



## 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, sau*
- *care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel de expresie a PD-L1  $\geq$  5%*

Data depunerii dosarului

15.03.2024

Numărul dosarului

8862

**Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi concentrații și a unei noi forme farmaceutice**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ATEZOLIZUMAB

1.2. DC: Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: L01FF05

1.4. Data eliberării APP: 21 Septembrie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

<b>Forma farmaceutică</b>	soluție injectabilă
<b>Concentrația</b>	1875 mg/15 ml (125 mg/ml)
<b>Calea de administrare</b>	administrare subcutanată
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie cu 1 flac. din sticlă x 15 ml sol.inj.

1.8. Preț conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată nr. AR3760/27.02.2024, eliberat de către Ministerul Sănătății :

<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie cu 1 flac. din sticla x 15 ml sol.inj.
<b>Concentrație</b>	1875 mg/15 ml (125 mg/ml)
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	18523.31
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	18523.31

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

*Indicație terapeutică*

*Carcinomul urotelial (CU)*

Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul CU 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 de expresie a PD-L1  $\geq$  5%.

*Doze și mod de administrare*

Tratamentul cu Tecentriq trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.



Pacienții tratați în mod curent cu atezolizumab pe cale intravenoasă pot trece la tratamentul cu Tecentriq soluție injectabilă.

**Testarea PD-L1 pentru pacienții având CU sau TNBC sau NSCLC.**

### **Tecentriq în monoterapie**

**Pacienții cu diagnostic de CU și indicație de terapie de linia întâi (L1), NSCLC în stadii incipiente și NSCLC metastazat de L1 trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.**

#### **Doze**

Doza recomandată de Tecentriq soluție injectabilă este de 1875 mg administrată la fiecare trei săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 1.

Tabelul nr. 1 Doza recomandată de Tecentriq pentru administrarea subcutanată

<b>Indicație</b>	<b>Doza recomandată și schema de administrare</b>	<b>Durata tratamentului</b>
<b>Tecentriq în monoterapie</b>		
CU de L1	1875 mg la fiecare 3 săptămâni	Până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
CU de L2	1875 mg la fiecare 3 săptămâni	Până la pierderea beneficiului clinic 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.*

##### *Vârstnici*

*Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozelor de Tecentriq*

##### *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).*

#### **Mod de administrare**

Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a administra pacientului forma farmaceutică adecvată (intravenoasă sau subcutanată), conform prescrierii.

Tecentriq soluție injectabilă nu este destinată administrării pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai prin injectare subcutanată.

Anterior administrării, soluția de Tecentriq soluție injectabilă trebuie scoasă de la frigider și lăsată să ajungă la temperatura camerei.

Se vor administra 15 ml de Tecentriq soluție injectabilă pe cale subcutanată, în coapsă, pe parcursul a aproximativ 7 minute. Se recomandă utilizarea unui set pentru perfuzie subcutanată (de ex. ac cu aripioare/în fluture). NU se va administra pacientului volumul rezidual din tubulatură.

Locul injectării trebuie alternat numai între coapsa stângă și cea dreaptă. Noile injecții trebuie administrate la distanță de minimum 2,5 cm de locul injectării anterioare și niciodată în zonele în care pielea este roșie, învinețită, sensibilă sau întărită. Pe parcursul tratamentului cu Tecentriq soluție injectabilă este de preferat ca injectarea altor medicamente pentru administrare subcutanată să se facă în locuri diferite.

### PRECIZĂRI DETM

Compania Roche România S.R.L., reprezentantul legal al DAPP Roche Registration GmbH în România, a solicitat evaluarea documentației depuse, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr.1 „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru adăugarea în cadrul indicației rambursate menționată la punctul 1.9 corespunzătoare DCI ATEZOLIZUMAB, a unei noi concentrații: *Tecentriq 1875 mg* și a unei noi forme farmaceutice: *soluție injectabilă* destinată administrării subcutanate .

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 modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ATEZOLIZUMAB (concentrația de 1200 mg) este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la 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, astfel:

- la poziția 136, adnotată cu simbolul „\*\*1”,
- la poziția 147 adnotată cu simbolul „\*\*1Ω”.

NOTĂ: *Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu „\*\*1” 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. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu „Ω” se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.*

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

##### **1. CARCINOMUL UROTELIAL**

*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, sau
- la cei care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq 5\%$ ).



\*) Pacienții cu carcinom urotelial netratați anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.

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

- vârsta  $\geq 18$  ani;
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinei (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic;
- boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivată inoperabilă;
- status de performanță ECOG 0 – 2;
- pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin sau care prezintă recidiva bolii în timpul sau în primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

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

- Hipersensibilitate la substanța de baza sau excipienți;
- Sarcina sau alăptare.

#### **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 cu boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; pacienți cărora li s-a administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecție HIV 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 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 progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

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

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.

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  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.

##### **Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu și cu acordul pacientului):**

- 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.

##### **Monitorizarea tratamentului:**

###### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat 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.

###### **Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:**

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 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.

#### **IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (examene 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 antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4 - 8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului 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.

