



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ATEZOLIZUMAB

INDICAȚIA: în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecție completă și chimioterapie cu săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR

Data depunerii dosarului

28.07.2022

Număr dosar

11181

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atezolizumab

1.2. DC: Tecentriq 1200 mg, 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF05

1.4 1.4. Data eliberării APP: 21 septembrie 2017

1.5. Deținătorul APP : ROCHE REGISTRATION GMBH - Germania

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă	
Concentrație	1200 mg/20 ml	840 mg/14 ml
Calea de administrare	Pentru administrare intravenoasă.	
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. conținând 20 ml concentrat soluție	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 14 ml conc. pt. sol. perf

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 15.03.2023:

Concentrație	1200 mg	840 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	17.639,61	2.181,36
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	17.639,61	12.181,36

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP:

Indicația	Doza recomandată	Durata tratamentului
Tecentriq în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecție completă și chimioterapie cusăruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR	<ul style="list-style-type: none">• 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau• 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau• 1 680 mg la interval de 4 săptămâni	<p>Timp de 1 an, dacă boala nu recidivează sau nu apar toxicități inacceptabile.</p> <p>Administarea tratamentului pe o durată mai mare de 1 an nu a fost studiată.</p>



Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tecentriq la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele și schema terapeutică.

Vârstnici

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Pacienți asiatici

Din cauza incidenței crescute a toxicităților hematologice observate la pacienții asiatici în cadrul studiului IMpower150, se recomandă ca doza inițială de paclitaxel să fie de 175 mg/m², cu administrare la interval de trei săptămâni.

Insuficiență renală

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tecentriq nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2

Pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC, TNBC, ES-SCLC, din studiile cu indicație de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC.

1.10. Compensarea actuală

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, medicamentul cu DCI Atezolizumab este încadrat:

- La **poziția 136** în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, **P3: Programul național de oncologie** și este adnotat cu „**1” aferent terapilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

- La **poziția 147** în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, **P3: Programul național de oncologie** și este adnotat cu „**1^Ω” aferent terapilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi iar prescrierea medicamentului se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Atezolizumab prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat în data de 16.03.2023 este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

„1. CARCINOMUL UROTELIAL (...)

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NONSMALL CELL LUNG CANCER)

A. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)



Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
 - Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.
- În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.



- *Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.*
- *Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- *Evaluare imagistica - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale*
- *Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora*
- *Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.*

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- *Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic*
- *Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
- *Decizia medicului sau a pacientului.*

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

B. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):



Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic și imagistic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala "ALK pozitivă"), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

Contraindicații relative*):

*) Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.

*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament:

Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:

Pe parcursul **fazei de inducție**, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **urmată de administrarea de bevacizumab, paclitaxel și apoi de carboplatină**. Ciclurile de tratament în faza de inducție se repeta la interval de **trei săptămâni** și se administrează **patru sau șase cicluri**.

Faza de inducție este urmată de **faza de întreținere** (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** urmat de administrarea de **bevacizumab**, ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologică inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologică a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant și este recomandat dacă nu există progresie clinică (simptomatică).

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.



În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie **amânată** și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient. Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Statusul de performanță: Pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol. (gradul 4 toxicitate). Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platina (carboplatin sau cisplatin) și etoposide, este indicat pentru tratamentul



de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*):

*) Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.

*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Doza și mod de administrare:

Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 și 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni.

Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

Durata tratamentului: până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiența hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient. Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2 : pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ESSCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață Roche România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea medicamentului Tecentriq (DCI: Atezolizumab) în Listă pentru un nou segment populațional și anume „În monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecție completă și chimioterapie cu săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR”, conform



criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Medicamentul Tecentriq/Atezolizumab este aprobat în Europa pentru mai multe indicații terapeutice, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente: carcinomul urotelial (CU), cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) în stadii incipiente, NSCLC metastazat, cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC), cancer mamar triplu negativ (TNBC), carcinom hepatocelular (HCC).

