

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ATEZOLIZUMAB

INDICAȚIA: În monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie

Data depunerii dosarului

09.07.2018

Număr dosar

26930

PUNCTAJ: 70/55



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Atezolizumab
1.2. DC: Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: L01XC15
1.4. Data eliberării APP: 21 septembrie 2017
1.5. Deținătorul APP: Roche Registration GMBH-reprezentată prin SC Roche România SRL
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	1200 mg/20 ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x 20 ml soluție (1200mg)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	23329,91 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	23329,91 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înainte administrării Tecentriq.	- Doza recomandată este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. - Dacă o doză de Tecentriq planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze. - Nu se recomandă reduceri ale dozei de Tecentriq.	- Tratamentul cu Tecentriq trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului. - Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

- Pacienți vârstnici: Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.
- Insuficiență renală: Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică: Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Tecentriq nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.
- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Tecentriq la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.
- Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 : Pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC, ES-SCLC și din studiile cu indicație de terapie de linia a 2-a pentru CU.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Tecentriq a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 30 mai 2018.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Atezolizumab în monoterapie a fost considerat:
 - **important** pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC cu mutații ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq.
 - **Insuficient** pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, ALK-pozitiv, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie.
- Tecentriq a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) comparativ cu Docetaxel pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie, având în vedere demonstrarea superiorității atezolizumab comparativ cu docetaxel în ceea ce privește supraviețuirea globală (cu un câștig absolut de 4,2 luni), incertitudinile cu privire la efectul din subgrupul de pacienți cu mutație EGFR, natura deschisă a studiului, ceea ce face imposibilă studiarea datelor de calitate a vieții. Pacienților cu NSCLC cu mutații ale EGFR trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Taxotere și genericele sale (Docetaxel), Alimta și medicamentele pe bază de pemetrexed, Gemzar și genericele sale (Gemcitabina), Navelbine și genericele sale (vinorelbina), Opdivo (Nivolumab), Keytruda (Pembrolizumab).

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Tecentriq în sistemul de compensare.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Tecentriq a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 16 mai 2018.

În raportul NICE TA 520 medicamentul Atezolizumab este recomandat ca opțiune pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie (și tratament ținut în cazul NSCLC cu mutații EGFR sau ALK-pozitive), numai dacă:

- atezolizumab este oprit la 2 ani de tratament neîntrerupt sau mai devreme dacă boala progresează și
- compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

Tratamentul pentru NSCLC după chimioterapie includ docetaxel în monoterapie, pembrolizumab (pentru tumorile care exprimă proteina PD-L1) și nintedanib plus docetaxel pentru adenocarcinom.

Dovezile din studii clinice arată că pacienții tratați cu atezolizumab trăiesc mai mult decât cei care au primit docetaxel în monoterapie. Nu există dovezi care să compare în mod direct atezolizumab cu pembrolizumab. Însă analiza indirectă arată că pentru pacienții cu boală PD-L1 pozitiv, nu ar exista o diferență în ceea ce privește beneficiul de supraviețuire pentru atezolizumab comparativ cu pembrolizumab.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Tecentriq fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1336/18) a fost publicat în data de 9 iulie 2018.

Medicamentul cu DCI Atezolizumab este acceptat pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția ca monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq. Tratamentul cu Atezolizumab este supus unei reguli de oprire a tratamentului la doi ani de administrare.

Atezolizumab, comparativ cu monoterapie standard cu taxani, a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea globală la pacienții adulți cu NSCLC avansat, a căror boală a progresat după chimioterapia pe bază de platină.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul Atezolizumab a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații ale EGFR trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Atezolizumab. Raportul de evaluare A 17-50 a fost publicat în data de 27 decembrie 2017.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de Atezolizumab versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabel: Atezolizumab - Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație ^a	Terapie comparatoare adecvată ^b	Probabilitate și amploarea beneficiului suplimentar
Pacienți adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, după tratament anterior cu chimioterapie, care sunt eligibili pentru tratament cu Docetaxel, Pemetrexed sau Nivolumab ^c	Docetaxel , Pemetrexed sau Nivolumab ^d	Pacienți adulți cu: - Status înalt PD-L1(TC 3 sau IC3): indiciu de beneficiu suplimentar semnificativ - Status PD-L1 scăzut (TC 0/1/2 și IC0) / 1/2): indiciu de beneficiu suplimentar necuantificabil
Pacienți adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, după tratament anterior cu chimioterapie, care nu sunt eligibili pentru tratament cu Docetaxel, Pemetrexed sau Nivolumab ^c	Cea mai bună îngrijire paliativă ^e	Nu a fost dovedit beneficiu suplimentar

a: Pentru domeniul de aplicare prezent se presupune că pacienții cu NSCLC se află în stadiul de boală IIIB până la IV (stadializare conform IASL1, UIC2), fără indicație pentru rezecție curativă, tratament radiologic respectiv Radiochimioterapie. Tratamentul este paliativ. După finalizarea terapiei de primă linie, viitorul tratament depinde de evoluția bolii, starea generală, succesul și tolerabilitatea terapiei de primă linie, comorbidități, histologia tumorii, mutații active și dorința de terapeutică a pacientului.

