



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ATEZOLIZUMAB**

**INDICAȚIE: *tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq$  5%***

Data depunerii dosarului

28.09.2020

Numărul dosarului

15343

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional**



## 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 eliberării APP: 21.09.2017  
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]

<b>Forma farmaceutică</b>	concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrație</b>	1200 mg
<b>Calea de administrare</b>	perfuzie intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	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. 1165/2020 cu ultima completare din data de 09.02.2021 [1]

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	19.586,85 lei
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L $\geq$ 5%.	Doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni.	Durata medie a tratamentului nu este menționată. Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.



Alte informații din RCP Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

#### **Grupe speciale de pacienți**

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea Tecentriq la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Pacienți vârstnici:** Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

**Pacienți asiatici:** Din cauza incidenței crescute a toxicităților hematologice observate la pacienții asiatici în cadrul studiului IMpower150, se recomandă ca doza inițială de paclitaxel să fie de  $175 \text{ mg/m}^2$ , cu administrare la interval de trei săptămâni.

**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 sau moderată. Tecentriq nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

**Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\geq 2$ :** Pacienții cu status de performanță ECOG  $\geq 2$  au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC, ES-SCLC, din studiile cu indicație 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 09.12.2020, medicamentul cu DCI Atezolizumab este inclus în programul P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este poziționat la poziția nr. 136 cu adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, precum și la nr. 147 cu adnotarea specifică contractelor cost-volum. [3]

În O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat cu ultima completare din data de 12.02.2021, protocolul aferent DCI Atezolizumab este următorul [4]:

**„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB\* )**

**\*) Introdus prin O. nr. 866/649/2020 de la data de 1 iunie 2020**

#### **A. Indicația terapeutică**

Atezolizumab 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.

**Această indicație se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).**

#### **Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- vârsta  $\geq 18$  ani



- *diagnostic de carcinom urotelial al bazinei, ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic sau citologic*
- *boala metastatică sau local avansată (nerezecabilă).*
- *status de performanță ECOG 0 - 2*
- *progresia bolii în timpul sau după un tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină sau recidiva bolii în primele 12 luni ce urmează unei chimioterapii adjuvante/neoadjuvante pe bază de săruri de platină.*

#### **CRITERII DE EXCLUDERE**

- *Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți*
- *Sarcină sau alăptare*
- *pacienți care au beneficiat anterior de administrarea unui imunoterapic, inhibitor PDL1 sau PD1 și au prezentat boala progresivă la acesta; pot beneficia de atezolizumab pacienții care au primit anterior un imunoterapic, inhibitor PDL1 sau PD1, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv*
  - *În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC sau dependente de corticoterapie; status de performanță ECOG > 2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu atezolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.*

#### **Doza și mod de administrare**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

**Durata tratamentului** - până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat

**Doze întârziate sau omise** - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze.

**Modificările dozei pe durata tratamentului** - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

**Doze întârziate sau întreruperea administrării dozei în funcție de toxicitate** - aceste recomandări sunt găsite în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului)

#### **Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant):**

- În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală
- În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate  $\geq 3$



- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

#### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

#### **Monitorizarea tratamentului:**

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conține:

- Examine imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii (criteriul de includere în tratament) - examen Computer tomograf / RMN / alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT, etc) în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

#### **MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII:**

- evaluare imagistică la un interval de 8 -12 săptămâni (în funcție de posibilități)
- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

#### **CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Progresia obiectivă a bolii (examine imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului

- Decizia medicului curant
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

#### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Vârștnici**

Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab la pacienți vârstnici.

##### **Insuficiență renală**



Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență renală.

#### **Insuficiență hepatică**

Nu s-au efectuat studii speciale cu atezolizumab la pacienți cu insuficiență hepatică.

#### **Femei aflate la vârsta fertilă**

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și timp de 5 luni după tratamentul cu atezolizumab.

#### **Sarcina**

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide.

#### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman.

#### **Fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității.

**Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală."

#### **B. Indicația terapeutică**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înainte administrării atezolizumab. ....

#### **PRECIZĂRI DETM**

Medicamentul cu DCI Atezolizumab a fost evaluat de către DETM, ca terapie pentru carcinomul urotelial local avansat sau metastazat, la pacienți adulți:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq 5\%$ .

Rapoartele de evaluare aferente au fost publicate pe site-ul ANMDMR. Acestea pot fi vizualizate prin accesarea următoarelor link-uri:

1. [https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/ATEZOLIZUMAB\\_TECENTRIQ\\_.pdf](https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/ATEZOLIZUMAB_TECENTRIQ_.pdf)
2. [https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/ATEZOLIZUMAB\\_TECENTRIQ\\_2.pdf](https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/ATEZOLIZUMAB_TECENTRIQ_2.pdf)

Conform documentelor publicate, punctajul rezultat în urma evaluării medicamentului Atezolizumab ca terapie pentru segmentul populațional reprezentat de pacienți adulți cu diagnostic de carcinomul urotelial local avansat sau metastazat, care au primit anterior chimioterapie cu săruri de platină a fost corespunzător includerii necondiționate în Listă, iar pentru segmentul populațional reprezentat de pacienți adulți care prezintă același diagnostic dar care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq 5\%$ , punctajul rezultat în urma evaluării tehnice a fost corespunzător includerii condiționate în Listă.



## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

### 2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Aplicantul a solicitat evaluarea tehnică a DCI Atezolizumab indicat ca terapie pentru carcinomul urotelial local avansat sau metastazat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq 5\%$  prin aplicarea criteriilor de adăugare în Listă.

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 și creează o blocadă dublă a receptorilor PD-1 și B7.1, contracarând astfel inhibarea mediată pe calea PD-L1/PD-1 a răspunsului imunitar și reactivând răspunsul imun antitumoral, fără a induce citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi. Atezolizumab nu influențează interacțiunea PD-L2/PD-1, permițând semnalelor inhibitorii mediate pe calea PD-L2/PD-1 să persiste.

Ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) poate fi exprimat pe suprafața celulelor tumorale și/sau celulelor imune care infiltrează tumora și poate contribui la inhibarea răspunsului imunitar antitumoral în micromediul tumoral. Legarea PD-L1 de receptorii PD-1 și B7.1 prezenți pe suprafața limfocitelor T și celulelor prezentatoare de antigen suprimă activitatea citotoxică a limfocitelor T, proliferarea limfocitelor T și producția de citokine.

Tratamentul cu atezolizumab, până la pierderea beneficiului clinic, a fost permis așa cum a fost definit acesta, pe baza următoarelor criterii:

- Absența simptomelor și semnelor (incluzând agravarea valorilor parametrilor de laborator [de exemplu, hipercalcemie nou apărută sau agravată]) indicând progresia inechivocă a bolii;
- Nicio scădere a scorului de performanță ECOG;
- Absența progresiei tumorale în localizările anatomice critice (de exemplu, boală leptomeningeală) care nu pot fi abordate cu ușurință și stabilizate prin intervenții medicale permise prin protocol înainte de administrarea repetată a dozelor;
- Dovada beneficiului clinic, evaluat de către investigator.

Siguranța și eficacitatea atezolizumab au fost evaluate în cadrul studiului clinic IMvigor210 (GO29293). Acest studiu clinic de fază II, multicentric, internațional, cu un singur braț a fost efectuat la pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili pentru terapia cu cisplatină și la pacienți cu carcinom urotelial căror li s-a administrat anterior chimioterapie. Numărul de pacienți incluși în studiu a fost 438. Au fost două cohorte de pacienți.



Cohorta 1 a inclus pacienți cu diagnostic de carcinom urotelial local avansat sau metastazat netratați anterior care nu erau eligibili pentru, sau nu puteau utiliza chimioterapie pe bază de cisplatină sau care au avut progresie a bolii la cel puțin 12 luni după tratament cu o schemă chimioterapică adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină.

Cohorta 2 a inclus pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o schemă chimioterapică pe bază de săruri de platină pentru carcinom urotelial local avansat sau metastazat sau care au avut progresie a bolii pe parcursul a 12 luni de tratament cu o schemă chimioterapică adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină.

În cohorta 1, au fost tratați 119 pacienți cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni până la progresi bolii. Vârsta mediană a fost de 73 ani. Cei mai mulți dintre pacienți au fost bărbați (81%) și majoritatea acestora au fost caucazieni (91%).

Cohorta 1 a inclus:

- 45 de pacienți (38%) cu status de performanță ECOG de 0,
- 50 pacienți (42%) cu status de performanță ECOG de 1 și
- 24 pacienți (20%) cu status de performanță ECOG de 2,
- 35 pacienți (29%) fără factori de risc Bajorin (status de performanță ECOG  $\geq$  2 și metastaze viscerale),
- 66 pacienți (56%) cu un factor de risc Bajorin și
- 18 pacienți (15%) cu doi factori de risc Bajorin,
- 84 pacienți (71%) cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară [RFG]  $<$  60 mL/min) și
- 25 pacienți (21%) cu metastaze hepatice.

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru cohorta 1 a fost rata de răspuns obiectiv confirmat (RRO), așa cum a fost evaluată de către o unitate independentă de analiză (IRF), utilizând criteriile RECIST versiunea 1.1 (RECIST v1.1).

Analiza primară a fost efectuată când toți pacienții au avut cel puțin 24 săptămâni de urmărire.

Durata mediană a tratamentului a fost de 15,0 săptămâni, iar durata mediană a urmăririi privind supraviețuirea a fost de 8,5 luni la toți pacienții eligibili netestați.