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Segmentul populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de pacienții adulți cu NSCLC cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR.

Cancerul pulmonar este cea mai răspândită formă de cancer, estimat a fi responsabil de 1 din 5 decese în întreaga lume (1,8 milioane decese, 18% din total în 2020; IARC 2020). Agenția Internațională pentru studiul cancerului a OMS, estimează 2,2 milioane de cazuri noi de cancer pulmonar în întreaga lume în 2020 (11,4% incidența din numărul total de cazuri de cancer; IARC 2020). Proporția se păstrează și în ceea ce privește procentul cazurilor de cancer pulmonar noi, deceselor și prevalenței în România. Cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC) este subtipul predominant, fiind răspunzător de 85% din numărul total de cazuri.

Conform ghidurilor ESMO, chimioterapia pe bază de platină este o parte esențială a tratamentului local NSCLC avansat (LA-NSCLC), deoarece îmbunătățește supraviețuirea în tumori considerate rezecabile, precum și în tumorile nerezecabile. În ciuda tratamentelor aprobate până în prezent, ratele de supraviețuire ale pacienților cu NSCLC sunt încă scăzute și incidența bolii este în creștere. Acest lucru conferă un impact negativ asupra calității vieții, stării de bine și funcționalității în cadrul familiei; de asemenea impune o povară economică și socială substanțială. Mai mult decât atât, există loc pentru îmbunătățirea raportului beneficiu/risc actual observat cu terapiile existente. Este încă nevoie de tratamente adiționale pentru pacienții cu NSCLC, iar acolo unde pacienții sunt considerați ineligibili pentru terapia combinată, monoterapia cu un inhibitor al punctelor de control imune reprezintă o opțiune atractivă indiferent de histologie.

Ghidurile ESMO recomandă două combinații de medicamente de chimioterapie adjuvantă, de preferință cu cisplatină. Regimul cel mai frecvent studiat este *cisplatină + vinorelbina*. Nu sunt recomandate regimuri specifice de către ESMO pentru terapia neoadjuvantă.



Ghidul NCCN recomandă două combinații de medicamente de chimioterapie neoadjuvantă și adjuvantă: *Cisplatină + pemetrexed/ etoposid/ gemcitabină/ docetaxel/ vinorelbina*. Pacienții cu comorbidități sau cei care nu pot tolera cisplatină pot primi: *Carboplatin + paclitaxel/ gemcitabine/ pemetrexed*.

Rezultate clinice – eficacitatea și siguranța pentru Tecentriq adj-NSCLC

IMpower010 (GO29527): Studiu de fază III randomizat la pacienți cu NSCLC ale căror tumori au fost rezecate după chimioterapia pe bază de cisplatină.

A fost efectuat un studiu de fază III, randomizat, deschis, multicentric, GO29527 (IMpower010) pentru evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab ca tratament adjuvant la pacienții cu NSCLC în stadiile IB (tumori ≥ 4 cm) – IIIA (conform sistemului de stadializare propus de Uniunea pentru Controlul Internațional al Cancerului/Comisia Americană Mixtă pentru Cancer, ediția a 7-a).

În total, 1280 pacienți înrolați fuseseră supuși intervenției de rezecție completă a tumorii și erau eligibili pentru a li se administra până la 4 cicluri de chimioterapie cu cisplatină.

După finalizarea chimioterapiei pe bază de cisplatină (până la patru cicluri), au fost randomizați, în total, 1005 pacienți în raport de 1:1 pentru a li se administra atezolizumab (brațul A) sau tratamentul de susținere optim (TSO) (brațul B). Atezolizumab a fost administrat în doză fixă de 1200 mg prin perfuzie intravenoasă la intervale de 3 săptămâni, până la 16 cicluri, cu excepția cazurilor în care boala a recidivat sau au survenit toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, stadiul bolii, încadrarea histologică și expresia PD-L1.

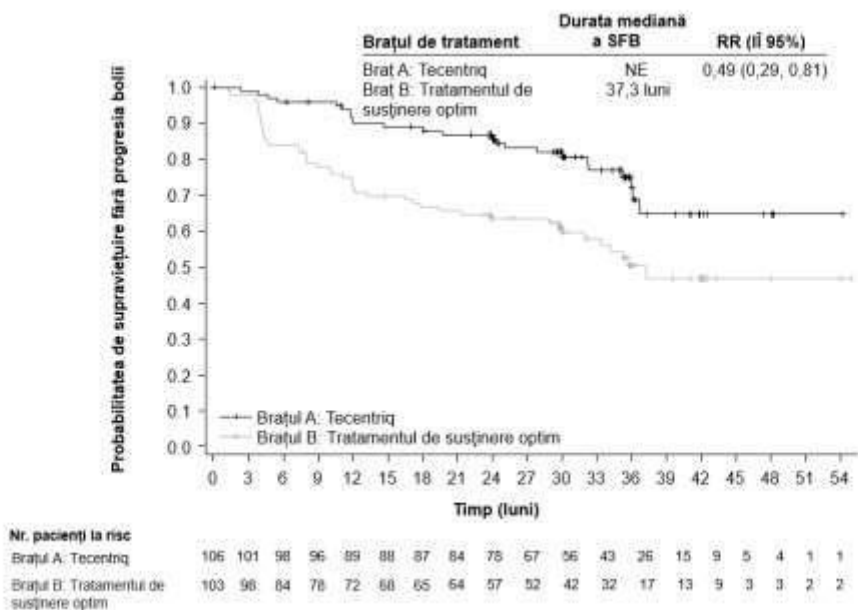
Parametrul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFB) conform evaluării investigatorului. SFB a fost definită prin intervalul de timp de la data randomizării la data apariției oricărui dintre evenimentele următoare: prima recidivă documentată a bolii, un nou NSCLC primar sau decesul de orice cauză, oricare dintre aceste evenimente a survenit primul. Obiectivul de eficacitate principal a fost evaluarea SFB la nivelul populației cu boală în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe suprafața a $\geq 1\%$ din CT. Principalele obiective de eficacitate secundare au fost evaluarea SFB la pacienții cu boală în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT și supraviețuirea generală (SG) în rândul populației ITT.

La momentul efectuării analizei intermediare a SFB, studiul a întrunit criteriul de eficacitate principal. Perioada mediană de monitorizare a fost de aproximativ 32 de luni. În cadrul analizei pentru pacienții cu boală în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT (n=209), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK s-a observat o îmbunătățire relevantă clinic a SFB în brațul de tratament cu atezolizumab comparativ cu brațul tratat cu TSO (Tabelul 2). Datele privind SG nu erau mature la momentul efectuării analizei intermediare a SFB, fiind raportate în total, aproximativ 16,3% decese, la nivelul populației cu boală în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK. O analiză exploratorie a rezultatelor privind SG la această populație de pacienți a sugerat o tendință în favoarea atezolizumab comparativ cu TSO, cu un raport de risc (RR) stratificat de 0,39 (Î 95%: 0,18, 0,82).

Principalele rezultate ale studiului IMpower010

1. Eficacitatea demonstrată față de populația de pacienți cu boala în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe = 50% din CT, fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK.

Figura 2 - Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără boală la populația cu tumori în stadiile II-IIIa ce exprimă PD-L1 pe ≥ 50% din CT (IMpower010) fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK



Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la populația de pacienți cu boală în stadiile II-IIIa și expresie PD-L1 pe ≥ 50% din CT (IMpower010), fără mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK

Tabelul 2 – Evaluarea eficacității; SFB = supraviețuirea fără boală; ÎI = interval de încredere; NE = nu se poate estima

