



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ATEZOLIZUMAB

INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină

Data depunerii dosarului	27.06.2018
Număr dosar	4939

PUNCTAJ: 85





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atezolizumab

1.2. DC: Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție 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 soluție perfuzabilă
Concentrația	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. 1468 din 2018, actualizat

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	23,329.91 lei
Prețul 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 soluție perfuzabilă

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină.	Doza recomandată de Tecentriq 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.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța este publicat 1 raport de evaluare pentru medicamentul cu DCI Atezolizumab având indicația menționată la punctul 1.9. Conform acestui raport datat 20 februarie 2019, medicamentul atezolizumab **nu a primit aviz favorabil rambursării** ca tratament pentru carcinomul urotelial local avansat sau metastazat, la pacienți adulți care au urmat un tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină.



2.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a evaluat medicamentul atezolizumab pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul a fost publicat pe site-ul oficial al institutului în data de 13 iunie 2018 și cuprinde **recomandarea de rambursare** a medicamentului atezolizumab sub rezerva îndeplinirii a 2 condiții:

- administrarea medicamentului să fie întreruptă după 2 ani de zile de tratament continuu sau mai devreme dacă s-a înregistrat progresia bolii;
- sunt respectate condițiile prevăzute în acordul de acces la terapie.

Conform raportului de evaluare, opțiunile terapeutice rambursate pentru carcinomul urotelial local avansat sau metastazat, post tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sunt: docetaxel, paclitaxel sau cel mai bun tratament suportiv.

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 menționată la punctul 1.9., conform raportului cu nr. 1297/18 publicat pe site-ul instituției scoțiene în data de 12 martie 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. Raportul datat 22 decembrie 2017 având nr. A17-52 prezintă evaluarea beneficiilor adiționale prezentate de atezolizumab versus terapia comparator adecvată, propusă de către experții Comitetului Federal Comun. Terapia considerată adecvată de către experții germani a fost reprezentată de: vinflunină sau chimioterapia pe bază de cisplatină.

Au fost identificate 2 situații, pentru fiecare în parte fiind stabiliți anumiți comparatori:

- pacienți care prezintă recidivă timpurie (≤ 6 luni)
 - comparator: vinflunină
- pacienți care prezintă recidivă tardivă (> 6 până la 12 luni)
 - comparatori: vinflunină sau un nou ciclu de chimioterapie pe bază de cisplatină.

Au fost analizate rezultatele unui singur studiu clinic (studiul clinic cu protocol IMvigor211), randomizat, cu design deschis și 2 brațe de tratament: atezolizumab versus chimioterapie cu vinflunină, paclitaxel sau docetaxel.

Concluzia experților germani a fost că atezolizumabum, raportat la terapia comparator prezintă un **beneficiu terapeutic suplimentar considerabil**.

2.2.3.2 ETM bazată pe cost-eficacitate- G-BA

Raportul Comitetului Federal Comun privind evaluarea atezolizumab cu indicația menționată la punctul 1.9, este publicat pe site-ul oficial al instituției germane și prezintă următoarea concluzie: atezolizumabul prezintă **un indiciu de beneficiu suplimentar față de comparator**.



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 18 state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, 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 pacienții cu o speranță medie de supraviețuire 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.

Considerat a fi o tumoră chimiosensibilă, carcinomul urotelial tratat cu chimioterapie se asociază cu o speranță de supraviețuire modestă. În acest context, în ghidul ESMO intitulat „*Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”, publicat în anul 2014, ghid aflat în vigoare la data prezentei evaluări, se menționează că mediana supraviețuirii în cazul pacienților care prezentau cancer urotelial stadiu avansat sau metastatic tratați cu chimioterapie pe bază de săruri de platină a fost de aproximativ 14 luni.

Supraviețuirea globală a pacienților cu neoplasm urotelial în stadiu avansat sau metastatic este redusă în cazul înregistrării eșecului la chimioterapia administrată. Dovezile provenite dintr-un studiu clinic de fază III, randomizat, cu design deschis, care a înrolat 370 de pacienți, atestă că mediana supraviețuirii globale în cazul pacienților diagnosticați cu neoplasm urotelial stadiu avansat, care prezentau eșec în urma administrării chimioterapiei ca tratament de primă linie, a fost de 4,3 luni pentru pacienții tratați cu cea mai bună îngrijire suportivă versus 6,9 luni, pentru pacienții tratați cu vinflunină și cea mai bună îngrijire suportivă, diferența fiind semnificativă statistic ($p = .040$).

Prin urmare, conform datelor din literatura de specialitate, considerăm că speranța medie de supraviețuire în cazul pacienților care prezintă carcinom urotelial local avansat sau metastazat, după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină este sub 12 luni.

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.



Rezultatele privind eficacitatea și siguranța atezolizumabului au fost evaluate în cadrul a 2 studii clinice, ale căror rezultate au fost analizate de către autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE). Acestea sunt: studiul clinic cu protocol IMvigor 210 și studiul clinic cu protocol IMvigor 211. Experții germani au analizat doar rezultatele studiului clinic IMvigor 211.

Studiul IMvigor 210 este un studiu de fază II care a înrolat pe un singur braț, 310 pacienți al căror diagnostic confirmat a fost de carcinom urotelial a cărui progresie a fost înregistrată după cel puțin un regim chimioterapic (cohorta 2), au evidențiat că media supraviețuirii globale obținută în urma terapiei cu atezolizumab a fost de 7,9 luni (95% CI: 6.7 -9.3). Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii sau apariția toxicității. Acest studiu a fost analizat de către experții NICE (conform raportului TA 525), care au apreciat că rezultatele obținute în privința supraviețuirii și a ratei de răspuns concordă cu cele provenite din experiența lor clinică cu atezolizumab. În plus, calitatea vieții pacienților care au răspuns la tratament a fost influențată favorabil de terapia cu atezolizumab, iar o parte dintre pacienții înrolați au supraviețuit o perioadă semnificativă de timp. Experții NICE au apreciat că rezultatele obținute cu atezolizumab sunt superioare celor raportate în urma administrării chimioterapiei.

Studiul clinic IMvigor 211 este un studiu clinic de fază III, cu design deschis, randomizat, în care s-a comparat eficacitatea și siguranța terapiei cu atezolizumab versus terapia cu vinflunină, paclitaxel sau docetaxel. În studiu au fost înrolați 931 de pacienți, dintre care 467 au fost alocați pe brațul cu atezolizumab, iar 464 au fost distribuiți pe brațul cu chimioterapie. Dintre cei 464 pacienți, 250 au primit vinflunină, iar 214 au primit un taxan (paclitaxel sau docetaxel). Pacienții înrolați în studiu au fost stratificați în funcție de nivelul expresiei tumorale PD-L1, respectiv: IC 0 (tumori care nu exprimă PD-L1 sau cu un nivel al expresiei PD-L1 < 1% din tumoră), IC1 (un nivel al expresiei PD-L1 situat între valorile $\geq 1\%$ și < 5% din tumoră), IC2/3 (un nivel al expresiei PD-L1 situat între valorile $\geq 5\%$ și < 10% din tumoră), IC 1/2/3 (un nivel al expresiei PD-L1 situat $\geq 10\%$ din tumoră). Criteriile imunohistochimice au fost combinate, astfel încât pacienții au fost încadrați în 2 grupuri: pacienți cu un nivel al expresiei PD-L1 $\geq 5\%$ din tumoră (IC 2/3) și pacienți cu un nivel al expresiei PD-L1 $\geq 1\%$ din tumoră (IC 1/2/3). Tratamentele au fost administrate până la progresia bolii sau apariția toxicității.

Obiectivele primare au fost reprezentate de supraviețuirea globală aferentă întregii populații incluse în studiu și supraviețuirea globală aferentă fiecărui grup subpopulațional, corespunzător celor 2 grupuri de pacienți constituite conform criteriilor imunohistochimice combinate.

Printre obiectivele secundare s-a numărat și supraviețuirea fără progresia bolii.

Rezultatele obținute după o perioadă de urmărire de 17,3 luni au arătat că pentru pacienții din grupul IC 2/3 mediana supraviețuirii globale a fost de 11,1 luni cu atezolizumab și respectiv 10.6 luni în grupul care a primit chimioterapie (HR=0.87; 95% CI 0.63 to 1.21), $p=0,4134$.

Mediana supraviețuirii globale aferentă întregii populații incluse în studiu a fost de 8,6 luni în grupul tratat cu atezolizumab și respectiv de 8,0 luni în grupul în care s-a administrat chimioterapie, cu o rată de hazard similară, respectiv HR=0.85 (95% CI 0.73 to 0.99), iar mediana supraviețuirii fără progresia bolii aferentă întregii populații incluse în studiu a fost de 2,1 luni în grupul tratat cu atezolizumab și de 4 luni în grupul tratat cu chimioterapie, conform raportului emis de NICE.

În cadrul aceluiași raport se menționează că terapia cu vinflunină nu este rambursată prin sistemul național de sănătate din Marea Britanie (NHS), astfel încât a fost efectuată o analiză cu scop exploratoriu de către compania care a solicitat evaluarea tehnică a atezolizumabului. Aceasta a relevat că mediana supraviețuirii globale este de 8,3 luni



pentru pacienții tratați cu atezolizumab versus 7,5 luni pentru pacienții tratați cu un taxan, rata de hazard obținută fiind de 0.73 (95% CI 0.58 to 0.92). În acest caz, supraviețuirea fără progresia bolii a fost de 2,1 luni cu atezolizumab versus 3,7 luni cu taxan.

Deși rezultatele obținute în cel de-al doilea studiu nu sunt semnificative statistic, extrapolarea aplicată de către experții NICE utilizând modelul Kaplan–Meier pentru determinarea influențării supraviețuirii globale de către medicația administrată în studiu, a evidențiat că terapia cu atezolizumab crește supraviețuirea medie, față de terapia cu taxani, cu aproximativ 8 luni.

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 referință din Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat 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 Agenția Europeană a Medicamentului statutul de medicament orfan sau DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni 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. 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 acțiune”.

În acest context, considerăm că pot fi acordate 10 puncte pentru cancerul urotelial vezical.

5. PUNTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – nu recomandă includerea medicamentului atezolizumab pe Lista medicamentelor rambursate din Franța	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE-raport publicat cu aviz pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP SMC – raport epublicat cu aviz negativ de rambursare	15
2.2. IQWIG/G-BA –rapoarte publicate care atestă existența unui indiciu de beneficiu terapeutic suplimentar	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 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 pacienții cu o speranță medie de supraviețuire 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 Boală rară conform Orphanet	10
TOTAL PUNCTAJ	85 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Atezolizumab întrunește punctajul de admitere **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 întocmirea protocolului terapeutic pentru atezolizumab având indicația: „*în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină*”

Raport finalizat la data de 02.09.2019

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