Au fost demonstrate RRO semnificative clinic, conform evaluării de către IRF pe baza RECISTv1.1; cu toate acestea, la comparația cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric, semnificația statistică pentru obiectivul principal nu a fost atinsă.

RRO confirmate conform IRF-RECIST v1.1 au fost de 21,9% (Î 95%: 9,3; 40,0) la pacienții cu expresie PD-L1  $\geq$  5%, de 18,8% (Î 95%: 10,9; 29,0) la pacienții cu expresie PD-L1  $\geq$  1% și de 19,3% (Î 95%: 12,7; 27,6) la toți pacienții eligibili netestați.

Durata mediană a răspunsului (DR) nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie a PD-L1, nici în grupul cu toți pacienții eligibili netestați.





Datele privind SG nu erau mature la un raport evenimente/pacienți de aproximativ 40%. Valoarea mediană a SG în toate subgrupurile de pacienți (expresia PD-L1  $\geq 5\%$  și  $\geq 1\%$ ) și la toți pacienții eligibili netestați a fost de 10,6 luni.

A fost efectuată o analiză actualizată cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 17,2 luni pentru cohorta 1, care este prezentată rezumativ în Tabelul 1.

Mediana DR nu a fost atinsă în niciunul dintre subgrupurile cu expresie PD-L1 și nici la toți pacienții eligibili netestați.

**Tabelul 1: Rezumatul datelor actualizate privind eficacitatea (cohorta 1 a studiului IMvigor210)**

<i>Criteriul de evaluare a eficacității</i>	<i>Expresia PD-L1 de <math>\geq 5\%</math> în CI</i>	<i>Expresia PD-L1 de <math>\geq 1\%</math> în CI</i>	<i>Toți pacienții eligibili netestați</i>
<b>RRO (evaluare IRF; RECIST v1.1)</b>	<i>n = 32</i>	<i>n = 80</i>	<i>n = 119</i>
<b>Număr de pacienți cu răspuns (%)</b>	9 (28,1%)	19 (23,8%)	27 (22,7%)
<b>ÎI 95%</b>	<b>13,8; 46,8</b>	<b>15,0; 34,6</b>	<b>15,5; 31,3</b>
<b>Număr de pacienți cu răspuns complet (%)</b>	4 (12,5%)	8 (10,0%)	11 (9,2%)
<b>ÎI 95%</b>	<b>(3,5; 29,0)</b>	<b>(4,4; 18,8)</b>	<b>(4,7; 15,9)</b>
<b>Număr de pacienți cu răspuns parțial (%)</b>	5 (15,6%)	11 (13,8%)	16 (13,4%)
<b>ÎI 95%</b>	<b>(5,3; 32,8)</b>	<b>(7,1; 23,3)</b>	<b>(7,9; 20,9)</b>
<b>DR (evaluare IRF; RECIST v1.1)</b>	<i>n = 9</i>	<i>n = 19</i>	<i>n = 27</i>
<b>Pacienți cu eveniment (%)</b>	3 (33,3%)	5 (26,3%)	8 (29,6%)
<b>Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)</b>	<b>NE (11,1; NE)</b>	<b>NE (NE)</b>	<b>NE (14,1; NE)</b>
<b>SFP (evaluare IRF; RECIST v1.1)</b>	<i>n = 32</i>	<i>n = 80</i>	<i>n = 119</i>
<b>Pacienți cu eveniment (%)</b>	24 (75,0%)	59 (73,8%)	88 (73,9%)
<b>Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)</b>	<b>4,1 (2,3; 11,8)</b>	<b>2,9 (2,1; 5,4)</b>	<b>2,7 (2,1; 4,2)</b>
<b>SG</b>	<i>n = 32</i>	<i>n = 80</i>	<i>n = 119</i>
<b>Pacienți cu eveniment (%)</b>	18 (56,3%)	42 (52,5%)	59 (49,6%)
<b>Valoarea mediană (luni) (ÎI 95%)</b>	<b>12,3 (6,0; NE)</b>	<b>14,1 (9,2; NE)</b>	<b>15,9 (10,4; NE)</b>
<b>Rata SG la 1 an (%)</b>	52,4%	54,8%	57,2%

ÎI=interval de încredere; DR=durata răspunsului; CI=celule imunitare infiltrante ale tumorii; IRF= unitate independentă de analiză; NE=nu se poate estima; RRO=rata de răspuns obiectiv; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie; RECIST= Criteriile pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide v1.1.

În cohorta 2, criteriile coprincipale de evaluare a eficacității au fost reprezentate de RRO confirmată, așa cum a fost evaluată de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 și RRO evaluată de către investigator conform criteriilor RECIST modificate (mRECIST). Aceasta a inclus 310 pacienți tratați cu atezolizumab 1200 mg administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni, până la pierderea beneficiului clinic.