Criteriu de evaluare a eficacității	Brațul A (atezolizumab)	Brațul B (Tratamentul de susținere optim)
SFB evaluată de investigator	n=106	n=103
Nr. de evenimente (%)	24 (22,6%)	45 (43,7%)
Durata mediană a SFB (luni)	NE	37,3
ÎI 95%	NE, NE	30,1, NE
Raport de risc stratificat (ÎI 95%)	0,49 (0,29, 0,81)	
Rata SFB la 3 ani (%)	75,1	50,4

Obiectivul primar al studiului a fost îndeplinit demonstrând o statistică semnificativă și o îmbunătățire clinică semnificativă a SFB pentru brațul cu atezolizumab, comparativ cu brațul TSO pentru populația de pacienți PD-L1 SP263 ≥ 1% TC Stadiul II-IIIa și o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFB pentru brațul de atezolizumab față de brațul TSO în ceea ce privește populația NSCLC în stadiul II-IIIa. Rezultatele SFB în populația ITT au arătat o tendință în favoarea atezolizumab în detrimentul TSO.

Obiectivul secundar al SFB pentru populația PD-L1 SP263 ≥ 50% TC Stadiul II-IIIa a prezentat o îmbunătățire semnificativă clinic cu atezolizumab față de BSC (HR nestratificat = 0,43; IC 95%: 0,27, 0,68).



Ratele DFS la 3 ani au fost mai mari în brațul cu atezolizumab comparativ cu brațul TSO atât în PD-L1 SP263 $\geq 1\%$ TC Stadiul II-IIIa (60,0% față de 48,2%), cât și în populațiile cu stadiul II-IIIa (55,7% vs. 49,4%). O analiză exploratorie a OS a sugerat o tendință în favoarea atezolizumab peste TSO pentru populația PD-L1 SP263 $\geq 1\%$ TC Stadiul II-IIIa (stratificat HR=0,77; 95% CI: 0,51, 1,17).

Beneficiul tratamentului cu atezolizumab asupra DFS a fost observat pentru majoritatea subgrupurilor relevante clinic din PD-L1 SP263 $\geq 1\%$, TC Stadiul II-IIIa și populațiile din stadiul II-IIIa.

2. *Sumarul profilului de siguranță al atezolizumabului ca tratament adjuvant la pacienții cu NSCLC incluși în studiul IMpower010 a fost în general concordant cu profilul de siguranță general al utilizării în monoterapie al atezolizumabului la pacienții cu forme de NSCLC în stadii avansate.*

- Incidența reacțiilor adverse mediate imun la administrarea de atezolizumab adjuvantă în studiul IMpower010 a fost de 51,7% comparativ cu 38,4% la populația cumulată a pacienților tratați în monoterapie pentru cancer avansat. Nu au fost identificate reacții adverse noi mediate imun în tratamentul adjuvant.

- Efectele adverse (EA) au fost mai frecvente în toate categoriile în brațul cu atezolizumab comparativ cu brațul TSO.

- Incidența reacțiilor adverse de gradul 5 a fost de 1,6% (8 pacienți) în brațul cu atezolizumab și de 0,6% (3 pacienți) în brațul TSO. Aceste evenimente au fost distribuite în mai multe SOC (standard of care). Dintre evenimentele din brațul cu atezolizumab, 4 au fost considerate de investigator ca fiind legate de tratament.

- Cele mai frecvente EA au fost anomalii hepatice de laborator, erupția cutanată și hipotiroidismul. Majoritatea EA au fost de gradul 1-2 de severitate și, în general, au fost gestionabile prin suspendarea atezolizumabului și/sau tratamentul adecvat.

- Aceste rezultate consolidează beneficiul semnificativ de supraviețuire fără boală obținut cu atezolizumab adjuvant la această populație, observat într-o analiză intermediară a studiului. Analiza anterioară a arătat un beneficiu semnificativ de supraviețuire fără boală cu atezolizumab adjuvant față de cea mai bună îngrijire de susținere după terapie adjuvantă pe bază de platină la pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 $\geq 1\%$ (ameliorare de 34%), precum și la toți pacienții repartizați aleatoriu cu boală în stadiul II până la IIIa (ameliorare de 21%). O analiză descriptivă post-hoc a IMpower010 a arătat că timpul median până la recidivă a fost de 17,6 luni cu atezolizumab față de 10,9 luni cu BSC, sugerând că imunoterapia a întârziat timpul de recidivă.

3.2. DOVADA COMPENSARII ÎN ȚARILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI ATEZOLIZUMAB, indicat „în monoterapie este indicat ca tratament adjuvant după rezecție completă și chimioterapie cu săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și



care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR”, este compensat în 4 țări din UE și Marea Britanie: Belgia, Cipru, Germania și Grecia.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ATEZOLIZUMAB, indicat „ în monoterapie, ca tratament adjuvant după rezecție completă și chimioterapie cu săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu un risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din celulele tumorale (CT) și care nu au NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR”, întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI ATEZOLIZUMAB cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 3.

Bibliografie:

1. RCP https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220607155886/anx_155886_ro.pdf, accesat Mai 2023
2. Raport EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecentriq-epar-medicine-overview_ro.pdf. accesat Mai 2023
3. American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates. Last Revised: January 29, 2021. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
4. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-39
5. D.Planchard et al, Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer (Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee)
6. D.Planchard, S.Popat et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018
7. DE Marinis, et al. ASCO 2020 Abs e21623, Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl 9594-9594, 20 May 2020
8. Felip E, Vallieres E, Zhou C, et al: IMpower010: Sites of relapse and subsequent therapy from a phase 3 study of atezolizumab vs best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa NSCLC. ESMO Congress 2021. Abstract LBA9. Presented September 20, 2021.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 ; 378:2078-92.
10. Grapatsas K, Leivaditis V, Tsiolianni Z, et al. Epidemiology, risk factors, symptomatology, TNM classification of Non-Small Cell Lung Cancer. An overview while waiting the 8th TNM classification. Oncomedicine 2017; 2:14-23.
11. Grigg C and Rizvi NA. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction? J Immunother Cancer 2016; 4:48.
12. Herbst, et al. WCLC 2020 (Abs FP13.03).
13. Hirsh V. Is the evaluation of quality of life in NSCLC trials important? Are the results to be trusted? Front Oncol 2014; 4:133-4.
14. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, mai 2023.
15. <https://emedicine.medscape.com/article/279960-treatment>
16. <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/oncology/WCLC-2020/wclc-2020-poster-herbst-impower110-updated-os-analysis-.html>
17. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/keynote-024-5-year-os-update-first-line-11-pembrolizumab-pembro-vs-platinum-based-chemotherapy-chemo-in-patients-pts-with-metastatic-nsclc>
18. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>



19. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
20. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>
21. https://www.google.com/search?q=globocan+romania+NSCLC+2020&rlz=1C1GCEA_enCH852CH852&oq=globocan+romania+NSCLC+2020&aqs=chrome..69i57j0i333i2j69i64i3.7957j0j1&sourceid=chrome&ie=UTF-8, accesat Mai 2023
22. https://www.nccn.org/guidelines/category_1
23. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
24. International Agency for Research on Cancer. Lung. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed mai 8, 2023
25. Iyer S, Roughley A, Rider A, et al. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Support Care Cancer 2014;22 (1):181-7
26. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. Lung Cancer 2013;81 (2):288-93.
27. Jassem, et al. ASCO 2020 (Abs e21623), Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl
28. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2018 Mar; 142(3):321-346
29. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomized, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019a; 393:1819-30.
30. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc. 2008 May; 83(5):584-94.
31. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, *Publicat în M.Of. Nr. 1.222 bis/20.12.2022*
32. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, *Publicată în M.Of. Nr. 1.267/29.12.2022*
33. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, *Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020*
34. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, *Publicat în M.Of. Nr. 1.248/15.03.2023*

Report finalizat în data : 09 .05.2023

Coordonator

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu