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 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 pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare***

Data depunerii dosarului	**23.12.2020**
Numărul dosarului	**20697**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic

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: 2017
1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului [1]

Forma farmaceutică	**concentrat pentru soluţie perfuzabilă**
Concentraţie	**1200 mg**
Calea de administrare	**perfuzie intravenoasă**
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. 1165/2020 cu ultima completare din data de 17.06.2021 [1]

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA per ambalaj	**19.586,85 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA per unitatea terapeutică	**19.586,85 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă [2]

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tecentriq 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 pacienţi adulţi. La pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare.	Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, urmată de administrarea de bevacizumab, paclitaxel și apoi de carboplatină, la interval de trei săptămâni, timp de patru sau șase cicluri. Faza de inducție este urmată de faza de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează Tecentriq în doză de 1200 mg urmat de administarea de bevacizumab prin perfuzie intravenoasă, la interval de trei săptămâni.	Se recomandă ca pacienţii să fie trataţi cu Tecentriq până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Durata medie a tratamentului nu este menționată.

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. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele și schema terapeutică.

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

Pacienţi asiatici: Din cauza incidenţei crescute a toxicităţilor hematologice observate la pacienţii asiatici în cadrul studiului IMpower150, se recomandă ca doza iniţială de paclitaxel să fie de 175 mg/m^2, cu administrare la interval de trei săptămâni.

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 (vezi pct. 5.2).

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, ES-SCLC, din studiile cu indicaţie de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC.

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 17.05.2021, medicamentul cu DCI Atezolizumab este inclus în P3: Programul naţional de oncologie, din cadrul Secţiunii C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*,, parte a Sublistei C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%*,,. Medicamentul este poziționat la nr. 136 cu 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, precum și la nr. 147 cu adnotarea specifică contractelor cost-volum precum și cea 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. [3]

Protocolul aferent DCI Atezolizumab precizat în O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, este următorul [4]:

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

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

Acesta (Erată G&G: Această) indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanţă 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 pacienţii cu mutaţii activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutaţii.

II. Criterii de excludere:

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

Contraindicaţii relative:

- Insuficienţă hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanţă ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată; pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi 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 absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifica pentru mutaţiile prezente EGFR - în funcţie de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii 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 funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediate imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4 mediată imun (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală).

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală

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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă

Copii şi adolescenţi

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

Pacienţi vârstnici

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

IV. Monitorizarea tratamentului

• Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcţie de decizia medicului curant şi de posibilităţile locale

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora

• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau a tratamentului de susţinere, simptomatic, specific tipului de efect secundar.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie (Erată G&G: corticoterapie) sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumabPacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită şi ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar.

Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. AST, ALT şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

Modificările funcţiei tiroidiene

Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

Insuficienta suprarenaliană

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

Hipofizita

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Diabetul zaharat

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad.

Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent).

Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent

Reacţii asociate perfuziei

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzie trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4.

Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice..

Alte reacţii adverse mediate imun

Au fost observate: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic sau miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi administraţi corticosteroizi.

Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, întrun interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3 mediata imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediata imun.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariţia beneficiului clinic

• Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol.

• Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti oncologie medicală

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1. Crearea adresabilităţii pentru pacienţi

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Atezolizumab prin includerea unei noi linii de tratament.

Amintim că medicamentul 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.

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 informațiilor prezentate în RCP Tecentriq 1200 concentrat pentru soluţie perfuzabilă cu privire la utilizarea medicamentului atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastazat [2],

- medicii prescriptori trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectelor atezolizumab, înainte de a iniţia acest tratament, având în vedere că s-a observat o incidenţă mai mare a deceselor în primele 2,5 luni de la randomizare, urmată de beneficiul în ceea ce privește supraviețuirea pe termen lung în cazul tratamentului cu atezolizumab, comparativ cu chimioterapia. Nu s-a putut identifica niciun factor specific asociat cu decesele premature.
- dovezile provenite din studiul clinic cu protocol IMpower150 au stat la baza aprobării centralizate a noii linii de tratament, respectiv atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină.

Studiul cu protocol IMpower150 (GO29436) de fază III, randomizat, deschis, multicentric, internațional, a avut drept obiective evaluarea eficacității și siguranței administrării atezolizumab în asociere cu paclitaxel și carboplatină, împreună cu sau fără bevacizumab, la pacienți cu NSCLC fără celule scuamoase, metastazat, care nu fuseseră anterior tratați cu chimioterapie.

Au fost excluși din studiu pacienții cu antecedente de boli autoimune, administrare a unui vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 de zile anterior randomizării, administrare de medicamente imunostimulatoare sistemice în ultimele 4 săptămâni sau de imunosupresoare sistemice în ultimele 2 săptămâni înainte de randomizare, metastaze cerebrale active sau netratate, infiltrare tumorală clară a vaselor toracice mari sau leziuni pulmonare cavitare clare, evidențiate pe radiografii.

Evaluările tumorale au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 48 de săptămâni, după prima zi a ciclului 1 și la interval de 9 săptămâni după aceea. Au fost evaluate specimene de țesut tumoral pentru a testa expresia PD-L1 pe celulele tumorale (CT) și pe celulele imune infiltrante ale tumorii (CI), iar rezultatele au fost utilizate pentru definirea subgrupurilor de expresie PD-L1 în vederea analizelor prezentate mai jos.

În total, au fost înrolați 1202 pacienți, care au fost randomizaţi (1:1:1) pentru a li se administra una dintre schemele de tratament descrise în tabelul următor. Randomizarea a fost stratificată în funcție de sex, prezența metastazelor cerebrale și statusul expresiei PD-L1 la nivelul CT şi CI.

Tabelul 1: Schemele de tratament intravenos (IMpower150)

Schemă de tratament	Inducţie (patru sau șase cicluri de 21 de zile)	Întreținere (cicluri de 21 de zile)
A	atezolizumab[a] (1200 mg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatină[c](ASC 6)	atezolizumab[a] (1200 mg)
B	atezolizumab[a] (1200mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m^2) [b,c] + carboplatină[c] (ASC 6)	atezolizumab[a] (1200 mg) + bevacizumab[d] (15 mg/kg)
C	bevacizumab[d] (15 mg/kg) + paclitaxel (200 mg/m^2)[b,c] + carboplatină[c] (ASC 6)	bevacizumab[d] (15 mg/kg)

a Atezolizumab se administrează până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de investigator b Doza inițială de paclitaxel pentru pacienții de rasă/etnie asiatică a fost de 175 mg/m2 din cauza nivelului general crescut de toxicități hematologice la pacienții din ţările asiatice, comparativ cu cei din ţările non-asiatice. c Paclitaxelul și carboplatina se administrează până la finalizarea a 4 sau 6 cicluri, sau până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre aceste evenimente survine primul. d Bevacizumab se administrează până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile

Caracteristicile demografice şi caracteristicile bolii la momentul inițial ale populației de studiu au fost bine echilibrate între brațele de tratament.

Vârsta mediană a fost de 63 de ani (interval: 31 până la 90) și 60% dintre pacienți au fost bărbați.

Majoritatea pacienților au fost caucazieni (82%).

Aproximativ 10% dintre pacienți au avut mutație cunoscută EGFR, 4% au avut mutații conformaționale ALK cunoscute, 14% au avut metastaze hepatice la momentul inițial și majoritatea pacienților erau fumători sau foști fumători (80%).

Scorul de performanță ECOG la momentul inițial a fost 0 (43%) sau 1 (57%). O proporţie de 51% dintre pacienţi prezentau tumori cu nivel de expresie PD-L1 ≥ 1% pe CT sau ≥ 1% pe CI şi 49% pacienţi aveau tumori cu nivel de expresie PD-L1 < 1% pe CT şi < 1% pe CI.

La momentul realizării analizei finale privind supraviețuirea fără progresie (SFP), pacienții fuseseră urmăriți pe o perioadă mediană de 15,3 luni. Populaţia aflată în intenție de tratament (ITT), incluzând pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK care ar fi trebuit să fie tratați anterior cu inhibitori de tirozin-kinază, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă clinic a SFP în brațul B comparativ cu brațul A (RR de 0,61, IÎ 95%: 0,52, 0,72; SFP mediană de 8,3 luni versus 6,8 luni).

La momentul realizării analizei intermediare privind supraviețuirea globală (SG), pacienții fuseseră urmăriți o perioadă mediană de 19,7 luni. Rezultatele esențiale ale acestei analize, precum şi cele ale analizei datelor actualizate privind SFP la nivelul populaţiei ITT sunt rezumate în tablelel următoare.

Tabelul 2: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)

Criteriul de evaluare a eficacității	Brațul A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)	Brațul C (Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)
Criterii secundare#			
SFP evaluată de investigator (RECIST v1.1)*	n = 402	n = 400	n = 400
Nr. de evenimente (%)	330 (82,1%)	291 (72,8%)	355 (88,8%)
Durata mediană a SFP (luni)	6,7	8,4	6,8
IÎ 95%	(5,7, 6,9)	(8,0, 9,9)	(6,0, 7,0)
Raport de risc stratificat‡^	0,91	0,59	...
(IÎ 95%)	(0,78, 1,06)	(0,50, 0,69)	
Valoare p[1,2]	0,2194	< 0,0001	
SFP la 12 luni (%)	24	38	20
Analiza intermediară a SG*	n = 402	n = 400	n = 400
Nr. de decese (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)	230 (57,5%)
Timp median până la evenimente (luni)	19,5	19,8	14,9
IÎ 95%			(13,4, 17,1)
Raport de risc stratificat‡^ (IÎ 95%) Valoare p [1,2]	(16,3, 21,3) 0,85 (0,71, 1,03)	(17,4, 24,2) 0,76 (0,63, 0,93)	---
SG la 6 luni (%)	0,0983	0,006	
SG la 12 luni (%)	84 66	85 68	81 61
Cel mai bun răspuns total, conform evaluării investigatorului[3] * (RECIST 1.1)	n = 401	n = 397	n = 393

Număr de pacienți cu răspuns (%)	163 (40,6%)	224 (56,4%)	158 (40,2%)
IÎ 95%	(35,8, 45,6)	(51,4, 61,4)	(35,3, 45,2)
Nr. de pacienți cu răspuns complet (%)	8 (2,0%)	11 (2,8%)	3 (0,8%)
Nr. de pacienți cu răspuns parțial (%)	155 (38,7%)	213 (53,7%)	155 (39,4%)
DR evaluată de investigator* (RECIST v1.1)	n = 163	n = 224	n = 158
Valoarea mediană în luni	8,3	11,5	6,0
IÎ 95%	(7,1, 11,8)	(8,9, 15,7)	(5,5, 6,9)

Criteriile principale privind eficacitatea au fost SFP şi SG şi au fost analizate la nivelul populaţiei ITT de tip sălbatic (TS), de exemplu excluzând pacienţii cu mutaţii EGFR sau rearanjări ALK. 1 Pe baza testului log-rank stratificat 2 Trebuie menţionat cu titlu informativ; la nivelul populaţiei ITT comparaţiile dintre braţele B şi C, precum şi între braţele A şi C, nu au fost testate formal conform ordinii ierarhice din analiza prespecificată

3 Cel mai bun răspuns total pentru răspunsul complet și răspunsul parțial

‡ Stratificat în funcție de sex, prezența metastazelor hepatice și expresia PD-L1 în CT și CI

^ Braţul C este grupul de comparaţie pentru toate raporturile de risc

* Analiza actualizată a SFP şi analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1 IÎ=interval de încredere; DR=durata răspunsului; SG=supraviețuirea generală

Tabelul 3: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea pentru braţul A comparativ cu braţul B la nivelul populaţiei ITT (IMpower150)

Criteriul de evaluare a eficacităţii	**Braţul A (Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatină)**	**Braţul B (Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatină)**
SFP evaluată de către investigator (RECIST v1.1)*	**n = 402**	**n = 400**
Număr de evenimente (%)	**330 (82,1%)**	**291 (72,8%)**
Durata mediană a SFP (luni)	**6,7**	**8,4**
IÎ 95%	**(5,7, 6,9)**	**(8,0, 9,9)**
Raport de risc stratificat ‡ ^ (IÎ 95%)	0,67 (0,57, 0,79) < 0,0001	0,67 (0,57, 0,79) < 0,0001
Valoare p[1,2]		
Analiza intermediară a SG*	n = 402	n = 400
Număr de decese (%)	206 (51,2%)	192 (48,0%)
Timp median până la evenimente (luni)	19,5	19,8
IÎ 95%	(16,3, 21,3)	(17,4, 24,2)
Raport de risc stratificat‡ ^ (IÎ 95%)	0,90 (0,74, 1,10)	0,90 (0,74, 1,10)
Valoare p[1,2]	0,3000	0,3000

1 Pe baza testului test log-rank stratificat 2 Trebuie menţionat cu titlu informativ că, la nivelul populaţiei ITT, comparaţiile dintre braţele A şi B nu au fost incluse în ierarhia analizei prespecificate

‡ Stratificare în funcţie de sex, prezenţa metastazelor hepatice şi nivelul expresiei PD-L1 pe CT şi CI

* Analiza actualizată a SFP şi analiza intermediară a SG la data limită pentru colectarea datelor din studiu de 22 ianuarie 2018

^ Braţul A este grupul de comparaţie pentru toate raporturile de risc

Curba Kaplan-Meier pentru SG în populația ITT este prezentată în figura 1. Figura 2 prezintă succint rezultatele cu privire la SG din populația ITT și subgrupurile de expresie PD-L1. În Figurile 3 și 4 sunt prezentate, de asemenea, rezultatele actualizate privind SFP.

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

Figura 1: Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală la nivelul populației ITT (IMpower150)

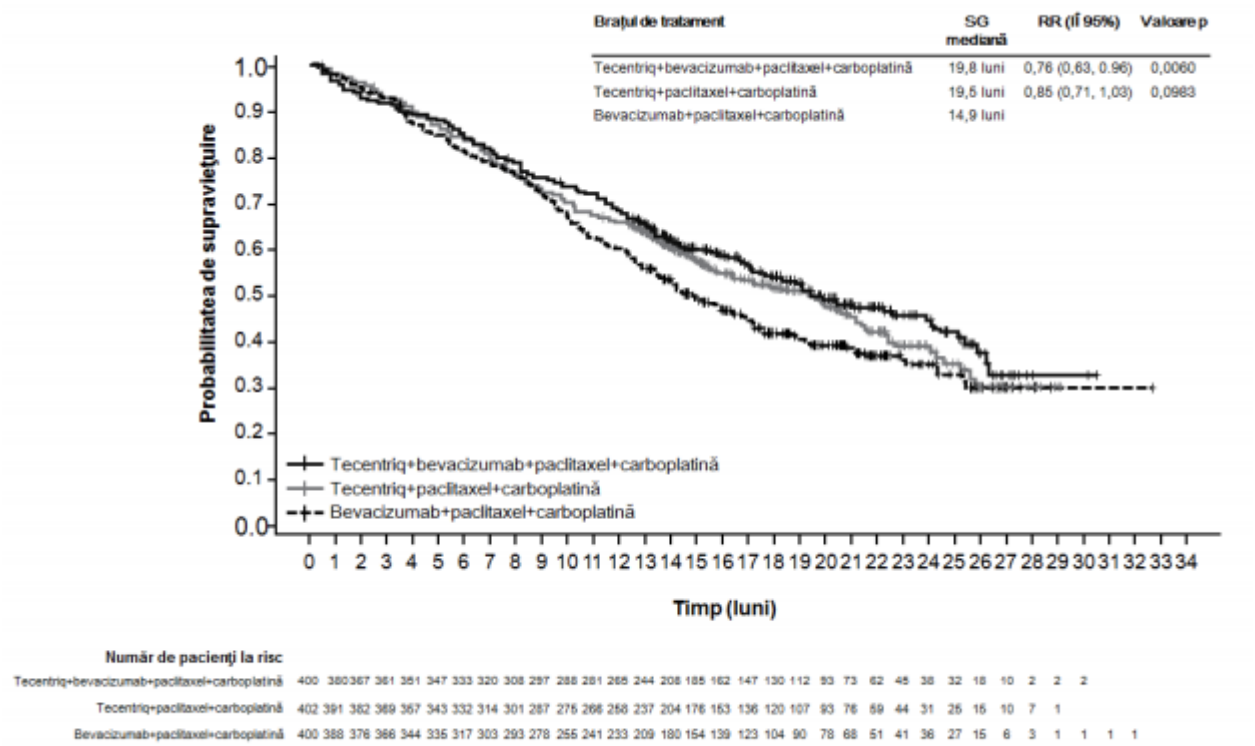


Figura 2: Diagrama supraviețuirii generale în funcție de expresia PD-L1, în Brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)

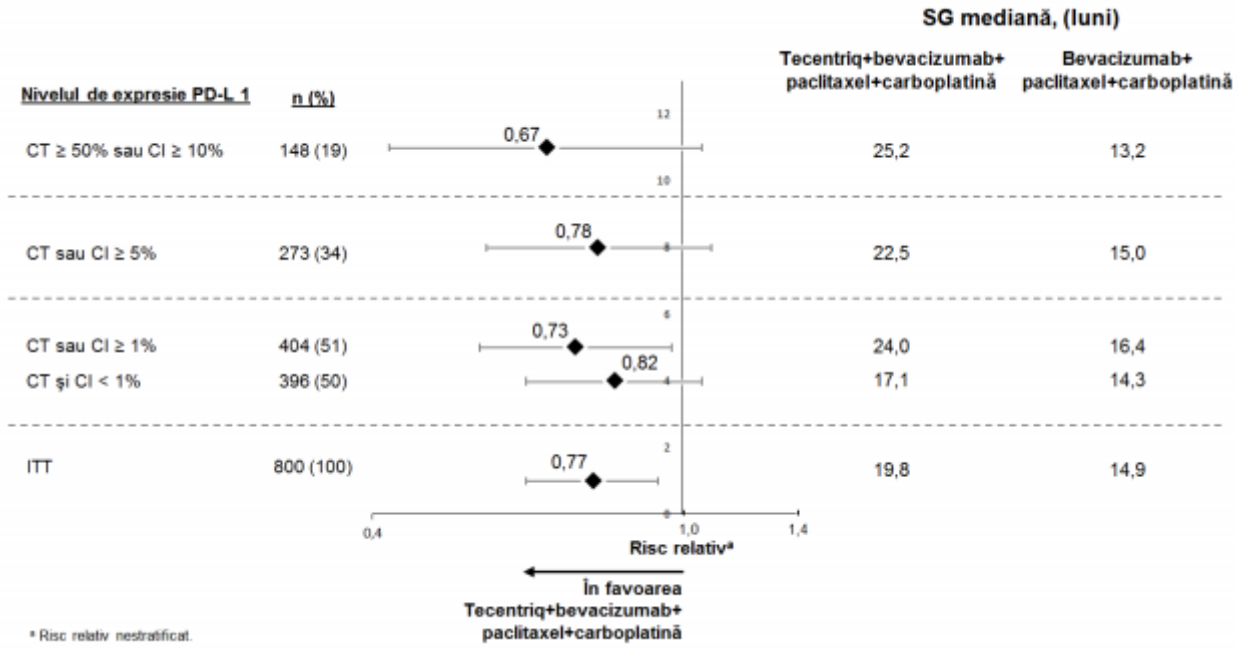


Figura 3: Curba Kaplan-Meier pentru SFP la nivelul populației ITT (IMpower150)

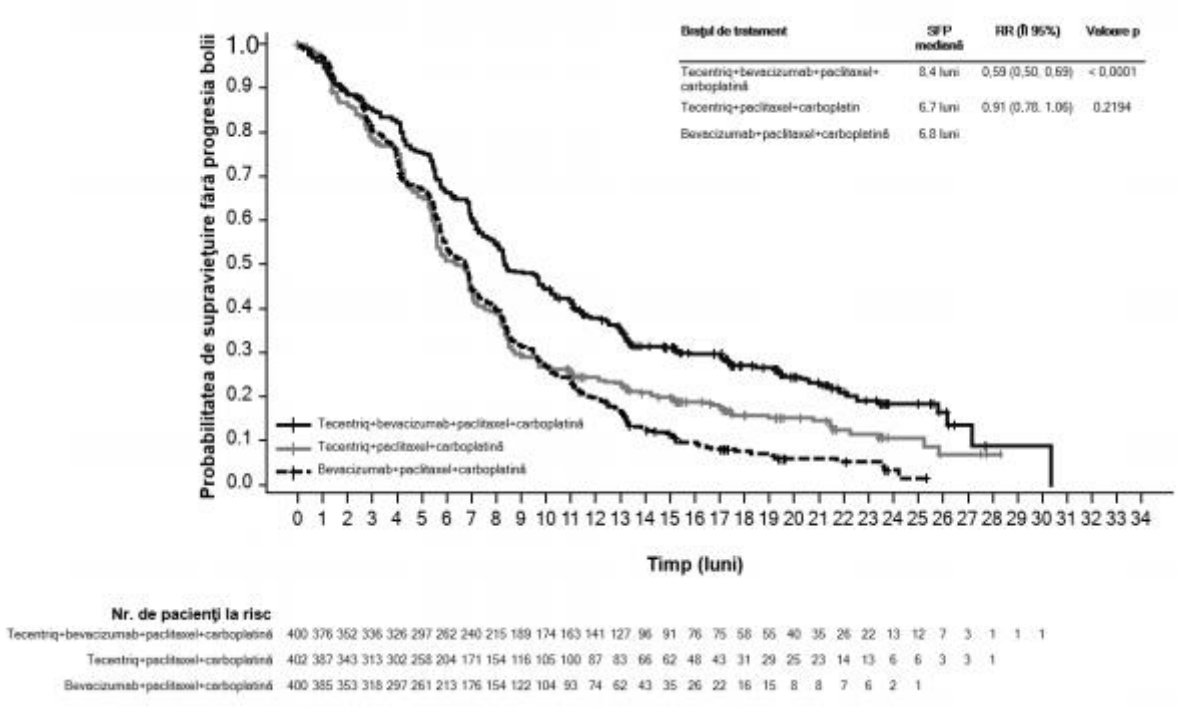
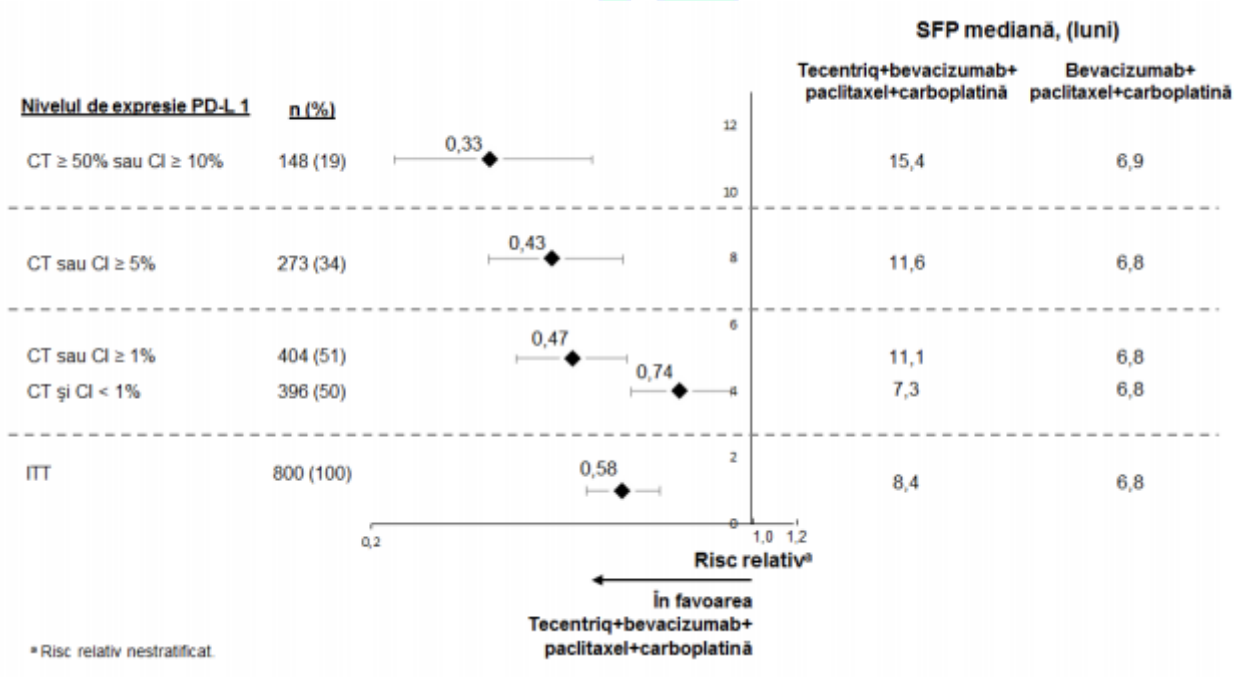


Figura 4: Diagrama supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de expresia PD-L1, în brațul B comparativ cu brațul C din populația ITT (IMpower150)



În braţul B comparativ cu braţul C, analizele prespecificate pe subgrupuri din cadrul analizei intermediare a SG au evidențiat o îmbunătăţire a SG pentru pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (raport de risc [RR] de 0,54, IÎ 95%: 0,29; 1,03; SG mediană nu a fost atinsă versus 17,5 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,52, IÎ 95%: 0,33; 0,82; SG mediană 13,3 versus 9,4 luni).

Au fost evidențiate, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP la pacienții cu mutații EGFR sau mutații conformaționale ALK (RR de 0,55, IÎ 95%: 0,35; 0,87; SFP mediană 10,0 versus 6,1 luni) și metastaze hepatice (RR de 0,41, IÎ 95%: 0,26; 0,62; SFP mediană 8,2 versus 5,4 luni).

Rezultatele SG au fost similare în cazul subgrupurilor de pacienţi cu vârste < 65 ani şi, respectiv ≥ 65 ani. Datele pentru pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani sunt insuficiente pentru a permite formularea unor concluzii la această populaţie de pacienţi. Nu s-a planificat o testare statistică formală pentru niciuna dintre analizele de subgrup [2].

2.2. Dovada compensării în statele membre ale UE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI 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 pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare,,* este rambursat în statele membre ale Uniunii Europene. Detalii sunt prezentate în tablelul următor.

Tabel 2: Rambursarea medicamentului Atezolizumab în statele membre ale UE pentru categoria de pacienți menționată la punctul 1.9.

Crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare
1	**Austria**	Nu	-
2	**Belgia**	Da	100%
3	**Bulgaria**	Da	100%
4	Cehia	Nu	-
5	Cipru	Nu	-
6	Croația	Nu	-
7	Danemarca	Nu	-
8	Estonia	Nu	-
9	Finlanda	Nu	-
10	**Franța**	Da	-
11	**Germania**	Da	100%
12	**Grecia**	Da	100%
13	Irlanda	Nu	-
14	Italia	Nu	-
15	Letonia	Nu	-
16	Lituania	Nu	-
17	Luxemburg	Nu	-
18	Malta	Nu	-
19	**Marea Britanie**	Da	100%
20	Olanda	Nu	-
21	Polonia	Nu	-
22	Portugalia	Nu	-
23	Slovacia	Nu	-
24	Slovenia	Da	100%
25	Spania	Nu	-
26	Suedia	Nu	-
27	Ungaria	Nu	-

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

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu **DCI Atezolizumab** cu indicația ,,***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 pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea Tecentriq în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare,,*** întrunește criteriile de adăugare 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.* [5]

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Atezolizumab cu includerea unei noi linii de tratament.

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 17.06.2021;

2. ANMDMR, Nomenclator, RCP Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluţie perfuzabilă;

3. *HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 537/13.05.2021 Publicată în M.Of. Nr. 510/17.05.2021*

4. ORDIN) emis de Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 564 din 4 mai 2021 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 4 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., Publicat în Monitorul Oficial Nr. 474 bis din 6 mai 2021*

5. ORDIN Nr. 861) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.*

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