC exponovány (pulzovány) tímto lyzátem popsaným uvedeným postupem, v dávce odpovídající 50–100 μg proteinu na 10^6 buněk [IB v4.1] a za přítomnosti IL-4 a GM-CSF.

4. Maturace buněk (Den 6–8)

Pro dosažení plné funkčnosti a schopnosti migrace jsou buňky stimulovány maturačním koktejlem, obsahujícím prozánětlivé cytokiny (např. TNF- α , IL-1 β , IL-6) a prostaglandin E2 (PGE2) [IMPD v7.0]. Kritický parametr: Během této 48hodinové fáze dochází k indukci produkce interleukinu-12 (IL-12) a expresi maturačních markerů jako CD80, CD83 a CD86 [IB v4.1].

5. Sběr, praní a kryoprezervace (Den 8)

Po ukončení maturace jsou buňky sklizeny a podrobeny několikanásobnému praní k odstranění kultivačních médií a reziduálních cytokinů. Následně jsou buňky resuspendovány v kryoprezervačním médiu a rozplněny do vhodných alikvot v koncentraci $1-5 \times 10^6$ buněk na 100 μl [SmPC v1.1]. Alikvoty jsou po rozplnění nejprve zmrazeny při -80 °C po dobu nejméně 12 hodin a následně převedeny do dlouhodobého skladování při teplotě ≤ -140 °C, resp. do plynné fáze zásobníku s kapalným dusíkem. Tím je ukončena vlastní výroba šarže a materiál přechází do režimu uvolnění po vyhodnocení kontrol kvality.

D.3 Zkoušky jakosti

Testy mikrobiální kontaminace a kontrola sterility zahrnují testy na endotoxiny, virovou bezpečnost, bakterie, kvasinky, plísňe a mykoplazmy pomocí interně validovaných nebo lékopisných testů. Kontrola funkční jakosti potvrzuje další specifikace léčivého přípravku, jako je počet a viabilita buněk, čistota a imunofenotyp, míru produkce IL-12 a poměr produkce IL-12/IL10 a dále funkční test stimulace T-lymfocytů.

D.4 Skladování a stabilita

Konečný produkt se skladuje v odpovídajícím počtu alikvotních částí v plynné fázi nádrže s kapalným dusíkem (≤ -140 °C); při přepravě na místo podání musí být udržována teplota ≤ -40 °C (na suchém ledu); přeprava by neměla trvat déle než 12 hodin. Přípravek je možno uvolnit pro použití do 24 měsíců od data ukončení výroby.

E. Návrh výše a podmínek úhrady

E.1 Návrh výše úhrady

Návrh stanovení výše úhrady je zpracován v souladu s Cenovým výměrem č.1/2026/OLZP, ze dne 24. října 2025, o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely, a to s Čl. IV odst. 8. tohoto předpisu.

Cena zahrnující účelně vynaložené náklady na výrobní cyklus pro jednoho pacienta je 2 167 171,06 Kč.

Kalkulační list s detailním rozpisem jednotlivých nákladů je v příloze č. 1, verze se souhrnným rozpisem nákladů je v příloze č. 2. Žadatel žádá, aby s předloženými kalkulacemi jednotlivých nákladů bylo nakládáno v režimu obchodního tajemství.

Pro kalkulaci byl použit Ústavem doporučený formulář pro kalkulaci nákladů pro tkáň a buňky. Navržená úhrada, po započtení DPH ve výši 12 % je ve výši **2 427 231,59 Kč** ($2\,167\,171,06 \cdot 1,12 = 2\,427\,231,59$).

E.2 Návrh podmínek úhrady

Předkladatel podnětu navrhuje podmínky úhrady zcela shodně s textem omezení pro použití předmětného léčivého přípravku, jak je uvedeno v článku III. rozhodnutí o povolení nemocniční výjimky pro přípravek:

„Přidatná léčba histologicky potvrzených refrakterních, relabujících nebo primárně metastatických solidních nádorů vysokého rizika dětského typu u pacientů ve věku 1 rok až 25 let. Jde zejména o sarkomy (např. Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom, osteosarkom, synoviosarkom aj.) a nádory CNS (např. neuroblastom, ependyom, gliom, glioblastom, astrocytom, aj.), ale i jiné nádory dětského typu, jejichž biologická povaha svědčí o potenciální účinnosti imunoterapie. Předmětné přípravky lze použít pouze v následujícím zdravotnickém zařízení lůžkové péče.“

F. Farmakoekonomické zhodnocení

F.1 Hodnocení nákladové efektivity

Žadatel uvádí, že s ohledem na specifický charakter předmětného přípravku a zároveň omezenou velikost cílové populace, která je navíc heterogenní z hlediska onkologických diagnóz, dříve i následně aplikovaných léčebných modalit, není možné provést standardní farmakoekonomické hodnocení v rozsahu a formě obvyklé u průmyslově vyráběných léčivých přípravků (registrovaných EMA/SUK). Současně žadatel podotýká, že samotný proces stanovení úhrady prostřednictvím opatření obecné povahy již ze své podstaty implikuje, že se jedná o přípravek, u něhož nelze aplikovat postupy dle části šesté zákona č. 48/1997 Sb., jako je tomu u registrovaných a hromadně vyráběných léčivých přípravků.

Dále žadatel zdůrazňuje, že se jedná o autologní léčivý přípravek, přičemž každý vyrobený produkt je zcela unikátní z hlediska míry své účinnosti. Z tohoto důvodu není možné aplikovat

standardní metodické postupy farmakoekonomického hodnocení, které vycházejí z předpokladu homogenity hodnocené populace a replikovatelnosti léčebného účinku pro homogenní soubor pacientů.

Žadatel proto předkládá podklady a dokumentaci v rozsahu odpovídajícím ustálené praxi Ústavu, kterou Ústav uplatňuje v řízeních týkajících se neregistrovaných léčivých přípravků, u nichž je úhrada stanovována opatřením obecné povahy. V této souvislosti žadatel odkazuje například na transfuzní přípravky (rekonvalescentní plazma) stanovené v OOP v roce 2020, u nichž rovněž nebyla předložena, a tedy ani posuzována nákladová efektivita. Obdobný přístup byl aplikován i u některých radiofarmak, například přípravek PLUVICTO, u nichž by však bylo možno pro stanovení nákladové efektivity vycházet alespoň z omezeného rozsahu klinických a ekonomických dat. Žadatel se dále odkazuje na fakt, že v klinické studii s předmětným přípravkem (Kýr et al.) nebyla sbírána data o změně kvality života pacientů (obdobně jako v výše zmíněných řízeních s transfuzními přípravky) a tedy není možno modelovat změnu QALY danou terapií, a tedy také odvozovat další farmakoekonomické ukazatele.

Žadatel dále uvádí, že autologní charakter přípravku, jeho výroba výlučně pro konkrétního pacienta a absence možnosti rutinní výroby jej řadí mimo rámec hromadně vyráběných léčivých přípravků. Tyto skutečnosti zároveň odůvodňují nemožnost stanovení a posouzení nákladové efektivity, zatímco odhad dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění stanovit lze.

F. 2 Dopad na rozpočet

Možný dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění je ve své maximální výši omezen rozhodnutím ve věci povolení nemocniční výjimky (Sp. zn. Sukls3505180/2025), ve kterém je uvedeno v článku V., že „předmětné přípravky lze podat nejvíce 24 pacientům“, přičemž toto povolení ze dne 12. 03. 2026 bylo uděleno na dobu 2 let. Omezení počtu pacientů odpovídá uvažovanému možnému průměrnému podání (a výrobě) pro jednoho pacienta v průběhu jednoho kalendářního měsíce, jak bylo uvedeno v dokumentech žádosti o nemocniční výjimku, podaném Centrem excellence, LF MU v září roku 2025. Žadatel uvažuje, že když je maximální počet pacientů určený rozhodnutím o nemocniční výjimce 24 na období 24 měsíců, lze pro modelaci dopadu do rozpočtu pro jednotlivé roky v údobí říjen 2026 až únor/březen 2028 uvažovat, že každý kalendářní měsíc bude průměrně vyroben a podán 1 léčivý přípravek.

Žadatel překládá dva scénáře pro modelaci dopadu do rozpočtu.

Scénář č.1 je konzervativní a zahrnuje formální, maximální počet pacientů, pro které byla nemocniční výjimka vydána, tedy počet 24. Tato výše dopadu je tedy nepřekročitelná, neboť pro více pacientů, a tedy ve větším objemu, není možno tento léčivý přípravek vyrobit.

Scénář č. 2 který je alternativní a reflektuje fakt, že doba platnosti stanovení úhrady přípravku z veřejného zdravotního pojištění bude kratší, nežli doba platnosti nemocniční výjimky, neboť doba platnosti úhrady bude omezena na dobu od nabytí právní moci rozhodnutí o stanovení úhrady léčivého přípravku do konce platnosti nemocniční výjimky (28. března 2027). To může být

např. údobí od října 2026 do konce března 2027, což by mohlo znamenat 18 léčených pacientů. Protože ale není možno s jistotou uvažovat, že terapie posledního pacienta, u kterého by terapie započala v březnu, by byla také v březnu ukončena (spíše by pokračovala i v dubnu), je vhodnější uvažovat, že v posledním roce by úhrada platila již pro léčivé přípravky vyrobené jen v únoru a podané do konce března, a tedy se jedná o náklad pro modelově 17 pacientů. Žadatel k tomu dodává, že úvaha pro konstrukci alternativního scénáře je pouze teoretická, neboť aktuální potřeba terapie, a tedy výroby, bude u takto malých populací pacientů zásadně ovlivňovat jednak efekt malých čísel v incidenci vzácných onemocnění, neodhadnutelný vývoj zdravotního stavu pacienta (relaps nebo progresse na léčbě) a dále případné zapojení pracoviště uvedeného v nemocniční výjimce (Klinika dětské onkologie FN Brno) do klinické studie, která by mohla s podáváním předmětného léčivého přípravku kompetovat. Reálný počet pacientů se tak může pohybovat v rozmezí od 5 (například) do 24 (teoreticky).

Scénář číslo 1. (uvažován je maximální počet pacientů, tedy 24)

Dopad do rozpočtu pro celý maximální počet pacientů je $24 \times 2\,427\,231,59 = 58\,253\,558,16$ Kč.

Scénář číslo 2. (závisí na vstupu přípravku do systému úhrad)

Celkový počet pacientů od vstupu přípravku do systému úhrad do konce platnosti nemocniční výjimky je odhadován na 17, z toho pro rok 2026 3 pacienti (od předpokládané platnosti úhrady do konce roku), pro rok 2027 je odhad 12 pacientů a pro rok 2028 do konce terapie v březnu (konec platnosti nemocniční výjimky) je odhadován počet 2 pacientů.

	2026	2027	2028	celkově
počet pacientů	3	12	2	17
Náklad (Kč)	7 281 694,77	29 126 779,08	4 854 463,18	41 262 937,03

Předkladatel podnětu považuje scénář č.1 za čistě informativní, a to pro odhad maximálního dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění, neboť je jisté, že reálný počet léčených pacientů bude omezen ve shodě s scénářem č. 2, a to na základě zkušenosti pracoviště, pro které byla nemocniční výjimka udělena – předkladatel podnětu poukazuje na fakt, že nemocniční výjimka byla formálně udělena pro 24 pacientů pro dobu 24 měsíců (viz část II. A V. rozhodnutí SUKL).

K podnětu s návrhem na zařazení předmětného léčivého přípravku do úhradového systému uvádíme, že se jedná o unikátní, inovativní a zcela individualizovanou terapii, s prokazatelně vysokou mírou bezpečnosti (autologní terapie) a prokázaným přínosem pro věkově omezenou populaci onkologických pacientů, pro které není dostupná žádná jiná terapie vhodná vzhledem k jejich individuálnímu zdravotnímu stavu.

Přílohy a literatura:

A. Přílohy

1. Kalkulační list Detailní Obchodní tajemství

2. Kalkulační list Souhrn Obchodní tajemství

B. Literatura

1. Kyr M, Mudry P, Polášková K, et al. Personalizovaná vakcína z dendritických buněk v multimodální individualizované kombinované terapii zlepšuje přežití u vysoce rizikových dětských pacientů s rakovinou. *Int J Cancer*. 2024;1-12. doi:10.1002/ijc.35062.
2. Fedorova L, Mudry P, Pilatova K, et al. Assessment of Immune Response Following Dendritic Cell-Based Immunotherapy in Pediatric Patients With Relapsing Sarcoma. *Front Oncol*. 2019;9:1169. doi:10.3389/fonc.2019.01169.
3. IMPD-Q. Masarykova univerzita. Dokumentace o zkoumaném léčivém přípravku: Vakcína proti rakovině na bázi dendritických buněk; verze 8.0 (2026). Interní dokument
4. Pilátová K, Hlaváčková E, Černá D, et al. Výroba protinádorové vakcíny z dendritických buněk a vliv protinádorové terapie. 2019. Odborné sdělení / interní podklad.
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rozhodnutí o povolení nemocniční výjimky pro léčivý přípravek pro moderní terapie s názvem autologní dendritické buňky produkující interleukin 12. Sp. zn. suks350180/2025. Datum rozhodnutí 12. 03. 2026.
6. Brožura pro řešitele; verze 4.1 (2026). Interní dokument
7. Souhrnná informace pro lékaře; verze 1.1 (2025)