**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

# RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

## DCI: ATEZOLIZUMAB

**INDICAŢIE:** ***în asociere cu bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil (HCC) cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic***

| | |
|---|---|
| **Data depunerii dosarului** | **03.09.2021** |
| **Număr dosar** | **15261** |

## PUNCTAJ: 0

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atezolizumab

1.2. DC: Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC32

1.4. Data eliberării APP: 21 septembrie 2017

1.5. Deținătorul APP : Roche Registration GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

| | |
|---|---|
| Forma farmaceutică | concentrat pentru soluţie perfuzabilă |
| Concentraţia | **1200 mg/20 ml** |
| Calea de administrare | **intravenoasă** |
| Mărimea ambalajului | **Cutie x 1 flacon din sticlă de tip I conținând 20 ml soluție perfuzabilă** |

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020 actualizat:

| **Mărimea ambalajului** | **Cutie x 1 flacon din sticlă de tip I conținând 20 ml soluție perfuzabilă** |
|---|---|
| **Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)** | 19.586,85 |
| **Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)** | 979,34 |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tecentriq:

***Indicaţia terapeutică*** :

Carcinom hepatocelular

Tecentriq, în asociere cu bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil (HCC) cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

***Doza recomandată și schema de administrare pentru tratamentul asociat***

- 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau
- *1200 mg la interval de 3 săptămâni*, sau
- 1680 mg la interval de 4 săptămâni.

Tecentriq trebuie administrat înainte de bevacizumab atunci când se administrează în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de *15 mg/kg greutate corporală (gc) la interval de 3 săptămâni*.

*Doze întârziate sau omise*

Dacă o doză de Tecentriq planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menţine intervalul adecvat între doze.

*Modificările dozei pe durata tratamentului*

Nu se recomandă reduceri ale dozei de Tecentriq.

***Mod de administrare:***

Tecentriq este destinat administrării intravenoase. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza iniţială de Tecentriq trebuie administrată pe durata a 60 de minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 de minute.

***Durata tratamentului :*** până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

***Grupe speciale de pacienţi***

*Copii şi adolescenţi*

*Siguranţa şi eficacitatea Tecentriq la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.*

*Pacienţi vârstnici*

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

*Insuficienţă renală*

*Pe baza unei analize de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.*

*Insuficienţă hepatică*

*Pe baza unei analize de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tecentriq nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.*

*Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2*

*Pacienţii cu status de performanţă ECOG ≥ 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţia de NSCLC, TNBC, ES-SCLC, din studiile cu indicaţie de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC.*

*Utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab în carcinomul hepatocelular*

Datele de la pacienții cu HCC cu boală hepatică de tip Child-Pugh B cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab sunt foarte limitate și în prezent nu există date disponibile la pacienții cu HCC cu boală hepatică de tip Child-Pugh C.

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu carcinom hepatocelular (HCC) cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab. La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului bevacizumab.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

## 2. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat pentru evaluare utilizarea criteriilor prevăzute în **tabelul 7** din OMS nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020. Conform legislației, Tabelul nr. 7 cuprinde criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii **pentru care DCI este singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă.**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizată, cu ultima completare din data de 17.05.2021, în cadrul Sublistei C *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,* la Secţiunea C2 *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc,,* în cadrul programului *P3 Programul naţional de oncologie,* la pozitia 45 este listat DCI Sorafenibum. Medicamentul prezintă adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi care pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

Protocolul de prescriere al DCI este publicat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021. Acestea sunt redate în cele ce urmează:

***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM***

***A. Carcinomul hepatocelular***

***I. Indicaţii***

*a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:*

*- **două investigaţii imagistice** (CT multi-detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau***

*- **o investigaţie imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori ≥ 1 cm **sau***

*- **examen histopatologic (HP)***

*b) carcinom hepatocelular în absenţa hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin*

*- **examen histopatologic (HP)***

***II. Criterii de includere***

*- CHC*

***- nerezecabil, local avansat/metastatic*** *sau*
*- cu contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a co-morbidităţilor asociate sau*
*- pacient cu CHC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală sau,*
*- CHC care a progresat după intervenţii ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale*
*- vârsta > 18 ani*
*- indice de performanţă ECOG 0 - 2*
*- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:*
*a) neutrofile > 1.000/mm$^3$, trombocite > 50.000/mm$^3$*
*b) bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN*

***III. Criterii de excludere***
*- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*
*- insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)*
*- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)*
*- hipertensiune arterială necontrolată*
*- sarcină/alăptare*

***IV. Posologie***
*- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).*

***V. Monitorizare***
*- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului*
*- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.*

***VI. Criterii de întrerupere***
***a) definitivă***
*- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic*
*- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică*
*- perforaţie gastro-intestinală*
*- sarcina/alăptarea*
*- decesul pacientului*
*- decizia pacientului*
*- decizia medicului prescriptor*

***b) temporară***
*- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):*
*• toxicitatea cutanată grad 3 - 4*
*• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă*
*• evenimentele hemoragice severe*
*• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic*
*• intervenţii chirurgicale majore*

***VII. Prescriptori:*** *medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi*

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

## 5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE ȘI ALTE DATE

***- prezentate cu titlu informativ -***

### *2.1. HAS Franța*

Comitetul de Transparență, prin avizul publicat la data de 3 februarie 2021, a concluzionat următoarele:

- Opinie favorabilă rambursării în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) avansat sau nerezecabil, care nu au primit anterior terapie sistemică, numai în cazul pacienților cu funcție hepatică păstrată (Child-Pugh A), cu scor ECOG de 0 sau 1, care nu sunt eligibili pentru terapii locoregionale sau în cazul eșecului uneia dintre aceste terapii, beneficiul clinic considerat fiind unul ***important***;
- Opinie nefavorabilă rambursării în alte situații (beneficiu clinic **insuficient**).

