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

INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%

Data depunerii dosarului	27.06.2018
Număr dosar	4939

PUNCTAJ: 77 puncte

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: L01XC
1.4. Data eliberării APP: 20/09/2017
1.5. Deținătorul de 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**
Calea de administrare	**intravenaosă**
Mărimea ambalajului	**cutie x 1 flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic, conţinând 20 ml soluţie**

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1468 din 2018, actualizat

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**23,329.91 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**23,329.91 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%.	Doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni.	Se recomandă ca pacienţii să fie trataţi cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Conform raportului publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța datat 20 februarie 2019, privind evaluarea beneficiului terapeutic prezentat de medicamentul atezolizumab ca tratament pentru carcinomul urotelial local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%, Comisia de Transparență a acordat **aviz negativ** pentru rambursare, ca rezultat al evaluării din data de 24 ianuarie 2018.

Raportul datat 20 februarie 2019 poate fi accesat la adresa https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17372_TECENTRIQ_PIS_RCP_Avis1_CT17372.pdf, iar raportul datat 24 ianuarie 2018, este accesibil la următoarea adresă:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/tecentriq_vessie_pic_ins_pa_retrait_def_ct16590.pdf

2.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- NICE

Institutul Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a evaluat medicamentul atezolizumab pentru indicația *„tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi netrataţi în prealabil, ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5% și care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină"*

Raportul publicat pe site-ul oficial al institutului în data de 6 decembrie 2017 și completat la data de 12 iulie 2018 (ta492) cuprinde **recomandarea de rambursare a medicamentului atezolizumab** prin Fondul destinat medicamentelor oncologice (Cancer Drugs Funds), sub rezerva îndeplinirii a 2 condiții:

- există un nivel înalt de expresie a PD-L la nivel tumoral ≥ 5%;
- prevederile menționate în acordul de acces la terapie sunt respectate.

2.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate- SMC

Autoritatea competentă din Scoția **nu recomandă** utilizarea în regim compensat a terapiei cu atezolizumab pentru indicația *„în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină* " conform raportului cu nr. 1297/18 publicat pe site-ul instituției scoțiene în data de 9 februarie 2018.

2.2.3.1 ETM bazată pe cost-eficacitate- IQWIG

Raportul de evaluare a medicamentului atezolizumab având indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania. În raportul IQWiG Reports – Commission No. A18-88, datat 27 martie 2019 se menționează că beneficiul adițional prezentat de atezolizumab, raportat la chimioterapie, nu a fost dovedit.

2.2.3.2 ETM bazată pe cost-eficacitate- G-BA

Conform rezoluției publicate pe site-ul Comitetului Federal Comun datată 20 iunie 2019, **nu a fost dovedită existența unui beneficiul suplimentar** adus de atezolizumab raportat la chimioterapie pentru populația de pacienți menționată la punctul 1.9.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant privind statutul de rambursare al terapiei cu atezolizumab în statele membre ale Uniunii Europene, medicamentul atezolizumab este compensat în **16 state** membre ale Uniunii

Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni

Având în vedere prevederile Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate, precum și ale Ordinului ministrului sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, considerăm că DCI Atezolizumab reprezintă singura alternativă terapeutică țintită care se adresează carcinomului urotelial.

Conform datelor din literatura de specialitate, carcinomul urotelial prezintă o evoluție agresivă, mediana supraviețuirii în cazul acestor pacienți, aflați în stadiul metastatic rar depășește 3-6 luni în lipsa inițierii terapiei.

Amintim că peste 90% din tumorile tractului urotelial aparțin vezicii urinare, 8% își au originea în pelvisul renal, iar 2% provin de la nivelul ureterului și al uretrei.

4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Reiterăm că în prezent, raportat la opțiunile rambursate, DCI Atezolizumab reprezintă singura alternativă terapeutică țintită care se adresează carcinomului urotelial.

Conform raportului NICE (ta 492) publicat, în absența rezultatelor provenite din studii clinice comparative ale terapiei cu atezolizumab cu alte tratamente, este *dificil de apreciat impactul terapiei cu atezolizumab* asupra parametrului supraviețuire globală. Dovezile privind eficacitatea terapiei cu atezolizumab au provenit dintr-un singur studiu de fază II, IMvigor 201, cu un singur braț de tratament și design deschis. În acest studiu au fost înrolați 119 pacienți care nu au primit în prealabil chimioterapie și care nu erau eligibili pentru administrarea de cisplatină. Conform rezultatelor obținute, mediana supraviețuirii globale a fost de 15,9 luni (95% CI: 10,4 – nu a fost estimat). Totuși, datele desprinse din modelul farmacoeconomic propus de compania care a solicitat evaluarea tehnică precum și datele provenite din literatura de specialitate analizate de către experții britanici, sugerează o diferență de cel puțin 7 luni în favoarea terapiei cu atezolizumab versus alte terapii în privința supraviețuirii medii a pacienților al căror diagnostic a fost de carcinom urotelial local avansat sau metastazat. Prin urmare, concluzia experților NICE a fost că cel mai probabil terapia cu atezolizumab ar crește supraviețuirea medie cu peste 3 luni, comparativ cu opțiunile rambursate. Medicamentele comparator validate de către experții NICE pentru categoria de pacienți menționată la punctul 1.9 au fost: carboplatina+gemcitabina și cel mai bun tratament suportiv.

În raportul SMC (nr. 1297/18) se menționează că pe baza rezultatelor obținute în studiile clinice IMvigor 201 (cohorta 1) și EORTC 30986, studiu clinic randomizat de fază II/III (în care a fost comparată terapia carboplatină + gemcitabină cu terapia metotrexat + carboplatină + vinblastină), studii în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu stadiile avansat și metastatic de cancer urotelial, netratați anterior și neeligibili pentru terapia pe bază de cisplatină, mediana supraviețuirii globale a fost de 15,9 luni cu atezolizumab și respectiv de 9,3 luni cu schema carboplatină + gemcitabină. Regimul terapeutic carboplatina + gemcitabina a fost considerat drept comparator relevant pentru DCI Atezolizumab de către experții scoțieni.

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

Conform articolului intitulat *,,Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial" publicat în revista Lancet 2017 (Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE and al.; Lancet 2017; 389:67-76.)* obținerea unei supraviețuiri globale mediane de 15,9 luni cu atezolizumab este remarcabilă comparativ cu regimul de linia I gemcitabină +carboplatină care s-a asociat cu o supraviețuire globală mediană de 9,3 luni (studiul clinic EORTC 30986). Articolul menționează speranța de viață obținută cu cisplatină, ca terapie de linia I: 15,2 luni -15,8 luni.

În raportul HAS ce cuprinde *avizul negativ* pentru rambursarea atezolizumabului acordat de către Comisia de Transparență, în data de 24 ianuarie 2018, medicamentele comparator pentru atezolizumab, utilizate ca terapii de primă linie pentru pacienții neeligibili pentru cisplatină au fost considerate următoarele: chimioterapie pe bază de carboplatină, asocierea dintre paclitaxel și gemcitabină, taxani sau gemcitabină administrate în monoterapie. Beneficiul aditional al atezolizumabului (ASMR) față de comparatorii relevanți nu a putut fi estimat. În raport este menționat articolul publicat în revista Lancet 2017, de către Balar AV et all.

Conform rapoartelor IQWIG și G-BA, *nu a fost dovedită existența unui beneficiul suplimentar* adus de atezolizumab raportat la chimioterapie, pentru populația de pacienți menționată la punctul 1.9. Raportul IQWIG menționează studiile clinice IMvigor 210 și IMvigor 130. Comparația indirectă dintre rezultatele studiului IMvigor 210 și alte studii clinice în care a fost evaluată schema terapeutică carboplatină+gemcitabine (Bamias 2007, Bellmunt 2001, Carles 2000, Linardou 2004, De Santis 2012), nu a fost considerată adecvată, de către experții germani. În plus, conform rezultatelor studiului IMvigor 210 pentru populația de pacienți ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie PD-L1 ≥ 5%, supraviețuirea mediană a fost cu 4 luni mai mică comparativ cu cea obținută în populația totală inclusă în studiu. Cel de-al doilea studiu amintit în raportul german IQWIG, IMvigor 130, a fost studiu de fază III, randomizat, controlat, în care au fost înrolați pacienți eligibili pentru terapia pe bază de cisplatină și respectiv pacienți care nu au fost eligibili pentru administrarea de cisplatină, netratați în prealabil și diagnosticați cu stadiu local avansat sau metastazat de cancer urotelial. Acest studiu a evaluat eficacitatea monoterapiei cu atezolizumab versus alte terapii: atezolizumab + chimioterapie pe bază de platină (cisplatină sau carboplatină) + gemcitabină și respectiv placebo+ chimioterapie pe bază de platina (cisplatina sau carboplatină)+ gemcitabină , iar rezultatele vor fi disponibile în noiembrie 2020.

Reamintim că în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată, sunt listate DCI carboplatinum și gemcitabinum, însă conform RCP aferente acestor medicamente schema terapeutică carboplatina în asociere cu gemcitabina nu este recomandată pentru tratamentul cancerului vezical.

Prin urmare, în România schema terapeutică carboplatina + gemcitabina nu este rambursată pentru cancerul urotelial local avansat sau metastatic.

Conform Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1221/2010 privind aprobarea Ghidului de practică medicală pentru specialitatea oncologie medicală, *,,90% din carcinoamele vezicii urinare sunt carcinoame tranziţionale"*. Recomandările clinice ESMO de diagnostic, tratament şi urmărire posterapeutică în stadiu IV de cancer invaziv de vezică urinară, cuprinse în ordinul amintit, sunt următoarele:

,, Chimioterapia cu asociaţii de platină cu metotrexat-vinblastină-doxorubicin-cisplatin sau gemcitabină-cisplatin (GC) prelungeşte supravieţuirea [I, A]. Ambele combinaţii sunt egal-eficace, deşi GC este mai puţin toxică.

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

Pacienţii la care starea generală nu permite chimioterapia pot fi trataţi paliativ cu regimuri cu carboplatin sau monochimioterapie cu taxani sau gemcitabină.

Pacienţi selecţionaţi cu boală local avansată (T4bN1) pot fi candidaţi pentru cistectomie şi limfadenectomie pelvină sau radioterapie definitivă după tratamentul sistemic.

Rolul terapiei antiangiogenetice este în curs de studiu în linia I-a şi II-a de tratament. Vinflumina pare să reprezinte o opţiune în linia II-a de tratament la pacienţii în progresie după chimioterapia de linia I-a cu săruri de platină [I, B]. Radioterapia paliativă poate fi utilizată pentru reduce simptomele."

În acest context, consultând Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman existent pe site-ul ANMDMR la următoarea adresă web: https://www.anm.ro/nomenclator/medicamente, precizăm următoarele:

- în RCP Carboplatin KABI 10 mg/ml și în RCP Carboplatin TEVA 10 mg/ml nu se regăsește indicația de cancer vezical sau urotelial sau alt tip de cancer de la nivelul aparatului urinar.
- în oricare din RCP-urile corespunzătoare DCI Gemcitabinum publicate se menționează: *,,Gemcitabina, în asociere cu cisplatina, este indicată pentru tratamentul cancerului vezicii urinare avansat local sau metastatic*." Prin urmare, pentru segmentul populațional care nu este considerat eligibil pentru a primi terapia pe bază de cisplatină, gemcitabina nu este indicată.
- în oricare din RCP-urile corespunzătoare DCI Docetaxelum și DCI Paclitaxelum publicate nu se menționează indicația de cancer vezical sau oricare alt tip de cancer de la nivelul aparatului urinar.

Recomandările ghidurilor internaționale privind terapia de linia I pentru pacienții cu diagnosticul de cancer urotelial local avansat sau metastatic, care nu sunt eligibili pentru terapia cu cisplatină sunt:

- tratament paliativ cu un regim pe bază de carboplatină sau cu monoterapie utilizând un taxan sau gemcitabină (ghidul ESMO 2014,, *Cancerul de vezică urinară: Ghidurile de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament şi urmărire*")
- asocierea carboplatină cu chimioterapie sau monoterapie (ghidul Asociației Europene de Urologie 2016: *Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer,* J. Alfred Witjes).
- pembrolizumab sau atezolizumab în funcție de statusul PDL -1 sau asocierea carboplatină cu chimioterapie pentru pacienții cu PDL-1 negativ (ghidul Asociației Europene de Urologie 2019: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, J.A. Witjes et all.).

Prin urmare, în România nu este rambursată terapia considerată standard de ghidurile internaționale destinată pacienților al căror diagnostic este de carcinom urotelial local avansat sau metastazat care nu sunt consideraţi eligibili pentru administrarea de cisplatină. În acest context precizăm că, dintre medicamentele listate în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată, în SUBLISTA *C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,* SECŢIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*, P3: Programul naţional de oncologie, DCI epirubicinum este indicat în terapia carcinomului tranziţional al vezicii urinare (RCP EPISINDAN- https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_10048_20.06.17.pdf).

Conform datelor din literatura de specialitate pentru pacienții cu stadiu metastatic de carcinom urotelial nu a fost obținută îmbunătățirea semnificativă a supraviețuirii în urma administrării unui singur medicament din clasa chimioterapicelor, iar răspunsurile terapeutice obținute, sunt în general de scurtă durată.

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Conform publicației *List of rare disease and synonyms*, datată 1 ianuarie 2019, carcinomul urotelial non-papilar este o boală rară., codul alocat fiind 209989. Pe site-ul orphanet este listat carcinomul vezicii urinare cu celule tranziționale non-papilar ca aparținând grupului de boli rare, încadrat cu același cod în grupul carcinoamelor uroteliale. Amintim că site-ul Orphanet este portalul de referinţă din Europa pentru bolile rare şi medicamentele orfane, portal finanţat inclusiv de Uniunea Europeană.

În plus, precizăm că definiția bolii rare adoptată de către Comisia Europeană este: ,,afecțiune care se asociază cu o prevalență nu mai mare de 5 din 10000 de persoane din Uniunea Europeană", iar definiția DCI pentru boli rare, prevăzută în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat este: ,,DCI cărora li s-a retras de către Agenţia Europeană a Medicamentului statutul de medicament orfan sau DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acţiune".

În acest context, considerăm că pot fi acordate 10 puncte.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Atezolizumab a primit aviz negativ pentru rambursare, BT insuficient	**0**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - conform raportului publicat, DCI Atezolizumab a primit aviz pozitiv pentru rambursare SMC – conform raportului publicat, DCI Atezolizumab a primit aviz negativ pentru rambursare	**15**
2.2. IQWIG –raport publicat care demonstrează că DCI Atezolizumab nu aduce beneficiu terapeutic adițional faţă de comparator G-BA – rapoarte publicat care demonstrează că DCI Atezolizumab nu aduce beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator	**7**
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 state	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni	**10**
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	**10**

4.3 DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	**10**
TOTAL PUNCTAJ	**77 de puncte**

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Atezolizumab** cu indicatia **«** *în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%*" **întrunește punctajul de admitere conditionata** 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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm întocmirea protocolului terapeutic pentru DCI Atezolizumab cu indicația *„în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%*" în sistemul de asigurări sociale de sănătate, sublista C, secțiunea C2, P3: Programul National de Oncologie.

Raport finalizat la data de 29.09.2019

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu