



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ATEZOLIZUMAB

INDICAȚIA: în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrează tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR

Data depunerii dosarului

21.04.2022

Număr dosar

5989

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Atezolizumab

1.2. DC: Tecentriq 1200 mg, 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF05

1.4 1.4. Data eliberării APP: 21 septembrie 2017

1.5. Deținătorul APP : ROCHE REGISTRATION GMBH - Germania

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	1200 mg/20 ml	840 mg/14 ml
Calea de administrare	Pentru administrare intravenoasă.	Pentru administrare intravenoasă.
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. conținând 20 ml concentrat soluție	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 14 ml conc. pt. sol. perf

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 15.03.2023:

Concentrație	1200 mg	840 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	17.639,61	12.181,36
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	17.639,61	12.181,36

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP:

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrază tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR



Indicația	Doza recomandată	Durata tratamentului
Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrează tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR	<ul style="list-style-type: none">• 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau• 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau• 1 680 mg la interval de 4 săptămâni	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

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. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, 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 ≥ 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/m², 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) ≥ 2

Pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 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 H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, medicamentul cu DCI Atezolizumab este încadrat:

- la poziția 136 în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie și este adnotat cu „**1” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.



- La poziția 147 în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie și este adnotat cu „**10” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi iar prescrierea medicamentului se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Atezolizumab prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat în data de 16.03.2023 este următorul:

„1. CARCINOMUL UROTELIAL

(.....)

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NONSMALL CELL LUNG CANCER)

A. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

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, înaintea administrării atezolizumab.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.



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

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); 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.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale



- 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. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic

• 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. 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.

• Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

B. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic și imagistic

- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala "ALK pozitivă"), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți

- Sarcină

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:



Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:

Pe parcursul **fazei de inducție**, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **urmată de administrarea de bevacizumab, paclitaxel și apoi de carboplatină**. Ciclurile de tratament în faza de inducție se repeta la interval de **trei săptămâni** și se administrează **patru sau șase cicluri**.

Faza de inducție este urmată de **faza de întreținere** (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** urmat de administrarea de **bevacizumab**, ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologică inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologică a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant și este recomandat dacă nu exista progresie clinică (simptomatică).

Modificarea dozei:

NU se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie **amânată** și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient.

recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient. Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Statusul de performanță: Pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- 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. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. (gradul 4 toxicitate). 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.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platina (carboplatin sau cisplatin) și etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*):

*) Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, 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:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.



Doza și mod de administrare:

Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid 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 sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni.

Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

Durata tratamentului: până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Modificarea dozei:

NU se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiența hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient. Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. 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 ESSCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)
- 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. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu exista o deteriorare simptomatică semnificativă.



- *Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. 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.*

- *Decizia medicului sau a pacientului.*

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

Pentru medicamentul Tecentriq a fost încheiat între CNAS și DAPP un contract cost-volum pentru indicația "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, înaintea administrării atezolizumab" și pentru indicația „Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare".

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață Roche România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea medicamentului Tecentriq (DCI: Atezolizumab) în Listă pentru un nou segment populațional și anume „*Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrează tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR*” și pentru adăugarea concentrației de 840 mg, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Medicamentul Tecentriq/Atezolizumab este aprobat în Europa pentru mai multe indicații terapeutice, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente: carcinomul urotelial (CU), cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) în stadii incipiente, NSCLC metastazat, cancer bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC), cancer mamar triplu negativ (TNBC), carcinom hepatocelular (HCC).



3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Segmentul populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de pacienți adulți cu NSCLC metastazat, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a $\geq 50\%$ din CT sau pe $\geq 10\%$ din celulele imune care infiltrează tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR.

Testele moleculare pentru EGFR, ROS1 și rearanjamentele ALK sunt recomandate pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular non-scuamos, pentru a determina eligibilitatea tratamentelor cu terapii țintite. Pentru acești pacienți care au mutații EGFR sau translocatii ALK prezente, standardul de tratament este reprezentat de inhibitorii de tirozin kinaza. Determinarea expresiei PD-L1 este folosită în practica clinică pentru a determina dacă pacientului i se potrivește monoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imune (așa numiții immune-checkpoints inhibitor). O expresie crescută a PD-L1 pe celulele tumorale sau cele imune poate indica o magnitudine a răspunsului la imunoterapie în tratamentul cancerului, dar anumiți inhibitori ai punctelor de control imune au demonstrat eficacitate indiferent de nivelul expresiei PD-L1.

Conform ghidurilor ESMO, chimioterapia pe bază de platină este o parte esențială a tratamentului local NSCLC avansat (LA-NSCLC), deoarece îmbunătățește supraviețuirea în tumori considerate rezecabile, precum și în tumorile nerezecabile. În ciuda tratamentelor aprobate până în prezent, ratele de supraviețuire ale pacienților cu NSCLC sunt încă scăzute și incidența bolii este în creștere. Acest lucru conferă un impact negativ asupra calității vieții, stării de bine și funcționalității în cadrul familiei; de asemenea impun o povară economică și socială substanțială. Mai mult decât atât, există loc pentru îmbunătățirea raportului beneficiu/risc actual observat cu terapiile existente. Este încă nevoie de tratamente adiționale pentru pacienții cu NSCLC, iar acolo unde pacienții nu sunt considerați eligibili pentru terapia combinată, monoterapia cu un inhibitor al punctelor de control imune reprezintă o opțiune atractivă indiferent de histologie.

Ghidurile ESMO recomandă două combinații de medicamente de chimioterapie adjuvantă, de preferință cu cisplatină. Regimul cel mai frecvent studiat este cisplatină + vinorelbina. Nu sunt recomandate regimuri specifice de către ESMO pentru terapia neoadjuvantă.

Conform EMA/240197/2022 EMEA/H/C/004143,,La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat sau care s-a răspândit, Tecentriq este mai eficace decât docetaxelul (alt medicament împotriva cancerului) în ceea ce privește prelungirea vieții pacienților. Într-un studiu principal care a cuprins 850 de pacienți, cei care au primit Tecentriq au trăit în medie 14 luni, iar cei care au primit docetaxel au trăit 10 luni. Într-un al doilea studiu, care



a cuprins 287 de pacienți, cei tratați cu Tecentriq au trăit în medie 13 luni, față de 10 luni cât au trăit pacienții tratați cu docetaxel.

În alt studiu principal, care a cuprins 1 202 pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiu avansat și care s-a răspândit, dar care nu fuseseră tratați anterior cu chimioterapie, pacienții care au primit Tecentriq în asociere cu paclitaxel, carboplatină și bevacizumab (alte medicamente împotriva cancerului) au trăit în medie 8,4 luni fără agravarea bolii, iar cei care au primit paclitaxel, carboplatină și bevacizumab au trăit în medie 6,8 luni fără agravarea bolii. În general, pacienții care au primit Tecentriq în asociere cu celelalte medicamente au trăit în medie 19,8 luni, față de 14,9 luni cât au trăit pacienții care au luat medicamentele fără Tecentriq.

Un alt studiu a investigat efectul Tecentriq la 679 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) care nu fuseseră tratați anterior și care nu aveau un tip de cancer numit NSCLC cu mutație EGFR sau ALK-pozitiv. Pacienții au trăit în medie 18,6 luni când au primit Tecentriq în asociere cu carboplatină și nab-paclitaxel, față de 13,9 luni când li s-a administrat combinația fără Tecentriq. În plus, pacienții au trăit aproximativ 7 luni fără agravarea bolii atunci când au primit combinația cu Tecentriq în comparație cu 5,5 luni fără Tecentriq.

Într-un studiu suplimentar pe 205 pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici metastazat, care nu fuseseră tratați anterior cu chimioterapie, pacienții care au primit Tecentriq au trăit în medie 20,2 luni, comparativ cu 14,7 luni în cazul celor care au primit chimioterapie pe bază de platină și fie pemetrexed, fie gemcitabină.

Tecentriq s-a dovedit eficace la pacienții cu NSCLC în stadiu incipient fără mutații EGFR sau ALK, la care peste 50 % din celulele canceroase aveau proteina PD-L1 pe suprafața lor și care au avut o intervenție chirurgicală pentru îndepărtarea completă a cancerului înainte de a li se administra terapia pe bază de platină. După aproximativ 32 de luni, în jur de 77 % din pacienții care au primit Tecentriq (82 din 106) nu mai aveau semne de revenire a cancerului, în comparație cu 56 % (58 din 103) din pacienții care au primit tratamente standard pentru cancer. La momentul autorizării nu s-a observat niciun beneficiu la pacienții cu celule canceroase care prezentau o cantitate mai mică de proteine PD-L1 pe suprafața lor."

Figura 1 : Recomandările NCCN



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2023 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

PD-L1 \geq 50% First-line Therapy

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS

Preferred

- Pembrolizumab (category 1)^{46,47}
- (Carboplatin or cisplatin) + pemetrexed + pembrolizumab (category 1)^{48,49}
- Atezolizumab (category 1)⁵⁰
- Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵¹

Other Recommended

- Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab^{c,d} + atezolizumab (category 1)⁵²
- Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab⁵³
- Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁴
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵
- Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁵⁶
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 2B)⁵⁶

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁵⁷

SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Preferred

- Pembrolizumab (category 1)^{46,47}
- Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1)⁵⁸
- Atezolizumab (category 1)⁵⁰
- Cemiplimab-rwlc (category 1)⁵¹

Other Recommended

- Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1)⁵³
- Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1)⁵⁵
- Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 2B)⁵⁶
- Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine (category 2B)⁵⁶

Useful in Certain Circumstances

- Nivolumab + ipilimumab (category 1)⁵⁷

PD-L1 \geq 1-49% First-line Therapy

Continuation Maintenance

^a Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2–4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

^b Monitoring During Subsequent Therapy or Maintenance Therapy: Response assessment with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast every 6–12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

^d Criteria for treatment with bevacizumab: nonsquamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

References

NSCLC-J
2 OF 6

Version 2.2023, 02/17/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

3.2. DOVADA COMPENSARII IN ȚARILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI ATEZOLIZUMAB, indicat „în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a \geq 50% din CT sau pe \geq 10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR” este compensat în 6 țări din UE și Marea Britanie: Belgia, Bulgaria, Germania, Grecia, Slovenia și Marea Britanie.

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, indicat „în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a \geq 50% din CT sau pe \geq 10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI)



și care nu prezintă NSCLC ALK-pozitiv sau mutații EGFR”, 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 nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI ATEZOLIZUMAB cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 3 și adăugarea concentrației de 840 mg..

Bibliografie:

1. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220607155886/anx_155886_ro.pdf)
2. Raport EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tecentriq-epar-medicine-overview_ro.pdf)
3. ORDIN Nr. 564/499/2021 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, *Publicat în M.Of. Nr. 1.222 bis/20.12.2022*
4. Recomandări ESMO ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31841-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31841-1/pdf))
5. 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, *Publicată în M.Of. Nr. 1.267/29.12.2022*
6. 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, neinclusiunea 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, *Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020*
7. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, *Publicat în M.Of. Nr. 1.248/15.03.2023*
8. Ghiduri NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

Raport finalizat în data :21.03.2023

Coordonator
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu