



Zāļu valsts aģentūra

Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003
tāl. 67078424, fakss 67078428
info@zva.gov.lv, www.zva.gov.lv

Informācija par Zāļu valsts aģentūras 06.07.2021. atzinumu Nr. 11-3/995 par zāļu Kadcyļa (*Trastuzumabum emtansinum*) 100mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai un Kadcyļa (*Trastuzumabum emtansinum*) 160mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ārstniecisko un izmaksu efektivitāti

Zāļu nosaukums	Kadcyļa 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Kadcyļa 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Zāļu vispārīgais nosaukums	<i>Trastuzumabum emtansinum</i>
Zāļu reģistrācijas apliecības numurs	EU/1/13/885/001 EU/1/13/885/002
Reģistrācijas apliecības īpašnieka nosaukums un adrese	<i>Roche Registration GmbH</i> <i>Emil-Barell-Strasse 1</i> <i>79639 Grenzach-Wyhlen</i> <i>Vācija</i>
Zāļu kods ATK/DDD klasifikācijā	L01XC14 - pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas
Zāļu forma	pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Zāļu stiprums	100 mg; 160 mg
Zāļu ievadīšanas veids	intravenozai lietošanai
Zāļu iepakojuma lielums	1 flakons
Iesniegumā norādītā diagnoze	Pacientu mērķa grupa
Krūts ļaundabīgs audzējs (C50.0 - C50.6; C50.8; C50.9)	Adjuvantai terapijai pacientiem ar HER2-pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuriem pēc neoadjuvantas taksānu un HER2 mērķterapijas krūtī un/vai limfmezglos ir reziduāla invazīva slimība

Zāļu **Kadcyla** (*Trastuzumabum emtansinum*) **100mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Nr.1** un **Kadcyla** (*Trastuzumabum emtansinum*) **160mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Nr.1** (turpmāk – zāles Kadcyla) ārstnieciskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Ministru kabineta 2006.gada 31.oktobra noteikumu Nr. 899 “*Ambulatorajai ārstēšanai paredzēto zāļu un medicīnisko ierīču iegādes izdevumu kompensācijas kārtība*” (turpmāk – Noteikumi) 10.⁹ 1. apakšpunktu, novērtējot zāļu ārstniecisko efektivitāti Iesniegumā minētajai diagnozei un pacientu grupai.

Zāļu ārstnieciskās efektivitātes novērtējums

Zāles Kadcyla satur aktīvo vielu *Trastuzumabum emtansinum* (L01XC14- pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas), kas ir uz HER2 vērsts antivielas- zāļu konjugāts un satur humanizētu anti-HER2 IgG1 trastuzumabu, kas kovalenti saistīts pie mikrocaurulišu inhibitora DM1 (maitansīna atvasinājums) ar stabilu tioētera savienotāju MCC (4-[N-maleimidometil] cikloheksāna-1-karboksilātu). Ar nosaukumu “emtansīns” apzīmē MCC-DM1 kompleksu. Katra trastuzumaba molekula ir savienota ar aptuveni 3,5 DM1 molekulām.

DM1 un trastuzumaba konjugācija palielina citotoksiskā līdzekļa selektivitāti attiecībā pret audzēja šūnām, kurām raksturīga pārmērīga HER2 ekspresija, tādējādi palielinot DM1 iekļūvi tieši ļaundabīgo šūnu iekšienē. Saistoties pie HER2, notiek *Trastuzumabum emtansinum* receptoru mediētā internalizācija un sekojoša noārdīšana ar lizosomām, kā rezultātā atbrīvojas DM1 saturoši katabolīti (galvenokārt lizīna MCC-DM1). *Trastuzumabum emtansinum* piemīt gan trastuzumaba, gan DM1 darbības mehānisms.

Saskaņā ar zāļu aprakstu *Trastuzumabum emtansinum* monoterapijas veidā indicēts adjuvantai terapijai pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuriem pēc neoadjuvantas taksānu un HER2 mērķterapijas krūti un/vai limfmezglos ir reziduāla invazīva slimība.

Trastuzumabum emtansinum drīkst ordinēt tikai ārsts, un tas jāievada intravenozas infūzijas veidā vēža slimnieku ārstēšanā pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

Pacientiem, kurus ārstē ar *Trastuzumabum emtansinum*, jābūt HER2 pozitīvam audzēja statusam, ko definē kā vērtību 3+ imūnhistoķīmiskajā (IHĶ) pārbaudē vai kā attiecību $\geq 2,0$ hibridizācijā *in situ* (ISH) vai fluorescentā *in situ* hibridizācijā (FISH), izmantojot CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci. Ja nav pieejama IVD ar CE marķējumu, HER2 statuss jānosaka ar citu pieejamu validētu izmeklēšanas metodi.

Trastuzumabum emtansinum ieteicamā deva ir 3,6 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (21 dienas cikls).

Sācumdeva jāievada 90 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā. Infūzijas laikā un vismaz 90 minūtes pēc pirmās infūzijas pacienti jānovēro, vai nerodas drudzis, drebuļi vai citas ar infūziju saistītas reakcijas. Infūzijas vieta rūpīgi jākontrolē, vai ievadīšanas laikā neveidojas infiltrāti zemādā. Ja iepriekšējai infūzijai bijusi laba panesamība, nākamās *Trastuzumabum emtansinum* devas var ievadīt 30 minūtes ilgu infūziju veidā. Infūzijas laikā un vismaz 30 minūtes pēc infūzijas pacienti jānovēro.

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīti simptomi, jāsamazina *Trastuzumabum emtansinum* infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc. Ja rodas dzīvībai bīstamas ar infūziju saistītas reakcijas, *Trastuzumabum emtansinum* lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Agrīna krūts vēža ārstēšanai pacientiem jāveic kopumā 14 ārstēšanas cikli, ja vien nav radies slimības recidīvs vai nekontrolējama toksicitāte.

Devas pielāgošana: simptomātisku blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt *Trastuzumabum emtansinum* lietošanu, samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu. Pēc *Trastuzumabum emtansinum* devas samazināšanas to nedrīkst atkal kāpināt.

Trastuzumabum emtansinum klīniskās efektivitātes pierādīšanai izmantotās publikācijas

1. von Minckwitz et al. “*Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer*” *N Engl J Med.* (2019), KATHERINE pētījums- daudzcentru, randomizēts, atklāts 3. fāzes pētījums, iekļauti 1486 pacienti ar histoloģiski apstiprinātu HER2 pozitīvu, nemetastātisku invazīvu

primāru krūts audzēju (klīniskā stadija T1- T4, N0- N3, M0, izslēdzot T1aN0 vai T1bN0), kuriem reziduāla invazīva slimība konstatēta ķirurģiskajā paraugā krūts vai aksilāros limfmezglos pēc pabeigtas taksānus un *Trastuzumabum* saturošas neoadjuvantas ķīmijterapijas, HER2 statuss apstiprināts centralizēti pirms iekļaušanas pētījumā. Pacienti ir pabeiguši vismaz 6 ciklus (16 nedēļas) ar konvencionālu pirmsoperatīvu ķīmijterapiju- vismaz 9 nedēļas taksānus saturoša terapija, vismaz 9 nedēļas *Trastuzumabum* saturoša terapija. Antraciklīnus un alkilējošu, kā arī HER2 mērķa terapijas līdzekļu lietošana pieļauta saskaņā ar vietējiem standartiem.

Izslēgšanas kritēriji: apjomīga atlieku slimība pēc mastektomijas vai audzēja šūnas rezekcijas līnijās pēc krūti saglabājošas operācijas; slimības progresija neoadjuvantās terapijas saņemšanas laikā; kardiopulmonālā disfunkcija (t.sk. arī sirds mazspējas II vai tālāka pakāpe pēc NYHA klasifikācijas vai samazināta kreisā kambara izviedes frakcija >40%).

Pētījuma mērķis

Primārais- dzīvildze bez invazīvas slimības (*IDFS, invasive disease-free survival*): laiks no randomizācijas līdz pirmajam notikumam (ipsilaterāla invazīva krūts vēža atkārtošanās; ipsilaterāla lokoreģionāla invazīva krūts vēža atkārtošanās; kontralaterāls invazīvs krūts vēzis; attālas slimības parādīšanās, nāve jebkura iemesla dēļ).

Sekundāri mērķi- invazīva slimība un otrs primārs ārpuskrūts audzējs (*second primary nonbreast cancer*); dzīvildze bez slimības (iekļaujot arī neinvazīvu krūts vēzi), kopējā dzīvildze, dzīvildze bez attālinātām metastāzēm, drošība.

Terapijas shēma:

12 nedēļu laikā pēc operācijas pacienti tika randomizēti 1:1; stratifikācija veikta, ņemot vērā klīnisko stadiju, hormonu receptoru statusu, pirmsoperācijas saņemto tiešo antiHER2 terapiju (*Trastuzumabum* vs. *Trastuzumabum* kombinācijā ar citu HER2 līdzekli), limfmezglu iesaistes novērtējumu:

1. grupa- 743 pacienti saņēma *Trastuzumabum emtansinum* (T-DM1) 3,6mg/kg intravenozi katras 3 nedēļas.
2. grupa- 743 pacienti saņēma *Trastuzumabum* 6mg/kg intravenozi katras 3 nedēļas. Piesātinošā deva 8mg/kg tika nozīmēta, ja kopš iepriekšējās *Trastuzumabum* devas saņemšanas bija pagājušas vairāk kā 6 nedēļas.

Pacienti, kuri pārtrauca T-DM1 lietošanu priekšlaicīgi toksicitātes dēļ, varēja pabeigt 14 ciklus ar *Trastuzumabum* pēc pētnieka ieskatiem. Staru terapija un endokrīnā terapija tika nozīmēta atbilstoši institūcijas standartiem un pētījuma protokolam.

Rezultāti vērtēti ārstēt paredzētajai (*intention-to-treat, ITT*) populācijai.

Rezultāti:

1. Vidējais novērošanas laiks 41,4 mēneši T-DM1 grupā vs. 40,9 mēneši *Trastuzumabum* grupā.
2. Hormonu receptoru pozitīva slimība novērota 72,3% pacientu, papildus HER2 mērķa līdzekli kombinācijā ar *Trastuzumabum* nozīmēti 19,5% pacientu.
3. Invazīvu slimību konstatēja 12,2% T-DM1 grupā vs. 22,2% *Trastuzumabum* grupā. Paredzamā (*estimated*) pacientu proporcija, kuri varētu būt bez invazīvas slimības 3 gadus- 88,3% T-DM1 grupā vs. 77% *Trastuzumabum* grupā, atšķirība 11,3% (HR0,50; 95%CI, 0,39- 0,64, p<0,001).
4. Attālināta slimība parādījās 10,5% pacientu T-DM1 grupā vs. 15,9% *Trastuzumabum* grupā. Attālinātas slimības attīstības risks bija zemāks T-DM1 grupā (HR0,60, 95%CI, 0,45- 0,79). 3 gadu dzīvildze bez attālinātas slimības 89,7% T-DM1 grupā vs. 83% *Trastuzumabum* grupā.
5. Līdzīgi rezultāti novēroti visās iepriekš stratificētajās apakšgrupās, arī neatkarīgi no iepriekš saņemtās neoadjuvantās HER mērķa terapijas.
6. Pacientiem ar reziduālu invazīvu slimību 1cm vai mazāku bez limfmezglu iesaistes invazīvas slimības gadījumus novēroja 10% T-DM1 grupā vs. 15,5% *Trastuzumabum* grupā (HR 0,60; 95%CI 0,33- 1,12).
7. Pētījuma laikā novēroti 98 nāves gadījumi: 42 (5,7%) T-DM1 grupā un 56 (7,5%) *Trastuzumabum* grupā (HR0,70; 95%CI, 0,47- 1,05, p=0,08- nav statistiski nozīmīgas atšķirības).

8. Par jebkuras pakāpes blakusparādībām ziņoja 98,8% T-DM1 grupā vs. 93,3% *Trastuzumabum* grupā. Biežākās- nogurums (T-DM1 grupā 49,5% vs. 33,8% *Trastuzumabum* grupā), slikta dūša (41,6% vs. 13,1%), trombocītu skaita samazinājums (28,5% vs. 2,4%), galvassāpes (28,4% vs. 16,9%), artralģijas (25,9% vs. 20,6%).
9. 3. un smagākas pakāpes blakusparādības novēroja 25,7% pacientu T-DM1 grupā vs. 15,4% *Trastuzumabum* grupā. Biežāk novērotās T-DM1 grupā- samazināts trombocītu skaits (5,7%), hipertensija (2%), *Trastuzumabum* grupā- hipertensija (1,2%).
10. Nopietnas blakusparādības novēroja 12,7% T-DM1 grupā vs. 8,1% *Trastuzumabum* grupā.
11. Visus 14 ciklus pabeidza 71,4% pacientu T-DM1 grupā un 81% *Trastuzumabum* grupā. T-DM1 grupā viens devas samazinājums bija nepieciešams 10,4% pacientu, divi- 3,9%.
12. Blakusparādību dēļ pētījuma zāļu lietošanu pārtrauca 18% T-DM1 grupā vs. 2,1% *Trastuzumabum* grupā. Biežākās T-DM1 grupā- izmaiņas laboratoriskajos izmeklējumos (trombocītu skaita samazinājums 4,2%, paaugstināts bilirubīna līmenis 2,6%, paaugstināts ASAT līmenis 1,6%, paaugstināts ALAT līmenis 1,5%), perifēras sensoras neiropātijas (1,5%), izsviedes frakcijas samazinājums (1,2%). No 133 pacientiem, kas pārtrauca terapiju ar T-DM1, 71 varēja saņemt *Trastuzumabum*, visus 14 ciklus ar HER2 mērķterapiju saņēma 63 pacienti.
13. Perifēras sensorās neiropātijas novēroja 18,6% T-DM1 grupā vs. 6,9% *Trastuzumabum* grupā.

2. Aģentūras materiāls: Conte et al. “*Patient-Reported Outcomes From KATHERINE: A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer*” Cancer (2020):

- Pacientu ziņoto rezultātu vērtēšanai izmantotas Eiropas vēža pētniecības un ārstēšanas organizācijas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) dzīves kvalitātes novērtēšanas anketa QLQ-C30 un krūts vēža modulis QLQ-BR23. Galvenās kategorijas, par kurām veikta aptauja: kopējā pacienta labsajūta, fiziskā funkcionēšana, emocionālā funkcionēšana, kognitīvā funkcionēšana, sociālā funkcionēšana, sāpes, nogurums QLQ-C30 anketā un seksuālā funkcionēšana un ķermeņa uztvere (*body image*) QLQ-BR23 anketā.

- No KATHERINE pētījumā iekļautajiem pacientiem 82% un 86% ir pieejamas novērtējuma anketas, iekļaujot pētījumā, un vismaz viens pēciekļaušanas novērtējums.

- Nevienā no pētījuma grupām nav novērotas klīniski nozīmīgas (≥ 10 punkti) izmaiņas QLQ-C30 un QLQ-BR23 rādītājos, salīdzinot ar iekļaušanas brīdi pētījumā.

- Pacienti, kas saņēma T- DM1, ziņoja par nozīmīgu pasliktināšanos punktos, kas attiecas uz funkcionēšanu (49% vs. 41%), apetītes zudumu (38% vs. 28%), aizcietējumiem (47% vs. 38%), nogurumu (66% vs. 60%), sliktu dūšu vai vemšanu (39% vs. 30%), sistēmiskās terapijas blakusparādībām (49% vs. 36%).

- Šīs atšķirības nesaglabājās pēc 6 mēnešu novērojuma, izņemot datus par funkcionēšanu (23% vs. 16%).

Secinājumi no publikācijas: ar veselību saistītie dzīves kvalitātes novērtējumi saglabājas visumā līdzīgi abās terapijas grupās ārstēšanas kursa laikā.

Informācija no vadlīnijām un citu valstu izvērtējumiem:

1. ESMO (*European Society for Medical Oncology*) “Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (2019):

- pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuriem ir reziduāla invazīva slimība, pēc pabeigtas neoadjuvantas ķīmijterapijas kombinācijā ar anti- HER2 terapiju adjuvantas *Trastuzumabum* lietošanas aizstāšana ar *Trastuzumabum emtansinum* (T-DM1) samazina invazīva krūts vēža slimības atkārtšanās vai nāves risku par 50%, šī terapija tiek ieteikta, ja ir pieejama.

2. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, v. 4.2021:

- 14 cikli *Trastuzumabum emtansinum* monoterapijā tiek rekomendēti adjuvantā sistēmiskā terapijā pēc preoperatīvas sistēmiskas terapijas (1. kategorija).

3. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence, Lielbritānija) “*Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer*” (2020):

- *Trastuzumabum emtansinum* tiek rekomendēts kā ārstēšanas iespēja adjuvantā terapijā HER2 pozitīva agrīna krūts vēža pacientiem, kuriem ir reziduāla invazīva slimība krūtī vai limfmezglos pēc taksānus un HER2 mērķa terapiju saturošas neoadjuvantas terapijas. Rekomendācija ir spēkā tikai ar nosacījumu, ka ražotājs nodrošina *Trastuzumabum emtansinum* saskaņā ar komerciālo vienošanos.

- Adjuvantas terapijas mērķis ir samazināt vēža atkārtšanās risku pēc operatīvas ārstēšanas. *Trastuzumabum* tiek lietots adjuvantā terapijā gan pacientiem ar limfmezglu pozitīvu, gan ar limfmezglu negatīvu slimību. *Pertuzumabum* kombinācijā ar *Trastuzumabum* un ķīmijterapiju tiek lietots limfmezglu pozitīvas, bet ne limfmezglu negatīvas slimības ārstēšanai. *Trastuzumabum emtansinum* varētu būt alternatīva adjuvanta ārstēšana pacientiem gan ar limfmezglu negatīvu, gan pozitīvu slimību.

- Pacienti ar reziduālu invazīvu slimību pēc neoadjuvantas terapijas ir ar augstāku slimības atkārtšanās risku, salīdzinot ar pacientiem, kuriem novērota patoloģiskā pilnīgā atbildes reakcija (t.i., operācijas laikā nav konstatēta reziduāla invazīva slimība). Lielākā daļa pacientu ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi saņem *Pertuzumabum/ Trastuzumabum/* ķīmijterapiju kā neoadjuvantu ārstēšanu. Pilnīga patoloģiskā atbildes reakcija pēc šādas neoadjuvantas terapijas parāda, ka slimība ir jutīga (sensitīva) pret šo zāļu kombināciju un pacientiem nāktu par labu to saņemt arī kā adjuvantu terapiju. Tomēr reziduāla invazīva slimība pēc neoadjuvantas ārstēšanas ar *Pertuzumabum* un *Trastuzumabum* norāda, ka slimība ir rezistenta pret minēto ārstēšanu un pacientiem būtu ieguvums no alternatīvas ārstēšanas ar *Trastuzumabum emtansinum*. Tā ir nenosēgta klīniska vajadzība kā papildus adjuvanta terapija pacientiem ar reziduālu slimību pēc neoadjuvantas ārstēšanas.

4. SMC (The Scottish Medicines Consortium, Lielbritānija) (2020): *Trastuzumabum emtansinum* (Kadcyla®) tiek atbalstīts lietošanai monoterapijā adjuvantā ārstēšanā pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuriem ir novērota invazīva reziduāla slimība krūts un/vai limfmezglu audos pēc neoadjuvantas taksānu un HER2 mērķa terapiju saturošas shēmas.

- *Trastuzumabum emtansinum* lietošana nozīmīgi uzlabo laiku bez invazīvas slimības attīstības.
- Rekomendācija ir spēkā tikai tik ilgi, kamēr spēkā ir pacientu pieejamības shēma (*Patient Access scheme, PAS*), kas uzlabo izmaksu efektivitātes rezultātus vai tiek piedāvāta ekvivalenta vai zemāka oficiālā cena.
- *Trastuzumabum emtansinum* atbilst orfānzālēm ekvivalentiem kritērijiem (*orphan equivalent criteria*).

5. HAS (*French National Authority for Health*, Francija) (2020):

- Ņemot vērā Kadcyla pārākumu, salīdzinot ar *Trastuzumabum*, klīniski nozīmīgā adjuvantās terapijas rezultātā- dzīvildzē bez invazīvas slimības attīstības - un neskatoties uz novēroto toksicitāti, tā ir alternatīva *Trastuzumabum* tikai reziduālas invazīvas slimības gadījumā (pacientiem netiek novērota patoloģiskā pilnīgā atbildes reakcija) pēc neoadjuvantas terapijas ar taksāniem un HER2 mērķa terapiju.

- Šī ir ārstējoša terapija (*curative treatment*) pacientiem ar HER2 pozitīvu krūts vēzi. Efektivitātes/ nevēlamo parādību attiecība ir augsta, pastāv medicīniska alternatīva- *Trastuzumabum*.

- Nav pieejami kopējās dzīvildzes dati, kas neļauj salīdzināt Kadcyla ar *Trastuzumabum* šajā rādītājā.

- Novērota papildus toksicitāte, salīdzinot ar *Trastuzumabum*: vairāk 3. un smagākas pakāpes blakusparādības (25,7% vs. 15,4%) vai blakusparādību dēļ pārtrauktā terapija (18,0% vs. 2,1%), identificēti nopietni riski, t.sk. hepatotoksicitāte, trombocitopēnija, asiņošanas un perifēras neiropātijas.

- Izvērtējuma brīdī nav pieejami dati par ietekmi uz dzīves kvalitāti.

- Secinājums: mērena klīniskā pievienotā vērtība.

6. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Austrālija) (2019):

- Tiek rekomendēta T-DM1 lietošana adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi ar reziduālu slimību pēc HER2 mērķa terapiju saturošas neoadjuvantas terapijas.
- Ir atzīta augsta klīniskā nepieciešamība šai pacientu populācijai. Atsevišķiem pacientiem ārstēšana ar T-DM1 uzrāda nozīmīgu uzlabojumu attiecībā uz laiku bez invazīvas slimības attīstības, salīdzinot ar *Trastuzumabum*.
- Rekomendācija par iekļaušanu sarakstā cita starpā ir balstīta uz to, ka T-DM1 izmaksu efektivitāte, salīdzinot ar *Trastuzumabum*, ir akceptējamā līmenī.
- Ir atzīta augsta klīniskā nepieciešamība T-DM1 lietošanai adjuvantā terapijā pacientiem, kuriem ir augsts slimības atkārtšanās risks.
- Ārstēšana ar T-DM1 jānodrošina tikai tiem pacientiem, kuriem 12 nedēļu laikā pirms T-DM1 uzsākšanas ir veikta operatīva terapija. Iepriekš jāpabeidz neoadjuvantas taksānus un HER2 mērķa terapiju saturošas shēmas.
- Pacientiem ir atļauts mainīt terapiju no T-DM1 uz *Trastuzumabum*, ja ir novērota T-DM1 nepanesība. *Trastuzumabum* terapijas ilgums nepārsniedz 52 nedēļas.

7. pCODR (*Pan-Canadian Oncology Drug Review*, Kanāda) (2019):

- tiek rekomendēta *Trastuzumabum emtansinum* (T-DM1) lietošana adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuriem ir novērota reziduāla slimība pēc neoadjuvantas ārstēšanas. T-DM1 būtu lietojams līdz 14 cikliem, slimības progresijai vai neakceptējamai toksicitātei.
- Ir konstatēts *net* klīniskais ieguvums- klīniski nozīmīgs uzlabojums dzīvildzes bez invazīvas slimības un dzīvildzes bez attālām metastāzēm rādītājos.
- Nav skaidra ārstēšanas ietekme uz kopējo dzīvildzi, dati nav pieejami.
- Blakusparādību profils ir kontrolējams, bet nav maznozīmīgs, tādējādi ietekmējot dzīves kvalitāti.
- Pacientiem tā ir alternatīva ārstēšanas iespēja, kas samazina slimības atkārtšanās risku.

7. Zorginstituut (*The National Health Care Institute*, Nīderlande) (2020):

- randomizētā KATHERINE pētījumā *Trastuzumabum emtansinum*, salīdzinājumā ar *Trastuzumabum*, kas ir esošā standarta terapija, uzrāda statistiski un klīniski nozīmīgu efektivitāti (HR 0,50; 95%CI, 0,39- 0,64).
- Ir pārāgi lietot KATHERINE pētījuma datus, lai vērtētu ietekmi uz kopējās dzīvildzes rādītājiem.
- Dzīves kvalitātes rādītāji bija zemāki, lietojot *Trastuzumabum emtansinum*, tas ir saistīts ar augstāku toksicitātes profilu, salīdzinot ar standarta terapiju, tomēr lielākā daļa šo efektu bija viegli un pārejoši.

Secinājumi pēc zāļu ārstnieciskās efektivitātes izvērtējuma:

1. Klīniskajā pētījumā KATHERINE ir pierādīts *Trastuzumabum emtansinum* pārākums adjuvantā terapijā attiecībā uz invazīva krūts vēža attīstības samazinājumu pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi pēc pabeigtas neoadjuvantas un operatīvas terapijas- prognozētā 3 gadu pacientu proporcija bez invazīvas slimības par 11,3% lielāka, salīdzinot ar *Trastuzumabum*.
2. Attālinātu metastāžu attīstība *Trastuzumabum emtansinum* par 5,4% mazāk pacientiem un prognozētā 3 gadu pacientu proporcija bez attālinātas slimības par 6,7% lielāka, salīdzinot ar *Trastuzumabum*.
3. Līdzīgi rezultāti novēroti visās pacientu apakšgrupās.
4. Šobrīd nav pieejami kopējās dzīvildzes dati. Eiropas Zāļu aģentūra ir pieprasījusi zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekam līdz 2024. gadam (vēlākais) sniegt informāciju par kopējās dzīvildzes rādītājiem (*EMA Assessment report EMA/652550/2019*).
5. Par blakusparādībām ziņojuši gandrīz visi pacienti gan *Trastuzumabum emtansinum*, gan *Trastuzumabum* grupā, no kurām biežākās abās grupās- nogurums, slikta dūša, trombocītu skaita samazinājums, galvassāpes u.c. Lielākajā daļā gadījumu tās bija vieglas un/ vai pārejošas.

6. Smagākas pakāpes blakusparādības vairāk novērotas *Trastuzumabum emtansinum* grupā.

7. *Trastuzumabum emtansinum* grupā 10,4% pacientu bija nepieciešams viens devas samazinājums, 3,9%- divi devu samazinājumi, 18% pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu.

8. Attiecībā uz pacientu ziņotajiem dzīves kvalitātes rādītājiem nav konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības starp terapijas grupām, tomēr *Trastuzumabum emtansinum* grupas pacienti vairāk norāda uz ārstēšanas toksiskajiem efektiem.

9. Klīniskās vadlīnijas atbalsta *Trastuzumabum emtansinum* lietošanu kā alternatīvu adjuvantu terapiju pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi.

10. Citu valstu kompetento institūciju izvērtējumos tiek rekomendēta *Trastuzumabum emtansinum* lietošana adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, vienlaikus norādot uz kopējās dzīvildzes datu trūkumu, salīdzinoši augsto, bet kontrolējamo toksicitāti, kā arī nenosegtu klīnisko vajadzību pētījumā iekļautajai pacientu grupai.

Ieinteresēto pušu (ārstu un pacientu organizāciju) viedokļu apkopojums

1. Latvijas onkologu ķīmijterapiju asociācija (14.05.2021. atbilde uz Aģentūras anketu):

- pacientēm, kam pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas un mērķterapijas ar *Trastuzumabum* saglabājas reziduāla invazīva slimība, prognoze ir nelabvēlīga. Latvijā nav pieejama terapija šai pacienšu grupai;

- tā ir uzskatāma par nenosegtu vajadzību;

- adjuvanta terapija ar Kadcyla pacientēm ar reziduālu slimību pēc kombinētas neoadjuvantas terapijas samazina lokāla recidīva risku un uzlabo dzīvildzes rādītājus.

2. Pacientu organizācijas nav sniegušas savu viedokli.

Šobrīd Kompensējamo zāļu sarakstā pacientiem ar agrīnu krūts vēzi ir pieejams *Trastuzumabum* ar šādiem izrakstīšanas nosacījumiem: *izraksta onkologs - ķīmijterapeits saskaņā ar konsīlija slēdzienu krūts vēža (C50) pacientēm ar pārmērīgu HER2 ekspresiju (3+ IHC vai FISH+), Grade II/III 3 nedēļu ciklā, ja pirms terapijas uzsākšanas vispārējais stāvoklis pēc Karnofska >70 balles, kreisā kambara izviedes frakcija $\geq 55\%$ un nav nekontrolētu kardiovaskulāru slimību.*

1) *monoterapijā agrīna krūts vēža (T1-4, N0-3, M0) ārstēšanai pēc ķirurģiskas ārstēšanas un ne vēlāk kā 6 nedēļas pēc pabeigtas adjuvantas ķīmijterapijas;*

2) *kombinācijā ar neoadjuvantu ķīmijterapiju agrīna krūts vēža (T1-4, N0-3, M0) ārstēšanai, kam seko adjuvanta monoterapija.*

Zāļu Kadcyla ekonomiskā novērtēšana veikta, pamatojoties uz Noteikumu 10.⁹2. apakšpunktu, izvērtējot zāļu izmaksu efektivitāti Iesniegumā minētajai diagnozei un pacientu grupai.

Zāļu izmaksu efektivitātes novērtējums

Iesniegumā zālēm Kadcyla ir norādītas šādas kompensācijas bāzes cenas: Kadcyla (*Trastuzumabum emtansinum*) 100mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Nr.1 – 1528,82 EUR un Kadcyla (*Trastuzumabum emtansinum*) 160mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai Nr.1 – 2445,30. Vienlaikus farmakoekonomiskajā analizē norādīts, ka Iesniedzējs piedāvā līdzdalību zāļu izmaksu segšanā.

Iesniegumam Iesniedzējs ir pievienojis dokumentu “Kadcyla 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, Kadcyla 160 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (*trastuzumab emtansine*) adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2-pozitīvu agrīnu krūts vēzi. Farmakoekonomiskais aprēķins”:

1. Analīzes mērķis ir novērtēt Kadcyļa terapeitisko un izmaksu efektivitāti, lai pamatotu tā iekļaušanu Kompensējamo zāļu sarakstā lietošanai adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2-pozitīvu agrīnu krūts vēzi.

2. Analīzei izmantots ekonomiskais modelis, kas adaptēts atbilstoši Latvijas veselības aprūpes sistēmas nosacījumiem. Ekonomiskajā analīzē izmantotais Markova modelis sastāv no 6 savstarpēji izslēdzošiem veselības stāvokļiem (dzīvildze bez invazīvas slimības (iDFS) (adjuvantas terapijas lietošanas brīdī un pēc tās); recidīvs bez metastāzēm (lokāls vai reģionāls recidīvs tajā pašā vai otrā krūtī); remisija pēc recidīva bez metastāzēm; metastātiska krūts vēža 1.līnijas ārstēšana; metastātiska krūts vēža nākamās līnijas terapijas; nāve). Izmantotais laika horizonts – 26 gadi; cikla garums – 1 mēnesis; diskonta likme 5% tiek piemērota gan nākotnes izmaksām, gan ieguvumiem.

3. Aprēķinā izmantotā salīdzināmā terapija – Iesniegumā minētajai diagnozei un pacientu grupai pieejamais *Trastuzumabum*.

4. Analīze veikta, izmantojot izmaksu efektivitātes metodi, aprēķinot papildu izmaksas par papildu iegūtu dzīves gadu (ICER - izmaksu efektivitātes pieauguma rādītājs (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*)). Papildus veikta arī izmaksu lietderīguma analīze, aprēķinot papildu izmaksas par papildu iegūtu kvalitatīvu dzīves gadu.

5. Analīze veikta no veselības aprūpes sistēmas perspektīvas, ietverot tiešās izmaksas Latvijas veselības aprūpes sistēmā (zāļu (krūts vēža adjuvantā terapija, metastātiska krūts vēža terapija), zāļu ievadīšanas, speciālistu apmeklējumu, diagnostisko izmeklējumu un analīžu, paliatīvās aprūpes izmaksas).

6. Kadcyļa terapeitiskās efektivitātes ieguvums salīdzinājumā ar *Trastuzumabum* pamatots ar tiešā salīdzinošā klīniskā pētījuma KATHERINE (*von Minckwitz et al, 2019*) datiem; informācija par kopējās dzīvildzes rādītājiem nav pieejama, ekonomiskajā modelī kopējā dzīvildze novērtēta, balstoties uz minētajā pētījumā novēroto primāro rezultātu (dzīvildze bez invazīvas slimības, iDFS)).

7. Ar ekonomiskās modelēšanas palīdzību aprēķināts:

	Kadcyla	<i>Trastuzumabum</i>	Kadcyla vs. <i>Trastuzumabum</i>
Dzīves gadi	12,63	11,53	1,10
Kopējās izmaksas	€ 74 418	€ 33 473	€ 40 945
t.sk.salīdzināmo zāļu izmaksas	€ 53 992	€ 9 283	€ 44 709
ICER par papildu iegūtu dzīves gadu			€ 37 104

Farmakoekonomiskajā analīzē izmantotais analīzes veids un pievienotais ekonomiskais modelis konceptuāli atbilst Noteikumu 3. pielikumā “Zāļu ekonomiskās novērtēšanas vadlīnijas” noteiktajai metodikai.

Pamatojoties uz iesniegto ekonomisko modeli, Aģentūrā ir veikta sensitivitātes analīze, variējot pieņēmumu par Kadcyļa terapeitiskās efektivitātes saglabāšanos vismaz 3 - 5 gadus (modeļa pamatversijā – 7 gadus), pēc tam pakāpenisku samazināšanos līdz 8.gadam (modeļa pamatversijā – līdz 10.gadam). Minētās analīzes rezultātā aprēķinātais Kadcyļa kopējās dzīvildzes ieguvums samazinās līdz 0,98 gadiem un izmaksu efektivitātes pieauguma rādītāji par papildu iegūtu dzīves gadu nepārsniedz 43 459 EUR.

Papildus tika mainītas metastātiska krūts vēža terapijas izmaksas, secinot, ka to ietekme uz izmaksu efektivitātes pieauguma rādītāju ir neliela.

Aprēķinātie izmaksu efektivitātes pieauguma rādītāji par papildus iegūtu dzīves gadu nepārsniedz trīskāršotu iekšzemes kopproduktu uz iedzīvotāju 2020.gadā: 3 x EUR 15'431 (Centrālās statistikas pārvalde; <https://stat.gov.lv/lv/statistikas-temas/valsts-ekonomika/ikp-gada/2411-iekšzemes-kopprodukts-un-bruto-pievienota-vertiba?themeCode=IK>; informācija skatīta 06.07.2021.) = EUR 46 293, un līdz ar to tie atbilst Noteikumu 39.punktam.

Līdz ar to ārstēšana ar *Trastuzumabum emtansinum* adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2-positīvu agrīnu krūts vēzi (C50), kuriem pēc neoadjuvantas taksānu un HER2 mērķterapijas krūti un/vai limfmezglos ir reziduāla invazīva slimība, salīdzinājumā ar *Trastuzumabum*, ar piedāvāto Iesniedzēja finansiālās līdzdalības priekšlikumu, ir izmaksu efektīva.

Informācija no citu valstu izvērtējumiem par izmaksu efektivitāti

Pieejamos citu valstu kompetento institūciju farmakoekonomiskajos izvērtējumos (NICE (2020), SMC (2020), pCODR (2019), NCPE (2021)), PBAC (2019), Zorginstituut (2020) attiecībā uz *Trastuzumabum emtansinum* izmaksu efektivitāti adjuvantā HER2-positīva agrīna krūts vēža terapijā sniegti līdzīgi komentāri:

- veiktas izmaksu lietderīguma un izmaksu efektivitātes analīzes, salīdzinot *Trastuzumabum emtansinum* ar *Trastuzumabum*;

- kopējās dzīvildzes dati iegūti ar modelēšanas tehnikas palīdzību, izmantojot klīniskā pētījuma KATHERINE (*von Minckwitz et al, 2019*) datus. Pētījuma novērošanas ilgums bija ierobežots (mediāna - 41 mēnesis), informācija par kopējās dzīvildzes rādītājiem vēl nav pieejama, ekonomiskajā modelī kopējā dzīvildze netieši novērtēta, balstoties uz minētajā pētījumā novērotā primārā rezultāta (dzīvildze bez invazīvas slimības) projekciju ilgtermiņā, modelī veiktā ekstrapolācija uz 40 gadu periodu, līdz ar to *Trastuzumabum emtansinum* izmaksu efektivitātes novērtējums ir neskaidrs (*uncertain*). KATHERINE pētījums ir vēl arvien norītošs, šīs neskaidrības varēs samazināt pēc pilnīgāku terapeitiskās efektivitātes ilgtermiņa datu iegūšanas līdz 2024. gadam;

- neskatoties uz minēto, vairumā valstu *Trastuzumabum emtansinum* lietošana adjuvantā HER2-positīva agrīna krūts vēža terapijā atzīta par izmaksu efektīvu. Vairākās valstīs pozitīvas rekomendācijas ir sniegtas, ņemot vērā ražotāja finansiālu līdzdalību tā izmaksu efektivitātes rādītāju uzlabošanā. NCPE (2021) izvērtējumā norādīts, ka *Trastuzumabum emtansinum* apmaksā varētu tikt rekomendēta, ja tiks uzlabota tā izmaksu efektivitāte līdz akceptējamam līmenim, salīdzinot ar šobrīd pieejamo ārstēšanu.

Slēdziens par zāļu Kadcyļa (*Trastuzumabum emtansinum*) 100mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai un Kadcyļa (*Trastuzumabum emtansinum*) 160mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai ārstniecisko un izmaksu efektivitāti salīdzinošo un izmaksu efektivitāti veselības aprūpes sistēmā

1. Klīniskajā pētījumā KATHERINE ir pierādīts *Trastuzumabum emtansinum* pārākums adjuvantā terapijā pacientiem ar agrīnu HER2 pozitīvu krūts vēzi pēc pabeigtas neoadjuvantas un operatīvas terapijas attiecībā uz laiku līdz invazīvas slimības attīstībai, salīdzinot ar *Trastuzumabum*.

2. Arī distālo metastāžu attīstība tiek attālināta, lietojot *Trastuzumabum emtansinum*, salīdzinot ar *Trastuzumabum*.

3. *Trastuzumabum emtansinum* kopējās dzīvildzes dati šobrīd nav pieejami.

4. *Trastuzumabum emtansinum* lietošana saistīta ar augstāku blakusparādību attīstības risku, šīs grupas pacienti biežāk pārtraukuši pētījuma zāļu lietošanu un vairāk pacientiem piemērots devas samazinājums, salīdzinot ar *Trastuzumabum*.

5. Attiecībā uz pacientu ziņotajiem dzīves kvalitātes rādītājiem nav konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības starp terapijas grupām, tomēr *Trastuzumabum emtansinum* grupas pacienti vairāk norāda uz ārstēšanas toksiskajiem efektiem.

6. Latvijas Onkologu ķīmijterapeitu asociācija sniegusi atbalstošu viedokli par *Trastuzumabum emtansinum* lietošanu monoterapijā HER2 pozitīva agrīna krūts vēža pacientēm ar reziduālu slimību pēc kombinētas neoadjuvantas terapijas, lai samazinātu lokāla recidīva risku un uzlabotu dzīvildzes rādītājus, norādot ka līdz šim tā ir nenosegta ārstēšanas vajadzība minētajai pacientu grupai.

7. Klīniskās vadlīnijas atbalsta *Trastuzumabum emtansinum* lietošanu kā alternatīvu adjuvantu terapiju pašreizējai standarta terapijai ar *Trastuzumabum* pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi.

8. Citu valstu kompetento institūciju izvērtējumos tiek rekomendēta *Trastuzumabum emtansinum* lietošana adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, vienlaikus norādot uz kopējās dzīvildzes datu trūkumu, salīdzinoši augsto, bet kontrolējamo toksicitāti, kā arī nenosegtu klīnisko vajadzību pētījumā iekļautajai pacientu grupai.

9. Ārstēšana ar *Trastuzumabum emtansinum* adjuvantā terapijā pacientiem ar HER2-pozitīvu agrīnu krūts vēzi (C50), kuriem pēc neoadjuvantas taksānu un HER2 mērķterapijas krūtī un/vai limfmezglos ir reziduāla invazīva slimība, salīdzinājumā ar *Trastuzumabum*, ar piedāvāto Iesniedzēja finansiālās līdzdalības priekšlikumu, ir izmaksu efektīva.