

**Sumár hodnotení zahraničných HTA agentúr liečiva trastuzumab emtanzín (Kadcyla) v adjuvantnej liečbe pacientov so včasným HER2 pozitívnym karcinómom prsníka**

**Návrh**

Číslo žiadosti: 20553; 20554  
ATC /SUKL: L01XC14 / 7894A; 7893A  
OPS: L01

**Odporúčania**

Dátum poslednej aktualizácie: 14.06.2021  
Autor: Daniel Kozák, M.Sc.  
Kontroloval: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC  
Účel dokumentu: podklad pre kategorizačnú komisiu

**Zdravotný problém**

Karcinóm prsníka (breast cancer - BC) je na Slovensku u žien najčastejším typom rakoviny, tvorí cez 22 % novodiagnostikovaných prípadov. BC bol diagnostikovaný v roku 2020 u približne 3 000 žien. [1] Ročne ochoreniu na Slovensku podľahne okolo 1 200 pacientiek. [2] Najčastejšie sa BC objavuje u žien po menopauze, prevalencia je najnižšia vo veku do 30 rokov a najvyššia po 50. roku života. Medzi rizikové faktory patria genetické faktory, nezdravý životný štýl (nadváha, fajčenie, alkohol, nedostatok pohybu), či napríklad vek 1. pôrodu po 30. roku života. [3] Relatívna miera 5-ročného prežitia pacientiek je na Slovensku na úrovni 76 %. [4]

U približne 20 % prípadov BC sa na povrchu rakovinových buniek vytvára proteín nazývaný ľudský epidermálny rastový faktor, ktorý podporuje rast rakovinových buniek (tzv. HER2 pozitívny BC). [5,6] HER2 pozitívny BC má tendenciu byť agresívnejší v porovnaní s inými typmi BC. [5]

Pri skorej diagnostike ochorenia je štandardom pacientom pri niektorých typoch BC podávať neoadjuvantnú (indukčnú) liečbu, ktorej cieľom je zmenšiť nádor, aby sa zvýšil možný účinok operácie. Približne polovica pacientov dosiahne po neoadjuvantnej liečbe patologickú kompletnú remisiu (pCR). Druhá polovica pacientov má však aj po tejto liečbe naďalej prítomné reziduálne invazívne ochorenie, ktoré zhoršuje prognózu ďalšej liečby. [5]

**Opis technológie a komparátorov**

**Predpokladaný mechanizmus účinku [7]**

- Trastuzumab emtanzín sa skladá z dvoch účinných látok:
  - Trastuzumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa v tele naviaže na proteín HER2, čím v tele aktivuje bunky imunitného systému, ktoré následne zabijú rakovinové bunky. Trastuzumab tiež zabráňuje HER2, aby podporoval rast rakovinových buniek.
  - DM1 je toxická látka, ktorá zabíja rakovinové bunky keď sa snažia o delenie a rast. DM1 sa v rakovinej bunke naviaže na proteín tubulín, ktorý zohráva dôležitú úlohu pri tvorbe vnútorného skeletónu bunky pri jej delení. Dochádza k blokovaniu vytvorenia skeletónu a tým k prevencii delenia a rastu rakovinových buniek.

**EMA / FDA registrácia**

- EMA zaregistrovala Kadcyla (trastuzumab emtanzín) v 11/2013 pre použitie pri neresekovateľnom lokálne pokročilom alebo metastazujúcom HER2 pozitívnom BC. V 12/2019 EMA rozšírila indikáciu Kadcyla aj o použitie pri včasnej rakovine prsníka (EBC). Aktuálne platná indikácia: [8]
  1. „Metastatický karcinóm prsníka (MBC)  
Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym, neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka (metastatic breast cancer, MBC), ktorí boli predtým liečení trastuzumabom a taxánom, samostatne alebo v kombinácii:
    - pacienti boli predtým liečení na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie, alebo
    - u nich došlo k recidíve ochorenia počas adjuvantnej liečby alebo v priebehu šiestich mesiacov po ukončení adjuvantnej liečby.“
  2. „Kadcyla, v monoterapii, je indikovaná na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2-pozitívnym

včasným karcinómom prsníka (early breast cancer, EBC), ktorí majú reziduálne invazívne ochorenie v prsníku a/alebo v lymfatických uzlinách po neoadjuvantnej liečbe na báze taxánu a HER-2 cieľovej liečbe.“

- FDA zaregistrovala Kadcyta v 2013 na MBC, v 05/2019 došlo k rozšíreniu indikácie o EBC. [9]

#### **Požadovaná hrazená indikácia na Slovensku [5]**

- Aktuálne je na Slovensku trastuzumab emtanzín hrazený v prvej, vyššie uvedenej indikácii (zúženej indikačným obmedzením).
- Držiteľ registrácie požaduje úhradu pri EBC (druhá vyššie uvedená indikácia). Žiadosť o rozšírenie indikácie (totožná so znením v EMA):
  - „na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym včasným karcinómom prsníka (early breast cancer, EBC), ktorí majú reziduálne invazívne ochorenie v prsníku a/alebo v lymfatických uzlinách po neoadjuvantnej liečbe na báze taxánu a HER2 cieľovej liečbe.“

#### **Relevantný komparátor**

- Liečivo Trastuzumab ako komparátor ku trastuzumab emtanzín akceptovali všetky zahrnuté HTA agentúry. NICE konštatovalo, že v prípade rozšírenia karcinómu prsníka do lymfatických uzlín je relevantnejším komparátorom kombinácia liečiv pertuzumab + trastuzumab. Na Slovensku je liečivo pertuzumab hrazené iba pri MBC, držiteľ registrácie sa v žiadosti porovnáva s trastuzumab.

#### **Navrhovaná úhrada VZP**

- V máji 2021 je úhrada za 100 mg balenie Kadcyta vo výške 1 701 eur a pri 160 mg balení vo výške 2 721 eur. [10] Dávka pre pacienta závisí od hmotnosti, pacient s priemernou hmotnosťou potrebuje na dávku jedno 160 mg a jedno 100 mg balenie. Liečivo sa podáva infúziou do žily každé 3 týždne. Priemerné celkové náklady na Kadcyta na pacienta predpokladá držiteľ registrácie ako 56,3 tisíc eur. [5] Liečivo sa môže podávať maximálne 14 cyklov. [7]
- Držiteľ registrácie predpokladá dopad rozšírenia indikácie na rozpočet vo výške: [5]
  - 3,0 mil. eur (mesiace 1 - 12 od zaradenia)
  - 5,2 mil. eur (mesiace 13 - 24 od zaradenia)
  - 6,2 mil. eur (mesiace 25 - 36 od zaradenia)

#### **Metóda**

Cieľom tejto analýzy bolo zistiť závery zahraničných HTA agentúr (NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) ohľadom rozšírenia indikácie trastuzumab emtanzín o liečbu včasného HER2 pozitívneho karcinómu prsníka v adjuvantnej terapii u pacientov, ktorí majú reziduálne invazívne ochorenie v prsníku a/alebo v lymfatických uzlinách po neoadjuvantnej liečbe na báze taxánu a HER-2 cieľovej liečbe. Výsledky boli dohľadované ručne na stránkach relevantných agentúr a v registroch klinických štúdií. Dokument je určený ako podklad do diskusie pre kategorizačnú komisiu.

#### **Výsledky (sumár odporúčaní zahraničných agentúr)**

##### **Báza primárnych dôkazov použitých v hodnoteniach zahraničných agentúr**

Hodnotenia všetkých zahrnutých zahraničných HTA agentúr sú založené na priebežných výsledkoch klinickej štúdie KATHERINE (NCT01772472), ktorá bola použitá na rozšírenie registrácie v EMA.

- KATHERINE je randomizovaná, nezaslepená multicentrická klinická štúdia fázy 3. Skúma účinnosť a bezpečnosť liečiva trastuzumab emtanzín v porovnaní s trastuzumab na 1 486 pacientoch s HER-2 pozitívnym primárnym karcinómom prsníka. Pacienti boli predliečení neoadjuvantnou chemoterapiou a liečbou cieľovou na HER2. Pred klinickou štúdiou pacienti podstúpili chirurgický zákrok na odstránenie nádoru, po ktorom im bol patologicky zistený reziduálny nález invazívneho ochorenia v prsníku alebo v lymfatických uzlinách. [11]
- Štúdia prebieha od 04/2013, ukončenie sledovania pacientov je naplánované na 04/2023. 743 pacientov dostávalo intravenózne každé 3 týždne 3,6 mg/kg liečiva trastuzumab emtanzín a 743 pacientov

intravenózne každé 3 týždne trastuzumab 6 mg/kg (kontrolné rameno). V oboch prípadoch bolo podávaných maximálne 14 cyklov. [12]

- Primárnym ukazovateľom štúdie je prežívanie do invázneho ochorenia (iDFS, sledované do priebežnej analýzy v 07/2018 - maximálne 64 mesiacov). Medzi hlavné sekundárne ukazovatele patrí iDFS vrátane ďalšieho primárneho karcinómu (okrem prsníka) a celkové prežívanie (sledovanie maximálne 10 rokov u oboch ukazovateľov). [12]

### **Zhrnutie odporúčaní**

- **Liečivo trastuzumab emtanzín odporúča všetkých 5 zahrnutých HTA agentúr (NICE, CADTH, IQWIG, HAS, SMC) na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER2 pozitívnym včasným karcinómom prsníka.** Odporúčania boli vydané v roku 2020 a týkajú sa EMA schváleného znenia tejto indikácie.
- NICE, CADTH a SMC často podmieňujú pozitívne odporúčanie zľavou z ceny. V tomto prípade CADTH a SMC považovali liečivo za nákladovo efektívne aj bez potreby dodatočnej zľavy. NICE predpokladá dodržanie neverejnej zľavy, ktorá sa pri trastuzumab emtanzín už aplikuje v iných indikáciách.

### **Odporúčania HTA agentúr**

#### **NICE (aktualizácia k 06/2020) [13]**

- **Odporúčané hradenie liečiva v predmetnej indikácii, za podmienok dodržania neverejnej zľavy z ceny** (ktorá sa aplikuje aj pri iných indikáciách)
- Trastuzumab emtanzín zvýšil čas prežívania do invázneho ochorenia (invasive disease-free survival - iDFS), nebolo však možné kvôli nezrelosti dát posúdiť, či pacienti na trastuzumab emtanzín žijú dlhšie ako pri použití samostatného trastuzumab.
- Pri pacientoch, ktorých BC sa rozšíril aj do lymfatických uzlín, považoval NICE za komparátora kombináciu liečiv pertuzumab + trastuzumab. Na základe nepriameho porovnania konštatoval nezmenený predpokladaný prínos trastuzumab emtanzín, avšak s väčšou mierou neistoty (kvôli rozdielnosti populácie v klinických štúdiách).

#### **CADTH (aktualizácia k 01/2020) [14]**

- **Odporúčané hradenie liečiva v predmetnej indikácii**
- Preukázaný klinicky významný prínos trastuzumab emtanzín v porovnaní s trastuzumab pri iDFS a pri intervale do vzdialenej recidívy. Prínos na celkové prežívanie nejasný pre nezrelosť dát.
- Hoci má trastuzumab emtanzín zvládnuteľné nežiaduce účinky, rozdiel v bezpečnostnom profile oproti trastuzumab nie je zanedbateľný a predstavuje určitý pokles v kvalite života.
  - Pacienti v T-DM1 ramene častejšie potrebovali redukciu dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby, čo naznačuje väčšiu toxicitu liečiva. Protokol štúdie bol pri dávkovaní viackrát porušený v T-DM1 ramene, to môže indikovať, že výsledky klinickej štúdie skôr podceňujú toxicitu T-DM1.
- Liečba by mala byť podávaná maximálne 14 cyklov alebo do progresie / neakceptovateľnej toxicity

#### **IQWIG (aktualizácia k 04/2020) [15]**

- Liečivo je v Nemecku hradené v súlade s registráciou v EMA. [16]
- Celkové riziko bias štúdie KATHERINE bolo hodnotené ako nízke.
- **Posúdenie prínosu: stredná kvalita dôkazu o malom prínose trastuzumab emtanzín v porovnaní s trastuzumab.**<sup>a</sup> Veľký prínos v ukazovateli recidíva ochorenia, ktorý je však čiastočne znehodnotený zhoršením v iných ukazovateľoch.
  - Celkové prežívanie: bez preukázaného prínosu.

<sup>a</sup> Preklad pojmov využívaných pri IQWIG hodnoteniach:

Proof = vysoká kvalita dôkazu; Indication = stredná kvalita dôkazu; Hint = nízka kvalita dôkazu; Added benefit not proven = bez preukázaného prínosu; Major = veľký klinický prínos; Considerable = stredne veľký klinický prínos; Minor = malý klinický prínos; Non-quantifiable = klinický prínos nejasej veľkosti.

- Predložené dáta neboli dostatočné na predpokladanie vzťahu medzi prežívaním bez progresie a celkovým prežívaním.
- Morbidita
  - Recidíva ochorenia: stredná kvalita dôkazu o veľkom prínose trastuzumab emtanzín.
  - Symptómy ochorenia: nízka kvalita dôkazu o horšom bezpečnostnom profile trastuzumab emtanzín pri strate chuti do jedla, zápche a vedľajších účinkoch príznačných pre systémovú liečbu. Pri ostatných symptómoch nepreukázaný prínos.
  - Zdravotný stav (pomocou EQ-5D VAS): bez preukázaného prínosu.
- Kvalita života
  - Nízka kvalita dôkazu o horších výsledkoch trastuzumab emtanzín pri fyzických a sociálnych funkciách. Nízka kvalita dôkazu o celkovom horšom zdravotnom stave pacientov nad 65 rokov užívajúcich trastuzumab emtanzín. Pri ostatných ukazovateľoch bez preukázaného prínosu.
- Nežiadúce účinky
  - Stredná kvalita dôkazu o horšom bezpečnostnom profile trastuzumab emtanzín pri závažných nežiadúcich účinkoch. Nízka kvalita dôkazu o častejšom ukončení liečby pri trastuzumab emtanzín z dôvodu nežiadúcich účinkov.

#### **HAS** (aktualizácia k 06/2020) [17]

- **Odporúčané hradenie liečiva v predmetnej indikácii**
- Hodnotenie pridaného klinického prínosu do klinickej praxe (ASMR): **stredne veľký klinický prínos.**<sup>b</sup>
  - Hodnotenie na základe preukázaného zlepšenia v iDFS, avšak zohľadnená aj nezrelosť dát o celkovom prežívaní, horšia toxicita a nedostatočné dáta o kvalite života.

#### **SMC** (aktualizácia k 11/2020) [11]

- **Odporúčané hradenie liečiva v predmetnej indikácii**
- V štúdií bolo preukázané klinicky relevantné zlepšenie pri iDFS, ktorý EMA považuje za relevantný ukazovateľ v cieľovej skupine. Bola tiež preukázaná prijateľná nákladová efektívnosť.
- Nedostatkami sú nezrelé dáta o celkovom prežívaní; otvorený dizajn štúdie; iba 20% pacientov v ramene trastuzumabu dostávalo aj ďalšie liečivo v neoadjuvantnej liečbe (napríklad pertuzumab), čo už je štandardom liečby u vysokorizikových pacientov; trastuzumab emtanzín mal v štúdií značne horší bezpečnostný profil ako trastuzumab.

#### **Diskusia**

- ESMO odporúča zvoliť liečbu trastuzumab emtanzín pred trastuzumab v predmetnej indikácii. Na škále ESMO-MCBS získal trastuzumab emtanzín v kategórii kuratívne intervencie skóre A. [18] <sup>c</sup>
- Trastuzumab emtanzín je v predmetnej indikácii hradený v Českej republike. [19] Liečivo je dostupné aj v Maďarsku a v Poľsku, hradené indikácie však neboli zistené. [20]
- Kompletné výsledky štúdie KATHERINE, vrátane dát o celkovom prežívaní sú očakávané v 2023. [12]

<sup>b</sup> Preklad pojmov využívaných pri HAS hodnoteniach:

Major = veľký klinický prínos; Substantial = významný klinický prínos; Moderate = stredne veľký klinický prínos; Minor = malý klinický prínos; No improvement = bez klinického prínosu

<sup>c</sup> ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale používa škálu A-E pre kuratívne ochorenia, A je najlepšie skóre, pričom skóre A-B indikuje významný klinický prínos liečiva. <https://www.esmo.org/content/download/288505/5736229/1/ESMO-MCBS-Factsheet.pdf>

---

## Zdroje:

- [1] Globocan; 2020; Estimated number of new cases in 2020, Slovakia, females, all ages; [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=703&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0#collapse-others](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=703&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-others)
- [2] Globocan; 2020; Estimated number of deaths in 2020, Slovakia, females, all ages; [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=703&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0#collapse-others](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=703&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-others)
- [3] Držiteľom registrácie predložený farmako-ekonomický rozbor k lieku Halaven; 31.7.2019; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/16994>
- [4] OECD; Health Care Quality Indicators - Cancer Care, obdobie 2010 - 2014; <https://stats.oecd.org/>
- [5] Držiteľom registrácie predložený farmako-ekonomický rozbor k lieku Kadcylya; 30.11.2020; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20554>
- [6] EMA; Súhrn správy EPAR pre verejnosť; 2016; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kadcyla-epar-summary-public\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kadcyla-epar-summary-public_sk.pdf)
- [7] EMA; Kadcylya; 2020; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kadcyla>
- [8] EMA; Súhrn charakteristických vlastností lieku – Kadcylya; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_sk.pdf)
- [9] FDA; Highlights of prescribing information – Kadcylya; 2019; [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125427s105lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125427s105lbl.pdf)
- [10] Ministerstvo zdravotníctva SR; Zoznam kategorizovaných liekov 1.5.2021 – 31.5.2021; <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [11] SMC; trastuzumab emtanzín (Kadcyla); 2020; <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-emtanzin-kadcyla-full-smc2298/>
- [12] ClinicalTrials.gov; A Study of Trastuzumab Emtanzín Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Residual Tumor in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy (KATHERINE); 2021; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01772472>
- [13] NICE; Trastuzumab emtanzín for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer; 2020; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta632>
- [14] CADTH; Trastuzumab Emtanzín (Kadcyla) for Early Breast Cancer (EBC); 2020; <https://www.cadth.ca/trastuzumab-emtanzin-kadcyla-early-breast-cancer-ebc-details>
- [15] IQWiG; [A20-07] Trastuzumab emtanzín (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; 2020; <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-07.html>
- [16] G-BA; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, HER2+, adjuvante Behandlung); 2020; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/515/#dossier>
- [17] HAS; KADCYLA (trastuzumab emtanzín); 2020; [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3188463/fr/kadcyla-trastuzumab-emtanzin](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3188463/fr/kadcyla-trastuzumab-emtanzin)
- [18] Cardoso, F., et al; Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 30.8; 2019; 1194-1220; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31287-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31287-6/pdf)
- [19] SUKL; KADCYLA; <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194633&tab=prices>
- [20] Medzinárodná databáza EURIPID; Latest match; ATC: L01XC14; 2021