Analiza primară a cohortei 2 a fost efectuată când toți pacienții au avut cel puțin 24 săptămâni de urmărire.

Studiul a atins obiectivele coprincipale în cohorta 2, demonstrând RRO semnificative statistic, evaluate de IRF conform RECIST v1.1 și evaluate de investigator conform mRECIST, comparativ cu rata de răspuns prespecificată de 10% din grupul de control istoric

De asemenea, a fost efectuată o analiză cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 21,1 luni pentru cohorta 2. RRO confirmate, așa cum au fost evaluate de către IRF utilizând criteriile RECIST v.1.1 au fost de 28,0% (ÎI



95%: 19,5; 37,9) la pacienți cu expresie a PD-L1  $\geq$  5%, de 19,3% (Î 95%: 14,2; 25,4) la pacienți cu expresie a PD-L1  $\geq$  1% și de 15,8% (Î 95%: 11,9; 20,4) la toți pacienții eligibili netestați.

RRO confirmată prin evaluarea de către investigator, utilizând criteriile mRECIST a fost de 29,0% (Î 95%: 20,4; 38,9) la pacienți cu expresie a PD-L1  $\geq$  5%, de 23,7% (Î 95%: 18,1; 30,1) la pacienți cu expresie a PD-L1  $\geq$  1% și de 19,7% (Î 95%: 15,4; 24,6) la toți pacienții eligibili netestați.

Rata răspunsului complet conform evaluării de către IRF, utilizând criteriile RECIST v.1.1 la toți pacienții eligibili netestați a fost de 6,1% (Î 95%: 3,7; 9,4).

Pentru cohorta 2, valoarea mediană a DR nu a fost atinsă în subgrupul cu expresie PD-L1 și nici la toți pacienții eligibili netestați; cu toate acestea, a fost atinsă la pacienți cu expresie a PD-L1  $<$  1% (13,3 luni; Î 95%, 4,2; NE).

Rata SG la 12 luni a fost de 37% la toți pacienții eligibili netestați.

Alt studiu clinic efectuat prin care a fost testată eficacitatea monoterapiei cu atezolizumab versus eficacitatea asocierii dintre atezolizumab și chimioterapia pe bază de săruri de platină versus eficacitatea chimioterapiei pe bază de săruri de platină, la pacienții cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat, netratat, a fost studiul clinic de fază III, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, cu protocol IMvigor130 (WO30070). Pacienții înrolați au fost încadrați în 2 categorii: pacienți eligibili pentru terapia cu cisplatină și pacienți care nu erau eligibili pentru administrarea de cisplatină.

Pe baza unei recomandări din partea Comitetului de Monitorizare Independentă a Datelor (CMID), ca urmare a unei revizuirii timpurii a datelor legate de supraviețuire, înrolarea de pacienților pe brațul de tratament cu atezolizumab în monoterapie, ale căror tumori au o expresie scăzută a PD-L1 (mai puțin de 5% colorație pozitivă a celulelor imune pentru PD-L1 prin imunohistochimie), a fost oprită după ce s-a observat scăderea generală a ratei de supraviețuire pentru acest subgrup. CMID nu a recomandat nicio modificare de terapie pentru pacienții care fuseseră deja randomizați și primeau tratament pe ramura de monoterapie. Nu s-au recomandat alte modificări. [2]

Conform informațiilor prezentate de către solicitant, datele publicate recent referitoare la studiul clinic IMvigor130 au aratat o supraviețuire generală de 17,7 luni pentru pacienții care au primit monoterapie cu atezolizumab.

## **2.2. Dovada compensării în statele membre ale UE**

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Atezolizumab indicat în *tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastazat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq$  5%* este rambursat în statele membre ale Uniunii Europene. Detalii sunt prezentate în tabelul 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	Da	100%
2	Belgia	Da	100%
3	Bulgaria	Da	-
4	Cehia	Nu	-
5	Cipru	Nu	-
6	Croația	Nu	-
7	Danemarca	Nu	-
8	Estonia	Da	100%
9	Finlanda	Nu	-
10	Franța	Nu	-
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	Nu	-
25	Spania	Nu	-
26	Suedia	Nu	-
27	Ungaria	Nu	-

### 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** indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastazat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq 5\%$ , întrunește criteriile de adăugare 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.* [5]

### 4. RECOMANDĂRI



Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Atezolizumab cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 2.

#### **Bibliografie:**

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021
2. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
3. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 1.045/04.12.2020 Publicată în M.Of. Nr. 1.199/09.12.2020
4. ORDIN\*) emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 140/127/2021 Publicat în M.Of. Nr. 146 bis/12.02.2021
5. ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 40/16.01.2018 Publicat în M.Of. Nr. 73/25.01.2018.

Raport finalizat în data: 15.03.2021

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