



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ATEZOLIZUMAB**

**INDICAȚIE:** *în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1  $\geq 1\%$  și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică*

Data depunerii dosarului	28.07.2023
Numărul dosarului	23762

**Actualizare protocol terapeutic**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atezolizumab

1.2. DC: Tecentriq 1200 mg / 20 ml 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: cunoscută

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 cu 1 flacon din sticlă x 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	17639,61 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	17639,61 lei

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

Tecentriq în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul TNBC nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1  $\geq 1\%$  și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Doze

Doza recomandată de Tecentriq este fie de 840 mg, administrată intravenos la interval de două săptămâni, sau 1200 mg administrată intravenos la interval de trei săptămâni, sau 1680 mg administrată intravenos la interval de patru săptămâni.

Tecentriq trebuie administrat înainte de nabpaclitaxel atunci când se dau în aceeași zi. Doza de nab-paclitaxel administrată este de 100 mg/ m<sup>2</sup> în zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.



## **Mod de administrare**

Tecentriq este destinat administrării intravenoase. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Tecentriq trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

## **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, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele și schema terapeutică.

### **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 mg/m<sup>2</sup> , 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, TNBC, ES-SCLC, din studiile cu indicație de terapie de linia a 2-a pentru CU și HCC .

## **1.10. Compensarea actuală**

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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, cu*



modificarile si completările ulterioare, medicamentul cu DCI Atezolizumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA 2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 147 notat cu simbolul \*\*Ω care arată că prescrierea se face pe baza protocoalelor terapeutice și în baza contractului cost-volum.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI Atezolizumab**

#### **CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (face obiectul unui contract cost volum)**

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul **cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat**, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1  $\geq$  1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

**Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).**

#### **I. Criterii de includere:**

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic și imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
- Pacienți cu statusul expresiei PD-L1  $\geq$  1%.

#### **II. Criterii de excludere:**

- Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

#### **Contraindicații relative\*):**

\*) Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

\*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.



### III. Tratament:

#### Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare imagistica prin care se arata stadiul avansat de boala
- Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc - vor fi stabilite de către medicul curant)

#### Doza și mod de administrare:

**Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **urmată de administrarea a nab-paclitaxel în doza de 100 mg/m<sup>2</sup>**. La fiecare **ciclu de 28 zile, Atezolizumab** trebuie administrat **în zilele 1 și 15**, iar **nab-paclitaxel** trebuie administrat **în zilele 1, 8 și 15**.

Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menține intervalul adecvat între doze.

**NU se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.**

#### Durata tratamentului

Tratamentul se va administra pacienților până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistica a bolii, în cazul în care nu exista și progresie clinica (simptomatica).

#### IV. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluare imagistica periodică - medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
- 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.

#### V. Efecte secundare

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

#### VI. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

- apariția progresiei imagistice a bolii dacă nu exista beneficiu clinic sau dacă exista și progresie clinică (simptomatică)
- apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat,
- apariția unei reacții adverse severe mediată imun (gradul 4, amenințătoare de viață) sau reapariția unei reacții de gradul 3 (cu excepția anumitor endocrinopatii); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea



tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- la decizia medicului/pacientului.

#### **VII. Prescriptori:**

Medici specialiști oncologie medicală (inițierea și continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE**

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, adăugarea este definită ca includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

Pentru medicamentul Tecentrq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, comparatorul privind calculul impactului bugetar este medicamentul Tecentrq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Comparatorul are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat.

Medicamentul cu DC Tecentrq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se regăsește în Lista de medicamente rambursate aprobată prin Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare în Sublista C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% , SECȚIUNEA 2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 147 notat cu simbolul \*\*Ω care arată că prescrierea se face pe baza protocoalelor terapeutice și în baza contractului cost-volum.



## Precizări DETM

**Analiza de impact financiar este făcută cu prețul nou cu amănuntul, conform Aviz Ministerul Sănătății AR 21103/2022, “ Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, **aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății**, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient”.**

### 3. Analiza de impact financiar

#### **Costurile terapiei anuale cu Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**

Conform RCP, doza recomandată de Tecentriq este de 840 mg, administrată intravenos la interval de două săptămâni.

**Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă** se prezintă sub formă de cutie cu 1 flacon din sticlă x 14 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu un preț de 12.181,36 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 12.181,36 Lei/ UT.

Costul terapiei anuale este **316.715,36** Lei (12.181,36 x 26 administrări) .

#### **Costurile terapiei anuale cu Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**

Conform RCP, doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată intravenos la interval de trei săptămâni.

**Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă** se prezintă sub formă de cutie cu 1 flacon din sticlă x 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu un preț de 17.639,61 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 17.639,61 Lei/ UT.

Costul terapiei anuale este **299.873,37** Lei (17.639,61 x 17 administrări) .

Comparând costurile celor două forme farmaceutice, pe o perioadă de 1 an, se constată că administrarea medicamentului **Tecentriq 1200 mg** , generează cheltuieli cu 5,31 % mai mici decât **Tecentriq 840 mg**, rezultând un impact **bugetar negativ**.



#### 4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI **Atezolizumab 1200 mg** în indicația „*în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezekabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1  $\geq$  1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică*” 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. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI **Atezolizumab** și includerea concentrației de **1200 mg, în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezekabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1  $\geq$  1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.**

#### Referințe bibliografice :

- 1.RCP ATEZOLIZUMAB ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230526159413/anx\\_159413\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230526159413/anx_159413_ro.pdf))
- 2.O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.
- 3.H.G. Nr. 720/2008 republicată
- 4.O.M.S. 564/2021 , actualizat.

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