#### **V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu Atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu Atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea Atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu Atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

#### **Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu Atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu Atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg și zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la  $\leq$  gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul cu Atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu Atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

#### **Colită mediată-imun**

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu Atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu Atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de  $\geq 4$  scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă  $> 5$  zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

#### **Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu Atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu Atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu Atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST  $> 3$  până la  $5 \times$  LSVN sau ale bilirubinei  $> 1,5$  până la  $3 \times$  LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună.



Tratamentul cu Atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu Atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST  $> 5,0 \times$  LSVN sau ale bilirubinei  $> 3 \times$  LSVN).

#### **Endocrinopatii mediate-imun**

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu Atezolizumab.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu Atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu Atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea Atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea Atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu Atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea Atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea Atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu Atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad  $\geq 3$  (glicemie în condiții de repaus alimentar  $> 250$  mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea Atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

#### **Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu Atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu Atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent.

#### **Reacții asociate perfuziei**

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu Atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu Atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu Atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

**Alte reacții adverse mediate imun:** pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barre semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea Atezolizumab trebuie amânată și administrați corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3 mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.

#### **VI. Prescripatori**

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



## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Având în vedere următoarele prevederi ale Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 actualizat:

- definiția adăugării unei DCI compensate, la Anexa 1, Art.1, lit.n):

"n) **adăugarea - includerea în cadrul aceleiași 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;**"

- Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1., „Pentru situațiile de **adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat**, care se utilizează în cadrul aceleiași 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.**”

2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

- la Anexa 2, cap.I, lit. A, pct.23,

Notă:

1. 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. **Costul terapiei se face pe**





*doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.*

2. Prin excepție de la pct. 1, în cazul în care DAPP/reprezentantul DAP își exprimă disponibilitatea pentru a încheia un protocol cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) pentru cofinanțarea tratamentului, conform art. 220 alin. (2) și art. 221 alin. (1) lit. m) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, costul terapiei se va calcula luând în considerare costul rezultat ca urmare a aplicării condițiilor menționate în adresa de exprimare a disponibilității. Expimarea disponibilității de a intra într-un protocol cu CNAS se va depune ca parte a dosarului de evaluare.

3. Costul terapiei se va calcula conform pct. 1 și pentru medicamentele pentru care se aplică criteriile de adăugare pentru o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

4. **Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.**

În concluzie, în cazul medicamentului cu DCI ATEZOLIZUMAB , adăugarea concentrației de 1875 mg/15 ml mg, presupune analiza de impact financiar.

### 3. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

Precizăm că în prezent medicamentul cu DCI ATEZOLIZUMAB este rambursat în regim de compensare 100% pentru indicația de la punctul 1.9, pentru concentrația de 1200 mg, forma farmaceutică: concentrat pentru soluție perfuzabilă.



Medicamentul cu DCI ATEZOLIZUMAB și DC Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost evaluat de către DETM pentru indicația de la punctul 1.9 și în concluzie, este validat ca și comparator.

**Conform RCP**, doza recomandată de Tecentriq pentru indicația de la punctul 1.9 este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni.

**CaNaMed:** TECENTRIQ 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (ROCHE REGISTRATION GMBH-GERMANIA) este condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă x 20 ml conc. pt. sol. perf. având un preț maximal cu TVA de 17.986,78 lei.

În cursul unuia an calendaristic se administrează 17 cicluri de tratament.

<b>Medicament</b>	<b>Mărime ambalaj</b>	<b>PAM/ambalaj (lei)</b>	<b>PAM/UT (lei)</b>	<b>Cost anual (lei) (17 cicluri)</b>	<b>Costuri față de comparator (%)</b>
<i>Tecentriq 1200 mg conc. pt. sol. perf.</i>	<i>1 flac. x 20 ml</i>	<i>17.986,78</i>	<i>17.986,78</i>	<i>305.775,26</i>	<i>-</i>
<i>Tecentriq 1875 mg sol. inj.</i>	<i>1 flac. din x 15 ml</i>	<i>18523.31</i>	<i>18523.31</i>	<i>314.896,27</i>	<i>+2,98%</i>

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT-unitate terapeutică

Impactul bugetar al costului anual al terapiei cu Tecentriq 1875 mg sol. inj. vs. Tecentriq 1200 mg conc. pt. sol. perf. este de + 2,98%, respectiv un impact bugetar neutru.

#### 4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI ATEZOLIZUMAB și DC Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă** pentru indicația de la punctul 1.9 întrunește punctajul 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, 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.*

#### 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ATEZOLIZUMAB și DC Tecentriq 1875 mg soluție injectabilă** cu includerea **concentrației de 1875 mg** în protocolul terapeutic aferent DCI ATEZOLIZUMAB din OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, pentru indicația terapeutică rambursată: „*Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul CU 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 de expresie a PD-L1  $\geq 5\%$ ”.

#### Referințe bibliografice :

1. RCP Tecentrig, INN-atezolizumab (europa.eu)
2. ORDIN Nr. 861/2014 "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. 364/28.04.2023.
3. ORDIN Nr.2408/2023 "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. 408/30.04.2024.
4. H.G. 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", publicată în M.Of. Nr. 382/24.04.2024.
5. 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. 391 bis/26.04.2024.

Raport finalizat la data de 05.06.2024

**Coordonator DETM**

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