Decizia HAS s-a bazat pe următoarele considerente:

- demonstrarea superiorității TECENTRIQ (atezolizumab), în asociere cu bevacizumab, față de sorafenib în ceea ce privește supraviețuirea globală (HR = 0,58 [95% CI: 0,42-0,79] după o urmărire mediană de 8,6 luni) și o estimare a câștigului absolut neestimabil (mediana nu a fost atinsă în grupul cu atezolizumab + bevacizumab)), într-un studiu de fază III, randomizat, deschis și,
- un profil de siguranță similar cu cel al sorafenibului (deși fiecare medicament are propriile sale caracteristici)

și în ciuda:

- incertitudinilor cu privire la transferabilitatea rezultatelor studiului pivot către pacienții europeni (studiul a cuprins în mare parte pacienți din Asia, a căror defalcare a etiologiilor hepatocarcinomului nu corespunde epidemiologiei europene),
- lipsa unui impact demonstrat asupra calității vieții,

Comitetul consideră că TECENTRIQ (atezolizumab) în combinație cu bevacizumab oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului clinic (ASMR III) în comparație cu sorafenib, în tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil, care nu au primit niciun tratament sistemic anterior, cu funcție hepatică păstrată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG de 0 sau 1 și care nu sunt eligibili pentru tratamente locoregionale sau în cazul eșecului unuia dintre aceste tratamente.

### *2.2.1. NICE*

Recomandările ghidului de evaluare Atezolizumab publicat la data de 16 decembrie 2020 sunt următoarele:

Atezolizumab plus bevacizumab **este recomandat ca o opțiune de tratament** pentru carcinom hepatocelular (HCC) avansat sau nerezecabil la adulții care nu au avut anterior tratament sistemic, numai dacă:

• au insuficiență hepatică Child-Pugh de grad A și un ECOG de 0 sau 1 și

• firma asigură tratamentul conform acordului comercial.

Această recomandare nu are scopul de a afecta tratamentul cu atezolizumab plus bevacizumab care a fost început în cadrul NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Persoanele care urmează tratamentul în afara acestei recomandări pot continua tratamentul fără modificarea modalităților de finanțare existente pentru aceștia înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS iau în considerare oprirea tratamentului.

Comitetul a luat aceste decizii pe baza următoarelor considerente:

- Tratamentul standard pentru HCC avansat sau nerezecabil este fie cu sorafenib, fie cu lenvatinib pentru persoanele care nu au avut anterior tratament sistemic. Atezolizumab plus bevacizumab este o potențială variantă nouă de tratament;
- Dovezile din studiile clinice arată că persoanele cu insuficiență hepatică Child-Pugh de grad A și un ECOG de 0 sau 1 care au primit tratament cu atezolizumab plus bevacizumab au supraviețuit mai mult, iar boala a progresat mai lent comparativ cu persoanele cu tratament cu sorafenib. Rezultatele unei comparații indirecte sugerează că atezolizumab plus bevacizumab este mai eficient decât lenvatinib. Totuși acest lucru este incert întrucât nu există dovezi directe de comparație;
- În ciuda incertitudinii rezultatelor comparației indirecte, cele mai probabile estimări ale eficienței costurilor pentru atezolizumab plus bevacizumab în comparație cu sorafenib și cu lenvatinib sunt în limitele considerentelor NICE de utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, tratamentul atezolizumab plus bevacizumab este recomandat.

### *2.2.2. SMC*

Tratamentul cu Atezolizumab (Tecentriq) **este acceptat** pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland.

Indicația în studiu: în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) avansat sau nerezecabil, care nu au primit anterior terapie sistemică.

Într-un studiu de fază III la pacienții cu HCC avansat sau nerezecabil care nu au primit anterior tratament sistemic, atezolizumab plus bevacizumab a fost asociat cu o supraviețuire globală și o supravieţuire fără progresia bolii mai mari, comparativ cu un inhibitor de multikinază.

Această recomandare se aplică numai în contextul acordurilor aprobate de NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) referitoare la rezultatele cost-eficiență pe care s-a bazat decizia.

### *2.3. IQWIG/G-BA*

Pe baza concluziilor raportului de evaluare IQWIG publicat la data de 29.04.2021, G-BA a emis decizia din data de 20 mai 2021, cu următoarele concluzii referitoare la eficacitatea atezolizumab pentru indicația de la punctul 1.9:

a) Pacienți adulți cu HCC avansat cu Child-Pugh A sau fără ciroză hepatică, fără terapie sistemică prealabilă

Beneficiul adăugat al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată pentru atezolizumab în asociere cu bevacizumab:

- sorafenib sau lenvatinib

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al atezolizumab în asociere cu bevacizumab față de sorafenib:

indicația unui ***beneficiu suplimentar considerabil*.**

b) Pacienți adulți cu HCC avansat cu Child-Pugh B fără terapie sistemică prealabilă

Terapia de comparație adecvată (ACT) pentru atezolizumab în asociere cu bevacizumab:

- cea mai bună îngrijire de susținere

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al atezolizumab în combinație cu bevacizumab față de ACT: un beneficiu suplimentar nu a fost dovedit.

## 3. Statutul de compensare în statele membre ale UE şi Marea Britanie

Solicitantul a depus la dosar declarația pe propria răspundere privind compensarea DCI Atezolizumab pentru indicația de la punctul 1.9, în **9** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Slovenia și Suedia.

## 4. Studiul clinic IMbrave150 de evaluare a eficacităţii Atezolizumab

**Atezolizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G1 (IgG1) modificat la nivelul regiunii Fc, care se leagă direct de PD-L1 şi creează o blocadă dublă a receptorilor PD-1 şi B7.1, contracarând astfel inhibarea mediată pe calea PD-L1/PD-1 a răspunsului imunitar şi reactivând răspunsul imun antitumoral, fără a induce citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi. Atezolizumab nu influenţează interacţiunea PD-L2/PD-1, permiţând semnalelor inhibitorii mediate pe calea PD-L2/PD-1 să persiste.

Ligandul 1 cu rol în controlul morţii celulare programate (PD-L1) poate fi exprimat pe suprafaţa celulelor tumorale şi/sau celulelor imune care infiltrează tumora şi poate contribui la inhibarea răspunsului imunitar antitumoral în micromediul tumoral. Legarea PD-L1 de receptorii PD-1 şi B7.1 prezenţi pe suprafaţa limfocitelor T şi celulelor prezentatoare de antigen suprimă activitatea citotoxică a limfocitelor T, proliferarea limfocitelor T şi producţia de citokine.

Un studiu clinic de fază III, randomizat, multicentric, internațional, deschis, **IMbrave150**, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea şi siguranţa atezolizumab în asociere cu bevacizumab, la pacienții cu HCC local avansat sau metastazat și/sau nerezecabil, care nu au primit tratament sistemic anterior. Un număr total de 501 pacienți au fost randomizați (2:1) în 2 grupuri paralele, pentru a primi fie atezolizumab (1200 mg) și 15 mg/kg gc bevacizumab la fiecare 3 săptămâni administrat în soluție perfuzabilă intravenoasă sau sorafenib 400 mg administrat oral de două ori pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică, invazia macrovasculară și/sau

răspândirea extrahepatică, α-fetoproteina inițială (AFP) și situația performanței ECOG. Pacienții din ambele brațe au primit tratament până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienții pot întrerupe tratamentul fie cu atezolizumab, fie cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Au fost înrolați în cadrul studiului adulți a căror boală nu se încadra în faza incipientă sau a progresat după terapii chirurgicale și/sau locoregionale, era de tip Child-Pugh A, ECOG 0/1 și care nu au primit tratament sistemic anterior. Sângerarea (inclusiv evenimentele fatale) este o reacție adversă cunoscută în cazul administrării tratamentului cu bevacizumab, iar sângerarea gastro-intestinală superioară reprezintă o complicație frecventă, care pune viața în pericol pacienților cu HCC. Astfel, pacienților li s-a solicitat să fie evaluați în ceea ce privește prezența varicelor în decurs de 6 luni înainte de tratament și au fost excluși dacă prezentau sângerare variceală în decurs de 6 luni înainte de tratament, varice netratate sau tratate incomplet, cu sângerare sau cu risc ridicat de sângerare. Pentru pacienții cu hepatită B activă, s-a administrat obligatoriu ADN VHB <500 UI/mL în decurs de 28 de zile înainte de inițierea tratamentului de studiu și un tratament anti-VHB standard cu cel puțin 14 zile înainte de începerea studiului și pe durata studiului.

Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă au prezentat ascită moderată sau severă; antecedente de encefalopatie hepatică; HCC fibrolamelar cunoscut; HCC sarcomatoid, colangiocarcinom mixt și HCC; co-infecție activă a VHB și VHC; istoric de boală autoimună; administrarea unui vaccin viu atenuat în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare; administrarea de agenți imunostimulatori sistemici în decurs de 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare sistemice în decurs de 2 săptămâni înainte de randomizare; metastaze cerebrale netratate sau dependente de corticosteroizi. Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 54 de săptămâni după ciclul 1, ziua 1, apoi la fiecare 9 săptămâni după aceea.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval: 26 până la 88 de ani) și 83% dintre pacienţi au fost bărbați. Majoritatea pacienților erau asiatici (57%) și albi (35%). 40% provin din Asia (cu excepția Japoniei), în timp ce 60% provin din restul lumii. Aproximativ 75% dintre pacienți au prezentat invazie macrovasculară și/sau răspândire extrahepatică și 37% au avut o AFP inițială ≥ 400 ng/ml. Scorul de performanţă ECOG la momentul iniţial a fost 0 (62%) sau 1 (38%). Principalii factori de risc pentru dezvoltarea HCC au fost infecția cu virusul hepatitei B la 48% dintre pacienți, infecția cu virusul hepatitei C la 22% dintre pacienți și boala non-virală la 31% dintre pacienți. HCC a fost clasificat, conform sistemului de stadializare *Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC* ca stadiu C la 82% dintre pacienți, stadiul B la 16% dintre pacienți și stadiul A la 3% dintre pacienți.

*Obiectivele principale* ale studiului au fost:

- Supraviețuirea globală (SG)

- Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de un comitet de evaluare independent, folosind criteriile RECIST 1.1 la pacienții cu HCC local avansat sau metastatic, care nu au primit anterior terapie sistemică.

*Obiectivele secundare* ierarhice (prioritizate) au fost:

1. Rata de răspuns obiectiv (ORR) evaluată de comitetul independent de revizuire conform criteriilor RECIST 1.1 și definită de proporția de pacienți care au obținut un răspuns complet (CR) sau parțial (PR).

2. Rata de răspuns obiectiv (ORR) evaluată de comitetul independent de revizuire conform criteriilor mRECIST și definită de proporția de pacienți care au obținut un răspuns complet (CR) sau parțial (PR).

Toate celelalte rezultate secundare au fost considerate exploratorii.

*Obiectivele primare: supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluate de comitetul independent de revizuire*

La prima *analiză intermediară (29.08.2019)*, urmărirea mediană a pacienților a fost de 8,6 luni: 8,1 luni în grupul cu sorafenib și 8,9 luni în grupul cu atezolizumab + bevacizumab. Un total de 161 de decese (32%) au fost înregistrate în timpul urmăririi: 65 în grupul cu sorafenib (39%) și 96 în grupul cu atezolizumab + bevacizumab (29%).

Supraviețuirea globală mediană a fost de 13,2 luni [IC 95%: 10,4-NE] în grupul cu sorafenib și nu a fost atinsă în grupul cu atezolizumab + bevacizumab, HR = 0,58 [IC 95%: 0, 42-0,79], p = 0,0006 ( sub pragul predefinit).

*Analiză actualizată (31.08.2020)*: pe parcursul acestei analize, considerată descriptivă, urmărirea mediană a pacienților a fost de 15,6 luni: 10,4 luni în grupul sorafenib și 17,6 luni în grupul atezolizumab + bevacizumab.

Un total de 280 de decese (56%) au fost înregistrate în timpul urmăririi: 100 în grupul cu sorafenib (61%) și 180 în grupul cu atezolizumab + bevacizumab (54%).

Supraviețuirea globală mediană a fost de 13,4 luni [IC 95%: 11,4-16,9] în grupul cu sorafenib și de 19,2 luni [IC 95%: 17,0-23,7] în grupul cu atezolizumab + bevacizumab, adică o estimare a câștigului absolut de 5,8 luni în favoarea grupului cu atezolizumab + bevacizumab HR = 0,66 [95% CI: 0,52-0,85].

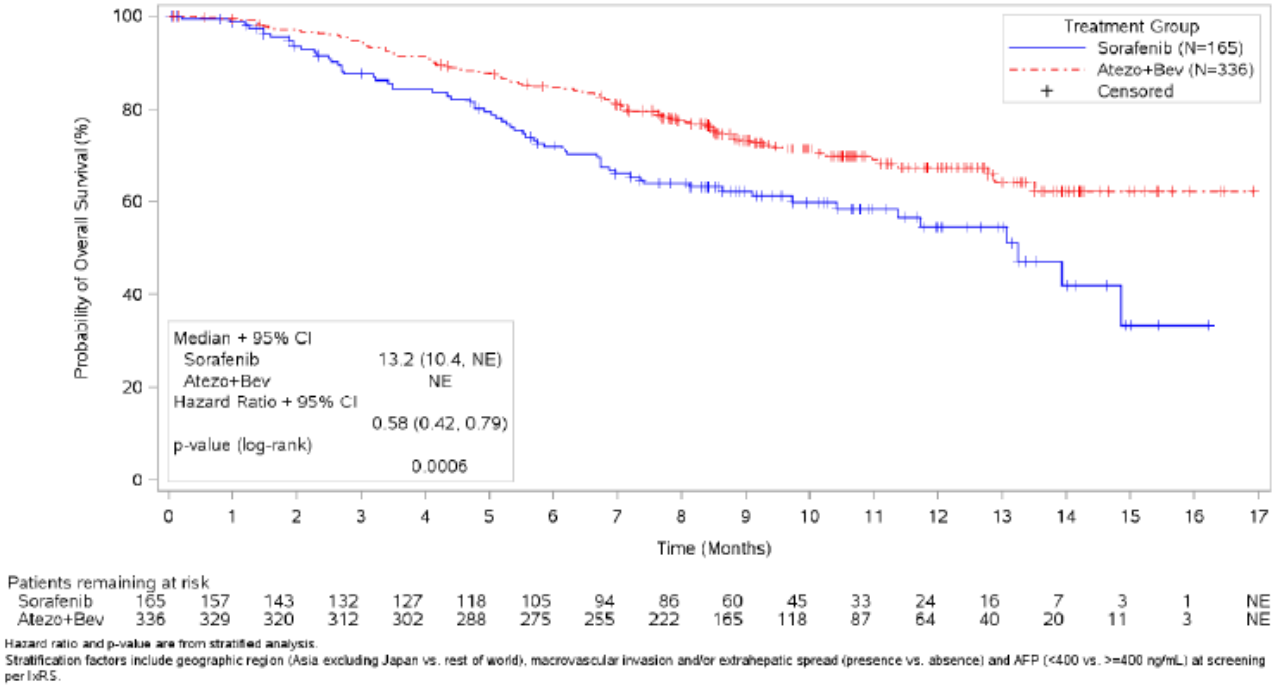


**Figura 1. Curba Kaplan – Meier a SG la data analizei intermediare (29.08.2019)**

Supraviețuirea globală la 6 luni a fost estimată la 72% [95% CI: 65-80] în grupul sorafenib și la 85% [81-89] în grupul atezolizumab + bevacizumab.

Supraviețuirea globală la 12 luni a fost estimată la 56% [95% CI: 48-64] în grupul sorafenib și 67% [62-72] în grupul atezolizumab + bevacizumab.

Supraviețuirea globală la 18 luni a fost estimată la 40% [95% CI: 32-48] în grupul sorafenib și 52% [47-57] în grupul atezolizumab + bevacizumab.

Supraviețuirea globală la 24 de luni a fost estimată la 31% [95% CI: 23-39] în grupul cu sorafenib și 43% [37-49] în grupul cu atezolizumab + bevacizumab.

*Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de comitetul independent de revizuire, conform criteriilor RECIST 1.1*

*Analiza primară (29.08.2019)* - în timpul urmăririi au fost înregistraţi 306 pacienţi cu progresia bolii (61%): 109 în grupul cu sorafenib (66%) și 197 în grupul cu atezolizumab + bevacizumab ( 59%).

Mediana SFP, evaluată de comitetul independent de evaluare, a fost de 4,3 luni [95% CI: 4,0-5,6] în grupul sorafenib și de 6,8 luni [95% CI: 5,8-8,3] în grupul atezolizumab + bevacizumab, adică o estimare a unui câștig absolut de 2,5 luni în favoarea grupului atezolizumab + bevacizumab, HR = 0,59 [95% CI: 0,47-0,76], p <0,0001 (mai puțin decât pragul predefinit).

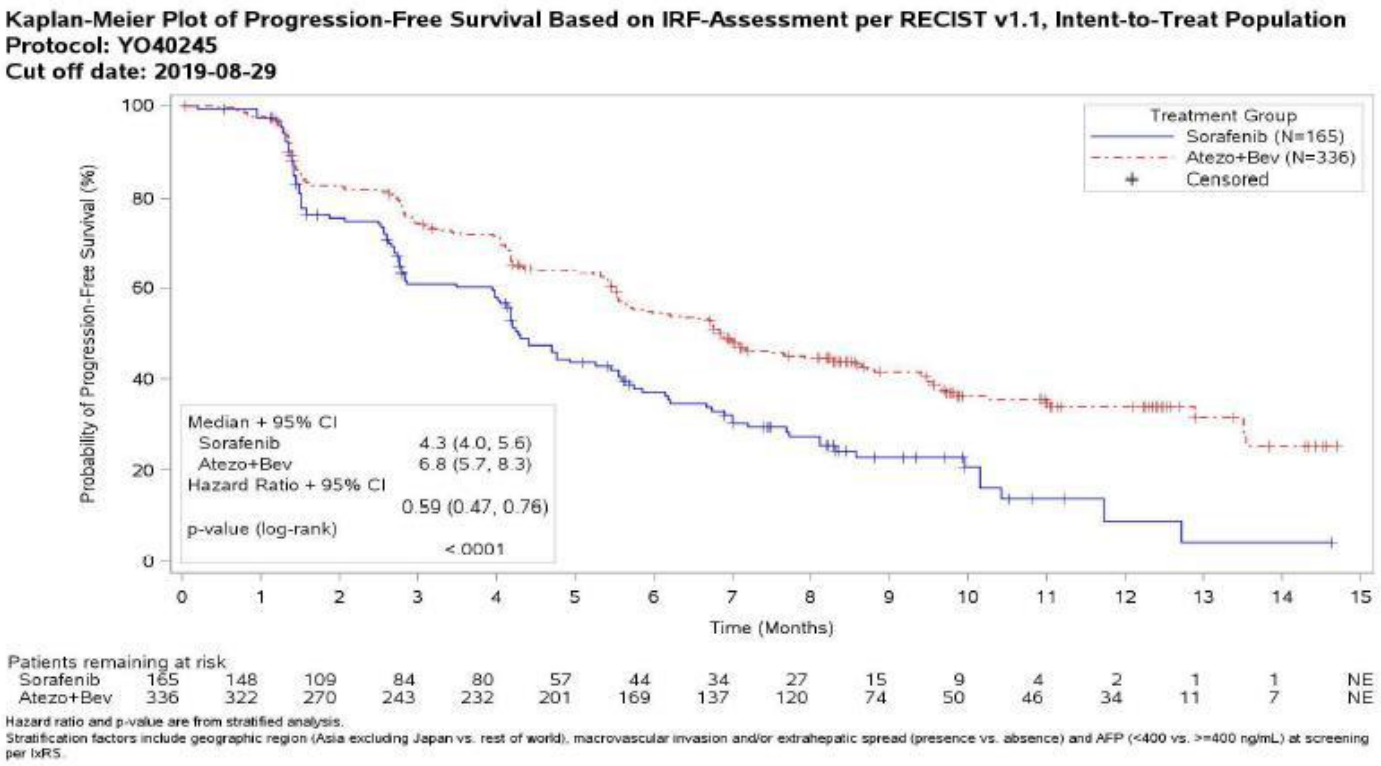


**Figura 2. Curba Kaplan-Meier a SFP pe baza evaluării IRF – criteriile RECIST v1.1, populaţia ITT**

*Analiză actualizată (31.08.2020)* - la momentul analizei actualizate (31.08.2020), au fost înregistraţi 387 de pacienţi cu progresia bolii (77%) în timpul urmăririi: 130 în grupul cu sorafenib (79%) și 257 în grupul cu atezolizumab + bevacizumab (77%).

Mediana SFP, evaluată de comitetul independent de revizuire, a fost de 4,3 luni [95% CI: 4,0-5,6] în grupul sorafenib și de 6,9 luni [95% CI: 5,8 -8,6] în grupul atezolizumab + bevacizumab, adică o estimare a câștigului absolut de 2,6 luni în favoarea grupului atezolizumab + bevacizumab, HR = 0,65 [95% CI: 0,53-0,81].

SFP, evaluată de comitetul independent de evaluare, la 6 luni a fost estimată la 38% [95% CI: 30-46] în grupul sorafenib și la 55% [49-60] în grupul atezolizumab + bevacizumab.

SFP, evaluată de comitetul independent de revizuire, la 12 luni a fost estimată la 21% [95% CI: 14-27] în grupul sorafenib și la 35% [30-41] în grupul atezolizumab + bevacizumab.

SFP, evaluată de comitetul independent de revizuire, la 18 luni a fost estimată la 12% [95% CI: 6-18] în grupul sorafenib și la 24% [19-29] în grupul atezolizumab + bevacizumab.

SFP, evaluată de comitetul independent de evaluare, la 24 de luni a fost estimată la 4% [95% CI: 0-8] în grupul sorafenib și la 14% [95% CI: 9-19] în grupul atezolizumab + bevacizumab.

*Obiectivul secundar: ORR, evaluat de comitetul independent de evaluare, conform criteriilor RECIST 1.1.*

Populația analizată a constat din 485 de pacienți (97% din populația ITT): 159 de pacienți din grupul de sorafenib (96%) și 326 de pacienți din grupul de atezolizumab + bevacizumab (97%).

*Analiza principală (29.08.2019):* Rata de răspuns a fost mai mare în grupul cu atezolizumab + bevacizumab (27% [95% CI: 23-32]) decât în grupul cu sorafenib (12% [95% CI: 7-18]), p <0,0001 ( Cochran-Mantel -testul Haenszel).

*Analiză actualizată (31.08.2020):* Rata de răspuns a fost mai mare în grupul cu atezolizumab + bevacizumab (30% [95% CI: 25-35]) decât în grupul cu sorafenib (11% [95% CI: 7-17]).

*Obiectivul secundar: ORR, evaluat de comitetul independent de evaluare, conform criteriilor mRECIST.*

Populația analizată a constat din 483 de pacienți (96% din populația ITT): 158 de pacienți din grupul de sorafenib (96%) și 325 de pacienți din grupul de atezolizumab + bevacizumab (97%).

*Analiza principală (29.08.2019):* Rata de răspuns a fost mai mare în grupul cu atezolizumab + bevacizumab (33% [95% CI: 28-39]) decât în grupul cu sorafenib (13% [95% CI: 8-20]), p <0,0001 (Cochran-Mantel -testul Haenszel).

*Analiză actualizată (31.08.2020):* Rata de răspuns a fost mai mare în grupul cu atezolizumab + bevacizumab (35% [95% CI: 30-41]) decât în grupul cu sorafenib (14% [95% CI: 9-20]).

*Efectele adverse*

Datele de toleranță prezentate sunt cele raportate în cadrul primei analize intermediare, considerată ca analiză principală, la data de 29.08.2019. Populația la care au fost studiate efectele adverse a inclus 485 de pacienți: 156 în grupul sorafenib și 329 în grupul atezolizumab + bevacizumab. Timpii medii de expunere au fost:

- În grupul sorafenib: 2,8 luni (min: 0, max: 16)
- În grupul atezolizumab + bevacizumab: 7,4 luni (0-16) pentru atezolizumab și 6,9 luni (0-16) pentru bevacizumab.

În timpul studiului, 67 de pacienți (14%) au raportat un eveniment advers (EA) care a condus la întreruperea definitivă a unuia dintre tratamente: 16 pacienți (10%) din grupul cu sorafenib și 51 pacienți (16%) din grupul cu atezolizumab + bevacizumab. În grupul cu atezolizumab + bevacizumab, 23 de pacienți (7%) au întrerupt ambele tratamente. Aproape toți pacienții au avut cel puțin un EA: 99% în grupul sorafenib și 98% în grupul atezolizumab + bevacizumab.

***Concluzii***

Luând în considerare:

- datele disponibile, din studiul randomizat de fază III, deschis, care a demonstrat superioritatea asocierii atezolizumab + bevacizumab, comparativ cu sorafenib, în ceea ce privește:

- supraviețuirea globală (obiectivul final co-primar): mediana neatinsă față de 13,2 luni (HR = 0,58 [IC 95%: 0,42-0,79]), cu un câștig absolut ***neestimabil***;
- supraviețuirea fără progresia bolii (obiectiv co-primar de eficacitate): mediana de 6,8 luni față de 4,3 luni (HR = 0,59 [95% CI: 0,47-0,76]), cu o estimare a câștigului de ***2,5 luni***;
- rata de răspuns obiectiv conform criteriilor RECIST (obiectiv secundar ierarhic): 27% versus 12%;
- rata de răspuns obiectiv conform criteriilor mRECIST (obiectiv secundar ierarhic): 33% versus 13%;

- rezultatele similare obținute în timpul analizei descriptive efectuate cu 12 luni de urmărire suplimentară:
  - supraviețuirea globală (obiectivul final co-primar): mediană de 19,2 luni față de 13,4 luni (HR = 0,66 [95% CI: 0,52-0,85]), cu o estimare a câștigului absolut de ***5,8 luni***;
  - supraviețuire fără progresie (obiectiv co-primar de eficacitate): mediană de 6,9 luni față de 4,3 luni (HR = 0,65 [95% CI: 0,53-0,81]), cu o estimare a câștigului de ***2,6 luni***;
- absenţa unei concluzii formale care să poată fi emisă din rezultatele exploratorii ale calităţii vieţii;
- profilul de toxicitate al combinaţiei atezolizumab + bevacizumab, marcat de:
  - frecvență mai mică a anumitor reacții adverse: sindrom mână-picior, diaree, alopecie, scăderea poftei de mâncare, febră și erupții cutanate (cunoscute a fi asociate cu sorafenib)
  - frecvență mai mică a evenimentelor adverse de interes (69% față de 82%)
  - frecvență mai mare a anumitor reacții adverse: reacții datorate perfuziei, hipo și hipertiroidism de origine imunologică
  - întreruperea definitivă a tratamentului, în urma unui EA mai sever (16% față de 10%)
- transposabilitatea incertă a rezultatelor la pacienții care nu au fost incluși în studiu și care au avut:
  - un scor ECOG> 1
  - sau afectarea funcției hepatice (Child-Pugh B sau C)
- lipsa comparaţiei cu tratamentul standard, pentru pacienţii eligibili pentru tratament locoregional (TACE).

Având în vedere datele de eficacitate și siguranță disponibile, este de aşteptat ca TECENTRIQ (atezolizumab) în combinație cu bevacizumab să aibă un impact suplimentar asupra mortalităţii şi morbidităţii, fără un impact demonstrat asupra calităţii vieţii, la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) avansat sau nerezecabil, care nu au primit tratament sistemic anterior, cu funcție hepatică păstrată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG de 0 sau 1 și care nu sunt eligibili pentru tratamente locoregionale sau au prezentat eșec la unul dintre aceste tratamente.

Nu este de aşteptat ca terapia tecentriq+bevacizumab să prezinte un beneficiu clinic în alte situaţii.

***Utilizarea ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale pentru analiza mărimii beneficiului clinic al studiului IMbrave150***

Pe baza datelor de eficacitate ale studiului clinic IMbrave150 am realizat o analiză a beneficiului clinic al terapiei utilizate, conform scalei ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, care folosește o abordare rațională, structurată și aplicabilă, pentru a obține o ierarhizare relativă a mărimii beneficiilor semnificative clinic ale tratamentelor antineoplazice (figurile 3 şi 4) (8).

**ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1**
**EVALUATION FORM 2A**
For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Name of study: | IMbrave150 | | | | |
| Study medicine: | ATEZOLIZUMAB | Indication: | HCC | | |
| First author: | | Year: | | Journal: | |
| Name of evaluator: | | | | | |

If median OS with the standard treatment is ≤12 months

| | | |
|---|---|---|
| GRADE 4 | HR ≤0.65 AND gain ≥3 months | ○ |
| | Increase in 2 year survival ≥10% | ○ |
| GRADE 3 | HR ≤0.65 AND gain ≥2.0-<3 months | ○ |
| GRADE 2 | HR ≤0.65 AND gain ≥1.5-<2.0 | ○ |
| | HR >0.65-0.70 AND gain ≥1.5 months | ✓ |
| GRADE 1 | HR >0.70 OR gain <1.5 months | ○ |

Mark with √ if relevant

| Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored) | 4 | 3 | 2 | 1 |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

**ESMO-MCBS**
ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

| | |
|---|---|
| Does secondary endpoint QoL show improvement? | ○ |
| Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?* | ✓ |

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea,diarrhoea, fatigue, etc.

Mark with √ if relevant

Adjustments

01. Upgrade 1 level if improved QoL and/or less grade 3-4 toxicities impacting daily well-being are shown

02. If there is a long term plateau in the survival curve, and OS advantage continues to be observed at 5 years, also score according to form 1 (treatments with curative potential) and present both scores i.e. A/4.

| Final adjusted magnitude of clinical benefit grade | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | ✓ | | |

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

OS, overall survival; QoL, quality of Life

**Figura 3. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – evaluarea mărimii beneficiului clinic pentru studiul IMbrave150, pentru obiectivul primar – supravieţuirea globală, SG**

Astfel, luând în considerare valorile supravieţuirii generale, SG şi ale supravieţuirii fără progresia bolii, SFP, ca obiective primare al studiului clinic IMbrave150, prin completarea scalei de evaluare forma 2A şi, respectiv a scalei de evaluare forma 2B, se obţine o mărime relativă de ***gradul 3*** (din valoarea maximă de 5) pentru beneficiul clinic al terapiei utilizate în cazul SG şi o mărime relativă de ***gradul 4*** (din valoarea maximă de 5) pentru beneficiul clinic al terapiei utilizate în cazul SFP.

## ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1
## EVALUATION FORM 2B

For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of PFS

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Name of study: | IMbrave150 | | | | |
| Study medicine: | ATEZOLIZUMAB | Indication: | HCC | | |
| First author: | | Year: | | Journal: | |
| Name of evaluator: | | | | | |

**If median PFS with standard treatment ≤6 months**

| | | |
|---|---|---|
| GRADE 3 | HR ≤0.65 AND gain ≥1.5 months | ✓ |
| GRADE 2 | HR ≤0.65 BUT gain <1.5 months | |
| GRADE 1 | HR >0.65 | |

Mark with √ if relevant

| Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored) | 3 | 2 | 1 |
|---|---|---|---|
| | | | |

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

## ESMO-MCBS

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

**Early stopping or crossover**

| | |
|---|---|
| Did the study have an early stopping rule based on interim analysis of survival? | |
| Was the randomization terminated early based on the detection of overall survival advantage at interim analysis? | |

If the answer to both is "yes", then see letter "E" in the adjustment section below — Mark with √ if relevant

**Toxicity assessment**

**Is the new treatment associated with a statistically significant incremental rate of:**

| | |
|---|---|
| «Toxic» death >2% | |
| Cardiovascular ischemia >2% | |
| Hospitalisation for «toxicity» >10% | |
| Excess rate of severe CHF >4% | |
| Grade 3 neurotoxicity >10% | |
| Severe other irreversible or long lasting toxicity >2% please specify: | |

(Incremental rate refers to the comparison versus standard therapy in the control arm) — Mark with √ if relevant

**Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment**

| | |
|---|---|
| Was QoL evaluated as secondary outcome? | |
| Does secondary endpoint QoL show improvement? | |
| Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?* | ✓ |

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc. — Mark with √ if relevant

## ESMO-MCBS

ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

**Adjustments**

A When OS as secondary endpoint shows improvement, it will prevail and the new scoring will be done according to form 2a.

B Downgrade 1 level if there is one or more of the above incremental toxicities associated with the new medicine.

C Downgrade 1 level if the medicine ONLY leads to improved PFS (mature data shows no OS advantage) and QoL assessment does not demonstrate improved QoL.

D Upgrade 1 level if improved QoL or if less grade 3-4 toxicities that bother patients are demonstrated.

E Upgrade 1 level if study had early crossover because of early stopping or crossover based on detection of survival advantage at interim analysis.

F Upgrade 1 level if there is a long-term plateau in the PFS curve, and there is >10% improvement in PFS at 1 year.

| Final, toxicity and QoL adjusted, magnitude of clinical benefit grade | 4 | 3 | 2 | 1 |
|---|---|---|---|---|
| | ✓ | | | |

Highest magnitude clinic benefit grade that can be achieved grade 4.

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; QoL, quality of life

**Figura 4. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – evaluarea mărimii beneficiului clinic pentru studiul IMbrave150, pentru obiectivul primar – supravieţuirea fără progresia bolii, SFP**

## 5. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere faptul că ***TECENTRIQ (atezolizumab) în combinație cu bevacizumab*** a demonstrat în studiul clinic IMbrave150 un beneficiu relevant din punct de vedere clinic ***comparativ cu sorafenib*** în ceea ce privește supraviețuirea globală la o populație de pacienți selectată (Child-Pugh A, ECOG 0 sau 1), considerăm că TECENTRIQ (atezolizumab) în combinație cu bevacizumab reprezintă un ***tratament de primă linie*** la pacienții cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil, care nu au primit anterior tratament sistemic, cu funcție hepatică păstrată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG de 0 sau 1 și care nu sunt eligibili pentru tratamente locoregionale sau au prezentat eșec la unul dintre aceste tratamente.

De asemenea, luând în considerare:

- Rezultatele de eficacitate dovedită ale studiului clinic nr. 100554 (BAYER) de fază III, randomizat, dublu-orb, care a evaluat beneficiile clinice ale ***sorafenib versus placebo*** pentru o populaţie de 602 de pacienţi cu caracteristici de includere similare celor din studiul IMbrave150, respectiv subiecţi cu HCC avansat sau nerezecabil, stadiul Child-Pugh A, scor ECOG 0, 1, sau 2, care nu au primit anterior tratament sistemic anti-cancer, cu o speranţă de viaţă de cel puţin 12 săptămâni, iar unul dintre obiectivele finale co-primare pentru care s-au obţinut datele de eficacitate a fost SG;
- Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM, conform OMS 564/499/2021;
- Definiţia comparatorului conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat prin O.M.S. nr. 1353/2020, anexa 1, art.1, lit.c), respectiv:

  *"Comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, 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, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare*

*condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată",*

***putem afirma faptul că sorafenib reprezintă un comparator relevant pentru TECENTRIQ (atezolizumab) în combinație cu bevacizumab.***

Având în vedere Ordinul nr. 1353/2020 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, anexa nr.2 secțiunea I litera A, punctul 23, calculul costului terapiei s-a realizat pentru ***1 an calendaristic***, ***pentru întreaga schema terapeutică***, conform notei de mai jos:

*"NOTĂ:*

*1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."*

***<u>Calculul costului terapiei</u>***

***<u>TECENTRIQ (Atezolizumab) 1200 mg/20 ml</u>***

Mod de administrare: 1200 mg administrare intravenoasă la interval de 3 săptămâni (21 zile).

Ambalaj: cutie x 1 flacon de 20 ml

Preț cu amănuntul maximal cu TVA/ambalaj: 19.586,85 lei

Pentru 1 an de zile de tratament sunt necesare: 365/21 = 17,38 flacoane ≈ 18 flacoane.

Costul terapiei pentru 1 an: 18 fl. x 19.586,85 lei/fl. = **352.563,30 lei**

***MVASI (Bevacizumabum) 25 mg/ml (genericul cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA din CANAMED)***

Mod de administrare: 15 mg/kg corp la 3 săptămâni (21 zile) - în cazul asocierii cu Tecentriq în tratament.

Ambalaj: cutie x 1 flacon de 16 ml

Preț cu amănuntul maximal cu TVA/ambalaj: 3.403,85 lei

Pentru un pacient cu o greutate standard de 70 kg, doza administrată la 21 de zile este de:

15 mg x 70 = 1050 mg, respectiv 42 ml (1050mg/25 mg) la 21 zile, adică o doză de 2 ml/zi.

Pentru 1 an de zile de tratament sunt necesari: 365 x 2 ml/zi = 730 ml/an, respectiv 730 ml/16 ml = 45,6 flacoane ≈ 46 flacoane/an.

Costul terapiei pentru 1 an: 46 fl. x 3403,85 lei/fl. = **156.577,10 lei**

Costul total anual al terapiei asociate TECENTRIQ (Atezolizumab) + MVASI (Bevacizumabum) = **509.140,40 lei**

***Sorafenib Zentiva 200 mg (Sorafenibum) (genericul cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA din CANAMED)***

Mod de administrare: 400 mg x 2 pe zi

Ambalaj: cutie x 112 comprimate filmate

Preț cu amănuntul maximal cu TVA/ambalaj: 9.494,59 lei

Doza pentru 1 an: 800 mg/zi x 365 zile = 292.000 mg/an

Pentru 1 an de zile de tratament sunt necesare: 292.000 mg/22.400 mg (doza pe cutie) = 13,04 cutii ≈ 14 cutii

Costul terapiei pentru 1 an: 14 cutii x 9.494,59 lei/cutie = **132.924,26 lei**

Din calculul costului terapiei reiese faptul că tratamentul asociat TECENTRIQ (Atezolizumab) + MVASI (Bevacizumabum) generează costuri de ***283,03%*** față de comparatorul Sorafenib Zentiva (Sorafenibum), respectiv un impact bugetar anual **pozitiv**.

Astfel, conform legislaţiei în vigoare Sorafenib este considerat de către DETM un comparator relevant în practica medicală din România, respectând definiţia comparatorului şi anume are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat.

**Având în vedere aspectele prezentate mai sus, se constată că medicamentul cu DCI Atezolizumab are comparator relevant în Listă,** neputandu-se evalua conform *Tabelului nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă.*

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu ***DCI ATEZOLIZUMAB*** și ***DC TECENTRIQ*** întrunește punctajul de ***neincludere*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

***Referințe bibliografice:***

1. *RCP TECENTRIQ (Tecentriq, INN-atezolizumab (europa.eu))*
2. *Aviz HAS (1 (has-sante.fr))*
3. *NICE (Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (nice.org.uk))*
4. *SMC (atezolizumab-tecentriq-final-june-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))*
5. *IQWIG (A21-45 - Atezolizumab - Addendum zum Auftrag A20-97 - Version 1.0 (iqwig.de))*
6. *G-BA (Beschluss (g-ba.de))*
7. *RCP SORAFENIB ZENTIVA (https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_13430_02.09.20.pdf)*
8. *ESMO-Magnitude of clinical benefit scale (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms)*

*Raport finalizat la data de: 28.12.2021*

**Director DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**