

---

**SPOLEČNÉ STANOVISKO VZP ČR A PEDIATRICKO  
ONKOLOGICKÉ SEKCE ČESKÉ ONKOLOGICKÉ  
SPOLEČNOSTI ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA  
EVANGELISTY PURKYNĚ (POS ČOS ČLS JEP)**

**DOPORUČENÉ PODMÍNKY POUŽITÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
S OBSAHEM ÚČINNÉ LÁTKY TRASTUZUMAB EMTANSIN A  
SÍŤ INDIKUJÍCÍCH SPECIALIZOVANÝCH CENTER**

**PRACOVNÍ SKUPINA PRO NEHRAZENÉ LP**

---

**ÚSTŘEDÍ VZP ČR  
5. 9. 2019**

**PREAMBULE**

---

Zástupci Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky (dále jen „VZP ČR“) a zástupci Pediatricko onkologické sekce České onkologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (dále také jen „POS ČOS ČLS JEP“) se shodují na medicínské potřebě zajištění moderní léčby dětských pacientů do 18 let věku, případně mladých dospělých s nádorovým onemocněním vzniklým v dětském věku s progredujícími, relabujícími, refrakterními nebo primárně metastatickými malignitami vysokého rizika, kteří jsou léčeni v Národních onkologických centrech.

Cílená léčba, event. imunoterapie je volena individuálně, s ohledem na mechanismus účinku jednotlivých léčivých přípravků na základě komplexního zhodnocení individuálního biologického profilu nádoru a jeho nositele zahrnující mj. histopatologické vyšetření, včetně zhodnocení nádorového mikroprostředí, cílené PCR vyšetření, celogenomové či celoexomové sekvenování somatické i germinální, fosfoproteomiku, molekulárně cytogenetická vyšetření, vč. metod arrays, vyšetření celkové mutační nálože a mutačního podpisu, předlčení pacienta spolu s jeho konkomitantní medikací. Tato léčba je nasazována jen tehdy, není-li k dispozici adekvátní terapie vyšší priority.

Odborná společnost zaručuje, že bude indikovat léčbu výlučně za podmínek vědeckých důkazů její účinnosti a bezpečnosti, které vyplývají z realizovaných klinických studií studujících léčivo v předmětné indikaci.

## SPOLEČNÉ STANOVISKO

---

Za účelem potřeby upřesnění odborných doporučení pro použití cílené léčby dětských nádorových onemocnění LP s obsahem účinné látky TRASTUZUMAB EMTANSIN u dětských pacientů s nádorovým onemocněním na základě vysoké aktivity HER2 formulují VZP ČR a POS ČOS toto SPOLEČNÉ STANOVISKO – DOPORUČENÉ PODMÍNKY POUŽITÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ S OBSAHEM ÚČINNÉ LÁTKY TRASTUZUMAB EMTANSIN A SÍŤ INDIKUJÍCÍCH SPECIALIZOVANÝCH CENTER.

### **DOPORUČENÉ PODMÍNKY POUŽITÍ**

LP s obsahem účinné látky TRASTUZUMAB EMTANSIN (ATC skupina L01XC14), který je konjugát protilátky cílené na HER2 a cytostatika. Obsahuje humanizovaný IgG1 anti-HER2 trastuzumab, kovalentně vázaný na mikrotubulární inhibitor DM1 (derivát maytansinu) stabilním thioéterovým vazebným můstkem MCC (4-[N-maleimidomethyl] cyklohexan-1-karboxylát). Emtansin je označení pro komplex MCC-DM1. Na každou molekulu trastuzumabu jsou navázány průměrně 3,5 molekuly DM1. Vazba DM1 na trastuzumab zajišťuje selektivní účinek cytotoxické látky na nádorové buňky nadměrně exprimující HER2, čímž se zvyšuje intracelulární průnik DM1 přímo do nádorových buněk. TRASTUZUMAB EMTANSIN se po navázání na HER2 spolu s receptorem dostává do nitra buňky (internalizuje se) a následně dochází k jeho degradaci v lysozomech, při které se uvolňují cytotoxické katabolity obsahující DM1 (primárně lysin-MCC-DM1). TRASTUZUMAB EMTANSIN spojuje mechanismus účinku jak trastuzumabu, tak DM1: TRASTUZUMAB EMTANSIN se podobně jako trastuzumab váže na doménu IV mimobuněčné části receptoru HER2 a rovněž na receptory Fcγ a složku komplementu C1q. Kromě toho TRASTUZUMAB EMTANSIN u lidských buněk karcinomu prsu, které nadměrně exprimují HER2, podobně jako trastuzumab, inhibuje odštěpení extracelulární domény HER2, inhibuje signalizaci cestou fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3-K) a podporuje buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách. DM1, cytotoxická komponenta TRASTUZUMAB EMTANSINu, se váže na tubulin. Inhibicí polymerizace tubulinu způsobují jak DM1, tak TRASTUZUMAB EMTANSIN zastavení buněčného cyklu ve fázi G2/M, což v konečném důsledku vede k apoptotické smrti buňky. Výsledky in vitro hodnocení cytotoxicity ukazují, že DM1 je 20–200krát účinnější než taxany a vinca alkaloidy.

TRASTUZUMAB EMTANSIN je vhodné použít u dětských pacientů s nádorovým onemocněním na základě vysoké aktivity HER2.

### **PŘEDPOKLÁDANÝ POČET PACIENTŮ**

Na základě v současné době dostupných údajů je předpokládaný počet pacientů indikovaných k léčbě LP s obsahem účinné látky TRASTUZUMAB EMTANSIN cca 2 za VZP ČR za rok.


## DOPORUČENÝ OKRUH POSKYTOVATELŮ ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB

- 1) Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol
- 2) Klinika dětské onkologie FN Brno

## PŘEDPOKLÁDANÝ FINANČNÍ DOPAD

Předpokládaný dopad hrazení LP s obsahem účinné látky TRASTUZUMAB EMTANSIN (ATC skupina L01XC14) do rozpočtu VZP ČR je odhadován ve výši **do 3 mil. Kč za rok.**

V Praze dne 5. 9. 2019

  
.....  
Ing. David Šmehlík, MHA  
náměstek ředitele VZP ČR pro zdravotní péči

  
.....  
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.  
předseda Pediatricko onkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP