



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ATEZOLIZUMAB**

**INDICAȚIE:** *în asociere cu carboplatină și etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți*

Data depunerii dosarului

11.08.2020

Numărul dosarului

12805

**PUNCTAJ: 85**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atezolizumab

1.2. DC: Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC32

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația terapeutică evaluată): 3 septembrie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Deutschland

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	1200 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic, conținând 20 ml soluție

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 22.12.2020

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	19.586,85 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	19.586,85 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tecentriq, în asociere cu carboplatină și etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienții adulți.	Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată în perfuzie intravenoasă și urmată de carboplatină, apoi de etopozidă administrată în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etopozida se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 și 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri. Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează Tecentriq în doză de 1200 mg sub formă de perfuzie intravenoasă la intervale de trei săptămâni.	Pentru tratamentul ES-SCLC..., se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului.

## 2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

### 2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Medicamentul cu DCI Atezolizumab și DC Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluat de către Comisia pentru Transparență pentru indicația: „*Tecentriq, în asociere cu carboplatină și etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți,*„. Raportul tehnic a fost publicat pe site-ul autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale și cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului atezolizumab acordat în data de 13 mai 2020.

Terapiile considerate a fi comparator pentru atezolizumab au fost:

- cisplatină + etopozidă
- carboplatină + etopozidă.

În vederea stabilirii beneficiului terapeutic aferent terapiei cu atezolizumab, experții francezi au analizat rezultatele studiului clinic pivot cu protocol IMpower133, studiu de fază III, dublu-orb, randomizat, care a comparat terapia asociată atezolizumab + carboplatină + etopozidă cu terapia asociată placebo + carboplatină + etopozidă, dpdv al eficacității și siguranței privind supraviețuirea fără progresie a bolii și supraviețuirea globală la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv, care nu au fost tratați în prealabil cu chimioterapie.

**Beneficiul terapeutic cu atezolizumab** rezultat în urma evaluării a fost considerat a fi **important**. *Beneficiului adițional al terapiei evaluate* a fost considerat *minor* comparativ cu chimioterapia, administrate ca tratamente de prima intenție pentru cancerul pulmonar cu celule mici, stadiu extensiv.

Estimativ, pentru Franța, s-a considerat că un număr de 4586 de pacienți vor fi eligibili pentru inițierea terapiei cu atezolizumab, în condițiile în care aproximativ 70% dintre pacienții cu neoplasm pulmonar cu celule mici erau diagnosticați în stadiu extensiv, conform datelor din literatura de specialitate [Sabari, J. K. et al., 2017; European Public Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018. Juillet 2018]. Numărul cazurilor noi de cancer pulmonar în Franța în anul 2018 a fost estimat la 46 363.

Alte concluzii ale Comisiei pentru Transparență au fost:

- imposibilitatea identificării unei subpopulații de pacienți cu „răspuns bun” la terapie,
- existența unei categorii de pacienți care beneficiază de tratamentul pe termen lung cu atezolizumab;
- absența datelor disponibile privind pacienții care prezintă un scor de performanță ECOG > 1 și care ar putea fi tratați cu atezolizumab;
- limitarea datelor privind administrarea de atezolizumab la pacienții cu metastaze cerebrale.

## 2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* a fost publicat la data de 1 iulie 2020 raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Atezolizumab, cu nr. ta 638. Evaluarea tehnică a presupus și analiza rezultatelor studiului clinic cu protocol IMpower133.

Avizul Comitetului de evaluare a fost favorabil rambursării terapiei cu atezolizumab, rambursarea fiind condiționată de prezența unui status de performanță ECOG 0 sau 1 precum și de respectarea discount-ului prestabilit. Prima condiție pentru compensarea noii tehnologii a rezultat ca urmare a evaluării dovezilor clinice provenite din studiul amintit.

Terapia comparator considerată relevantă pentru tehnologia evaluată de către experții Comitetului de evaluare a fost reprezentată de asocierea dintre carboplatină și etopozidă.

## 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente a fost publicat la data de 9 noiembrie 2020 raportul de evaluare a medicamentului Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Raportul având nr. SMC2279 prezintă **avizul favorabil rambursării medicamentului atezolizumab, fără restricții față de RCP** Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. În documentul publicat sunt prezentate rezultatele studiului clinic IMpower133.

Terapia comparator considerată relevantă pentru tehnologia evaluată a fost reprezentată de asocierea dintre etopozidă și săruri de platină.

Avizul favorabil rambursării tehnologiei amintite a fost condiționat de respectarea condițiilor comerciale aprobate de către NHS Scotland prin programul denumit Schema de Acces a Pacientului (PAS). În plus, în finalizarea evaluării au fost luate în considerare și punctele de vedere subliniate la întâlnirea dintre autorități, pacienți și medici (PACE).

Punctele cheie privind terapia cu atezolizumab exprimate de grupul de pacienți și medici au fost următoarele:

- medicamentul se adresează unei afecțiuni maligne agresive, debilitante cu prognostic sumbru;
- o terapie de primă linie pentru ES-SCLC mai eficientă este necesară;
- progrese semnificative în tratamentul ES-SCLC nu au mai fost înregistrate de peste 20 de ani;
- chimioterapia standard de primă linie cu carboplatină și etopozidă a înregistrat rate crescute de răspuns, însă recidiva precoce este frecventă iar răspunsul la chimioterapia de linia a doua este slab;

- adăugarea de atezolizumab la carboplatină și etopozidă poate îmbunătăți semnificativ supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie comparativ cu etopozidă și carboplatină;
- întârzierea progresiei bolii prin administrarea de atezolizumab poate avea un impact major asupra calității vieții și poate ajuta la menținerea independenței pacienților mai mult timp;
- adăugarea atezolizumab la chimioterapia standard poate reduce numărul ciclurilor de chimioterapie pentru unii pacienți de la șase la patru. De asemenea, s-ar reduce administrarea de radioterapie craniană administrată profilactic și radioterapie toracică, reducând toxicitatea pentru pacient, îmbunătățind calitatea vieții și reducând numărul de servicii medicale oferite pacienților.

În raport scoțian sunt prezentate succint recomandările ghidului terapeutic ESMO precum și al Rețelei Americane Naționale Comprehensive a Cancerului.

Astfel, conform ghidului Societății Europene pentru Oncologie Medicală publicat în anul 2013, se recomandă patru până la șase cicluri de etopozidă și cisplatină sau carboplatină ca tratament de primă linie al ES-SCLC, iar conform ghidului NCCN, publicat în martie 2020 se recomandă ca standard de tratament al pacienților cu ES-SCLC, asocierea dintre atezolizumab, carboplatină și etopozidă, pentru patru până la șase cicluri, urmată de o perioadă de întreținere cu atezolizumab. Alte opțiuni preferate, recomandate de ghidul american includ: carboplatină sau cisplatină cu etopozidă sau în asociere cu durvalumab.

Referitor la numărul de pacienți estimat pentru care ar fi indicată terapia cu atezolizumab, solicitantul a declarat că pentru primul an de tratament compania a luat în considerare tratarea unui număr de 15 pacienți, iar pentru al cincilea an de tratament, numărul estimat de pacienți a fost de 159. Privind acest aspect, experții clinicieni scoțieni a subliniat că există o variație a dimensiunii așteptate a populației de pacienți.

#### **2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG**

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial 2 rapoarte de evaluare a medicamentului atezolizumab cu indicația amintită la punctul 1.9. Conform celui de-al doilea raport publicat cu nr. A20-18, datat 13 martie 2020, tratamentul cu atezolizumab raportat la terapia comparator reprezentată de etopozidă + carboplatină sau etopozidă + cisplatină, prezintă un indiciu de beneficiu adițional minor. Evaluarea a fost efectuată luând în considerare rezultatele studiului clinic IMpower133.

În rapoarte este amintit faptul că G-BA decide existența unui beneficiu adițional aferent terapiei cu DCI Atezolizumab.



## 2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Conform rezoluției favorabile rambursării datată 2 aprilie 2020 privind medicamentul cu DCI Atezolizumab recomandat pentru categoria de pacienți acoperită de indicația amintită la punctul 1.9. există un **indiciu pentru un beneficiu suplimentar minor** oferit de către tehnologia evaluată în comparație cu carboplatină și etopozidă.

În documentul publicat se amintește faptul că inițierea și monitorizarea tratamentului cu DCI Atezolizumab este permisă numai medicilor specialiști pentru medicină internă și hematologie și oncologie, care dispun de experiență în tratamentul pacienților suferind de carcinom pulmonar cu celule mici, precum și medicilor specialiști pentru medicină internă și pneumologie sau medicilor specialiști pentru pneumoftiziologie și altor medici din cadrul altor grupe de specialitate, implicați în acordul privind măsurile terapeutice în domeniul oncologic.

Rezultatele studiului clinic cu protocol IMpower133 care a stat la baza emiterii deciziei de rambursare a tehnologiei evaluate sunt amintite în raportul german.

Numărul estimat de pacienți diagnosticați cu carcinom pulmonar cu celule mici, în stadiu avansat (ES-SCLC) eligibili pentru tratamentul de primă linie cu atezolizumab a fost de aproximativ 7280 până la 8550 de pacienți.

## 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul **Atezolizumab în asociere cu carboplatină și etopozidă indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv la pacienți adulți** este compensat în **8** state din cele 27 membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Belgia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Slovenia și Marea Britanie.

## 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Referitor la tratamentul SCLC stadiu extins (stadiul IV) precizările Ghidului pentru managementul cancerului pulmonar publicat în anul 2015, având drept autori pe dr. Ruxandra Ulmeanu și colab., sunt următoarele:

- pentru pacienții cu boală extinsă, tratamentul recomandat constă în chimioterapie (etoposid/cisplatin);
- la pacienții cu boală avansată, chimioterapia se asociază cu rate de răspuns de 60-70%;
- au fost evaluate multiple strategii terapeutice, având ca scop ameliorarea rezultatelor obținute cu tratamentul standard și creșterea supraviețuirii pe termen lung, prin folosirea de triplete de chimioterapie, utilizarea de regimuri intensificate, terapie de menținere, regimuri chimioterapice alternante fără rezistență încrucișată. Niciuna dintre aceste strategii, însă, nu a reușit să aducă avantaje semnificative, comparativ cu abordarea standard;



- radioterapia poate fi utilizată în cazuri selecționate, pentru paliția simptomelor cauzate de tumori primare și boli metastatice (metastaze cerebrale, epidurale, osoase);
- supraviețuirea medie este de 9-11 luni, iar rata de supraviețuire la 2 ani este de sub 5%.

Conform ghidului Societății Medicale de Oncologie publicat în anul 2013 intitulat „Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†”, de M. Früh et al., aflat în vigoare la data redactării acestui raport, recomandările terapeutice sunt următoarele:

- 4–6 cicluri cu etopozidă + cisplatină sau carboplatină [I, B];
- pentru pacienții tineri se recomandă administrarea de etopozidă + cisplatină [II, B];
- asocierea dintre irinotecan și cisplatină, sau gemcitabină și carboplatină (pentru pacienții cu un prognostic prost) sau asocierea topotecan + cisplatină sunt alternative terapeutice de luat în considerare în condițiile în care etopozida este contraindicată [II, C].

În contextul prevederilor H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 01.09.2020 și ale O.M.S./C.N.A.S. nr. 1301/500/2008 cu ultima completare din data de 27.05.2020, apreciem că prin raportare la chimioterapia de linia I destinată cancerului pulmonar cu celule mici, respectiv Etoposidum + Carboplatinum/ Cisplatinum, considerată terapia standard pentru stadiu extensiv conform ghidului european și ghidului național amintit, medicamentul cu DCI Atezolizumab reprezintă singura alternativă terapeutică medicamentoasă.

#### **4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Conform informațiilor prezentate în raportul francez amintit la punctul 2.1., speranța de supraviețuire pentru pacienții cu neoplasm bronșic cu celule mici, încadrați în stadiul IV, care nu au fost tratați este de 3-6 luni. Administrarea terapiei la acești pacienți se corelează cu o creștere a supraviețuirii în valoare mediană de 10-12 luni [Pr Sébastien Couraud et al. 2019].

#### **4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Având în vedere rezultatele obținute în studiul clinic cu protocol IMpower133, analizate de către experții francezi, scoțieni și germani, constatăm că acest criteriu de evaluare nu este îndeplinit.



**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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 informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform publicației de pe site-ul Orphanet intitulată „List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order 2020,, cancerul pulmonar cu celule mici reprezintă una dintre afecțiunile încadrate ca boală rară, având atribuit codul **ORPHA: 70573**.

**5. PUNCTAJ**

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. SMC - avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP Tecentriq	15
2.2. G-BA - raport publicat cu aviz pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP Tecentriq	15
<b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE pentru DCI Atezolizumab : 8 sau 7 state membre ale UE rambursează acest medicament</b>	20
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult 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 informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>





## 6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Atezolizumab întrunește punctajul de **incluere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.**

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Atezolizumab cu indicația: „*Tecentriq, în asociere cu carboplatină și etopozidă, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți,,*

*Raport finalizat la data de 25.02.2021*

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**