b: Se prezintă terapia comparatoare adecvată stabilită de către Comitetul federal. În cazul în care societatea farmaceutică în baza stabilirii terapiei comparative adecvate prin Comitetul Federal a putut alege din mai multe alternative o terapie comparativă, alegerea corespunzătoare a societății farmaceutice este marcată cu litere îngroșate

c: Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații ale EGFR trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Atezolizumab.

d: cu excepția histologiei epitelial-scuamoase

e: cel mai bun tratament optim, specific pacientului pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții

ALK: kinaza din limfomul anaplastic; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ; EGFR: receptorul factorului de creștere epidermal; G-BA: Comitetul federal comun; IC: celulă imună; NSCLC: neoplasm bronho-pulmonar fără celule mici; PD-L1: Ligand al mortii celulare programate; pU: companie farmaceutică; TC: celula tumorală

Procedura pentru obtinerea unei declaratii globale privind beneficiul suplimentar reprezinta o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Tecentriq a fost evaluată tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 16 martie 2018.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului atezolizumab , a fost analizat tratamentul cu atezolizumab comparativ cu ACT astfel:

- Atezolizumab ca monoterapie pentru pacienții adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, după tratament anterior cu chimioterapie, care sunt eligibili pentru tratament cu Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab sau Pembrolizumab. În acest caz , comparatorii relevanți pentru practica clinică (ACT) din Germania sunt reprezentați de: Docetaxel sau Pemetrexed sau Nivolumab sau Pembrolizumab

(Pemetrexed: cu excepția histologiei epiteliale predominant scuamoase, Pembrolizumab: numai pentru pacienții cu tumori care exprimă PD-L1 (TPS $\geq$ 1%)).

A fost demonstrat un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil comparativ cu Docetaxel.

- Atezolizumab ca monoterapie pentru pacienții adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, după tratament anterior cu chimioterapie, care nu sunt eligibili pentru tratament cu Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab sau Pembrolizumab. Comparatorul relevant pentru practica clinică din Germania este reprezentat de: cea mai bună îngrijire paliativă.

Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar.

Medicamentul Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie, pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații ale EGFR trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq, a primit avis pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 16 martie 2018 în Germania.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Atezolizumab este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie, solicitant nu a propus niciun comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat.

Conform informațiilor menționate în documentația depusă de către DAPP, comparatorul pentru atezolizumab administrat în monoterapie pentru tratamentul neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, la pacienții adulți, după tratament anterior cu chimioterapie, având în vedere practica medicală curentă din România, este medicamentul cu DCI Nivolumab (DC Opdivo). Ca urmare a faptului că, în România, medicamentul Nivolumab este rambursat condiționat în această indicație terapeutică, în baza unui contract cost-volum și ținând cont de prevederile ordinului MS nr. 861/2014 (art. 1 din Anexa 1), medicamentul nivolumab nu poate fi ales ca și comparator relevant pentru atezolizumab. Din acest motiv DAPP consideră că nu există un comparator adecvat pentru medicamentul atezolizumab pentru indicația evaluată.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018 actualizat.

Calculul costului terapiei cu DCI ATEZOLIZUMAB (DC TECENTRIQ)

Atezolizumab (DC Tecentriq)

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (Roche Registration GMBH) este comercializată în cutie cu 1 flacon x 20 ml soluție (1200mg), care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 23329,91 lei.

Conform RCP-ului, doza recomandată de Tecentriq în monoterapie este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.



Costul anual al terapiei cu DCI Atezolizumab este de **396608,47 lei** (17 flacoane x 23329,91 lei).

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR

Criterii de evaluare		Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată		15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		15
2.2.SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		
2.3.IQWIG / G-BA- aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		15
3. Statutul de compensare al DCI Atezolizumab în statele membre ale UE – 15 țări		25
4. Costurile terapiei		
Impact bugetar față de comparator-nu poate fi estimat		0
• TOTAL PUNCTAJ		70 puncte

Pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv

Criterii de evaluare		Punctaj
5. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic insuficient în indicația evaluată		0
6. ETM bazată pe cost-eficacitate		
6.1.NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		15
6.2.SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		
6.3.IQWIG / G-BA- aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP		15
7. Statutul de compensare al DCI Atezolizumab în statele membre ale UE – 15 țări		25
8. Costurile terapiei		
Impact bugetar față de comparator-nu poate fi estimat		0
• TOTAL PUNCTAJ		55 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Atezolizumab** pentru indicația: *" în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC cu mutații ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq,,* **înrunește punctajul de admitere condiționată** 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, sublista C2, P3: Programul Național de Oncologie.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Atezolizumab** pentru indicația: *" în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC ALK-pozitiv trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq,,* **nu înrunește punctajul de admitere** 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, sublista C2, P3: Programul Național de Oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Atezolizumab** pentru indicația: *"în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Pacienților cu NSCLC cu mutații ale EGFR trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării Tecentriq,,*

Raport finalizat în data de 28.10.2019

Director Direcția de Evaluare a Tehnologiilor medicale
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu