

**Atezolizumab (TECENTRIQ™)**

Ditta	Roche
Forma farmaceutica	Concentrato per soluzione per infusione
Composizione qualitativa e quantitativa	<p>Ogni flaconcino da 20 ml di concentrato contiene 1.200 mg di atezolizumab.</p> <p>Atezolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 ingegnerizzato Fc diretto contro il ligando 1 (L1) del recettore di morte cellulare programmata (Programmed cell Death, PD) ed è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese tramite tecnologia del DNA ricombinante.</p>
Indicazioni terapeutiche come da scheda tecnica	<p>Tecentriq è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. Prima di essere trattati con Tecentriq, i pazienti con mutazioni attivanti il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (Epidermal growth factor receptor, EGFR) o con tumori positivi per la chinasi del linfoma anaplastico (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare.</p> <p>Tecentriq in monoterapia è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale (CU) localmente avanzato o metastatico: 1. dopo una precedente chemioterapia contenente platino; 2. che sono considerati non eleggibili al cisplatino ed il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 \geq 5%.</p>
Posologia	<p>La dose raccomandata di Tecentriq corrisponde a 1.200 mg somministrati per via endovenosa ogni tre settimane.</p> <p>Se si salta una dose programmata di Tecentriq, questa deve essere somministrata con la massima tempestività; si raccomanda di non attendere la successiva dose programmata. Il regime posologico deve essere corretto in modo da mantenere un intervallo di 3 settimane tra le dosi.</p> <p><u>Test per PD-L1 per pazienti affetti da CU</u> I pazienti affetti da CU non trattato precedentemente devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermato da un test validato.</p> <p><i>Durata del trattamento</i> Si raccomanda di trattare i pazienti con Tecentriq fino alla perdita di beneficio clinico o all'insorgenza di tossicità inaccettabile.</p>
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)	<p>Prezzo al pubblico: € 8.417,04</p> <p>Fonte: Gazzetta Ufficiale n. 162 del 14 Luglio 2018 (Determina n. 1017/2018).</p>



Prezzo ex-factory (IVA esclusa)	<p>Prezzo ex-factory: €5.100,00 o €4.602,75 (incluso lo sconto del -5% e -5%)</p> <p>Prezzo per le strutture del SSN: confidenziale (sconto obbligatorio alle strutture pubbliche del Servizio sanitario nazionale, ivi comprese le strutture di natura privato-convenzionata con il Servizio sanitario nazionale, sul prezzo ex Factory, come da condizioni negoziali).</p> <p>Fonte: Gazzetta Ufficiale n. 162 del 14 Luglio 2018 (Determina n. 1017/2018).</p>
ATC	L01XC18
Regime di rimborsabilità	<p>Classe H, registro AIFA</p> <p>Rispetto alle due indicazioni cliniche, Tecentriq è rimborsato limitatamente al trattamento in monoterapia di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (non small cell lung cancer, NSCLC) localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia</p> <p>Per l'indicazione di cui sopra Tecentriq è stato riconosciuto da AIFA come innovativo (Elenco farmaci innovativi, Legge di Bilancio 2017, indirizzo web: http://www.aifa.gov.it/content/archivio-elenco-farmaci-innovativi-legge-di-bilancio-2017). Per questo, in termini di finanziamento, atezolizumab accede al fondo di 500 milioni annui destinato ai farmaci oncologici innovativi.</p>
Spesa per paziente trattato	<p>Per il calcolo è stato utilizzato il prezzo ex-factory di €4.602,75 (incluso lo sconto del -5% e -5% e al lordo dello sconto obbligatorio per le strutture del SSN) per un flaconcino da 20 ml. La spesa per paziente trattato è stata calcolata per l'indicazione approvata e rimborsata (NSCLC), ma anche per quella approvata ma non ancora rimborsata (carcinoma uroteliale) assumendo come costo fiala quello ad oggi negoziato per lo NSCLC.</p> <p><u>Trattamento di seconda linea del NSCLC (indicazione rimborsata)</u> Costo terapia per paziente: €20.712. Dati utilizzati: durata mediana di trattamento di 3,4 mesi corrispondenti a 4,5 cicli di terapia come riportato nello studio di Rittmeyer et al. 2016; dose 1.200 mg per ciclo; prezzo ex-factory di una fiala da 1.200 mg, €4.602,75.</p> <p><u>Trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale (indicazione non rimborsata)</u> Costo terapia per paziente: €17.030 (dati utilizzati: durata mediana di trattamento di 2,8 mesi come riportato nello studio di Powles et al. (2018) ai quali corrispondono 3,7 cicli; dose 1.200 mg per ciclo; prezzo ex-factory di una fiala da 1.200 mg, €4.602,75).</p> <p>A causa della citata secretazione degli accordi negoziali tra AIFA e produttore, i costi sopra riportati sono maggiori di quelli reali.</p>
Comparator	<p>Gli interventi di riferimento, selezionati sulla base delle indicazioni approvate (ivi comprese quelle non sostenute da un confronto diretto vs atezolizumab), sono i seguenti:</p> <p>-seconda linea NSCLC: docetaxel, nivolumab, pembrolizumab;</p>



	-seconda linea carcinoma uroteliale avanzato dopo fallimento di una precedente terapia a base di platino: chemioterapia standard, nivolumab, pembrolizumab.
Dati di efficacia clinica	<p>Indicazione approvata in scheda tecnica e rimborsata in Italia</p> <p><u>Seconda linea NSCLC</u> Per il trattamento di seconda linea del NSCLC atezolizumab è stato valutato in due studi controllati randomizzati, ossia lo studio di Rittmyer et al. 2016 di fase III (OAK trail) e lo studio di Fehrenbacher et al. 2017 di fase II (POPLAR trail). Le Tabella 1 e 2 ne riportano i risultati in termini di sopravvivenza globale (OS) e di sopravvivenza libera da progressione (PFS) per tutta la popolazione di pazienti. Nella Tabella 2 (tratta dal trial OAK) sono invece presentati i valori di OS scorporati sulla base dell'espressione per PD-L1. Recentemente è stata inoltre pubblicata una metanalisi a rete che ha confrontato nivolumab e pembrolizumab (anti-PD1) verso atezolizumab (anti-PDL1) per il trattamento di pazienti con NSCLC che hanno fallito una precedente terapia a base di docetaxel (You et al. 2018). Questa metanalisi ha incluso 5 trial per un totale di 3024 pazienti; di questi 1117 avevano ricevuto pembrolizumab e nivolumab e 595 atezolizumab. Dai risultati emerge che nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab sono più efficaci di docetaxel, ma tra gli anti-PD1 e atezolizumab non c'è differenza né per quanto riguarda la sopravvivenza globale (HR, 1.14; 95% CI, 0.87-1.49) né per la sopravvivenza libera da progressione (HR, 1.24; 95% CI, 0.91-1.69). I risultati di questa metanalisi sono viziati da un bias perché per il pembrolizumab è stato usato il dato di OS, tratto dallo studio di Herbst et al. 2016, riguardanti i pazienti con espressione PD-L1 $\geq 50\%$ (che sono quelli che beneficiano maggiormente dall'uso del farmaco), mentre per l'atezolizumab è stato utilizzato il dato, derivante dal trial OAK, di OS del sottogruppo dei pazienti con espressione PD-L1 $< 1\%$, ossia dei pazienti che beneficiano che traggono il beneficio minore. Il confronto indiretto tra docetaxel, pembrolizumab e atezolizumab è stato condotto anche dalla ditta; i risultati di questo confronto sono stati riportati nel technology appraisal del NICE (TA520) il quale evidenzia che sia il pembrolizumab che l'atezolizumab determinano un vantaggio in termini di sopravvivenza nel confronto con docetaxel; d'altro lato, il pembrolizumab e l'atezolizumab hanno un'efficacia sovrapponibile.</p> <p>Indicazione approvata in scheda tecnica ma non rimborsata in Italia</p> <p><u>Seconda linea carcinoma uroteliale avanzato dopo fallimento di una precedente terapia a base di platino</u> Vedi Tabella 3.</p>
Sintesi dei dati di sicurezza	Se consideriamo l'indicazione per il NSCLC, l'RCT di Rittmeyer et al. (2016) riporta che gli eventi avversi di grado 3 o 4 si sono verificati in 227 (37%) su 609 pazienti trattati con atezolizumab e 310 (54%) su 578 pazienti trattati con docetaxel. Nel trial ci sono stati meno eventi avversi correlati al trattamento con atezolizumab rispetto a docetaxel, compresi eventi di grado 3 o 4. Nei 609 pazienti, gli eventi avversi più comuni sono risultati l'affaticamento (87 [14%] pazienti), la nausea (53 [9%] pazienti), la diminuzione dell'appetito (52 [9%] pazienti) e l'astenia (51 [8%] pazienti).



	<p>pazienti). Altri eventi avversi sono stati il prurito, più comune con atezolizumab che con docetaxel, il dolore muscoloscheletrico più comune con atezolizumab. Gli eventi avversi immunomediati riportati con atezolizumab comprendono la polmonite e la colite. Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificati in 46 (8%) su 609 pazienti con atezolizumab e in 108 (19%) su 578 pazienti con docetaxel.</p>
Sperimentazioni in corso	<p>Consultando il sito di ClinicalTrials.gov in data 24 Settembre 2018 (parola chiave: pembrolizumab) risultano 283 trial in corso a livello mondiale. Di questi studi, 54 coinvolgono anche centri italiani. Le sperimentazioni riguardano l'impiego di atezolizumab in varie patologie oncologiche.</p>



Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato atezolizumab per il trattamento del tumore polmonare metastatico.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento		End-point	Outcome	Autore (anno)				
Pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico pretrattati con chemioterapia a base di platino. Il 10% presentava mutazione nota del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), lo 0,2% mostrava riarrangiamenti del gene ALK (chinasi del linfoma anaplastico)	Atezolizumab 1.200 mg ogni 3 settimane N=425	Docetaxel 75 mg/m ² il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane N=425	OS ad un follow-up mediano di 21 mesi*§	Atezolizumab 13,8 mesi (95% CI 11,8-15,7)	Rittmeyer 2016 (Oak trail)				
				Docetaxel 9,6 mesi (95% CI 8,6-11,2)					
				PFS mediana**		Atezolizumab 2,8 mesi (95% CI 2,6-3)			
			Docetaxel 4 mesi (95% CI 3,3-4,2)						
			Pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico andati incontro a progressione durante o dopo un regime a base di platino.	Atezolizumab 1.200 mg ogni 3 settimane N=144		Docetaxel 75 mg/m ² il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane N=143	OS ad un follow-up mediano di 22 mesi#	Atezolizumab 12,6 mesi (95% CI 9,7-16,4)	Fehrenbacher 2017 (POPLAR trail)
								Docetaxel 9,7 mesi (95% CI 8,6-12)	
PFS mediana##	Atezolizumab 2,7 mesi								
Docetaxel 3 mesi									



Abbreviazioni: NSCL, non small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

*HR per OS: 0,73; 95% CI 0,62-0,87; p=0003.

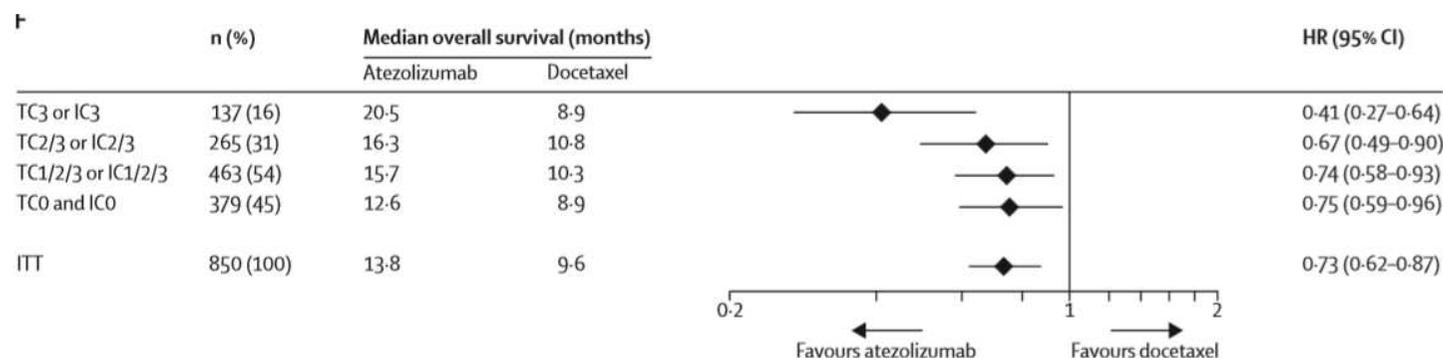
§Atezolizumab migliora significativamente la sopravvivenza in tutti i sottogruppi di pazienti PD-L1 sulle cellule TC e sulle IC. Con atezolizumab è stato inoltre osservato un miglioramento della OS rispetto a docetaxel sia nei pazienti affetti da NSCLC non squamoso (hazard ratio [HR] pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,60; 0,89; OS mediana di 15,6 versus 11,2 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel) sia in quelli affetti da NSCLC squamoso (HR pari a 0,73, intervallo di confidenza al 95%: 0,54; 0,98; OS mediana di 8,9 versus 7,7 mesi rispettivamente con atezolizumab e docetaxel).

**HR per PF: 0,95; 95% CI 0,82-1,10.

#HR per OS: 0,73, 95% CI: 0,53-0,99; p=0,04.

###HR per PFS: 0,94, 95% CI 0,72-1,23

Tabella 2. Sopravvivenza globale nei sottogruppi PD-L1.



Abbreviazioni: TC, tumour cells; IC, tumour-infiltrating immune cells; ITT, intention to treat; IC, confidence interval.

NOTA: la tabella è tratta dallo studio OAK. La corrispondenza tra lo score TC e IC e l'espressione del PD-L1 è la seguente: TC3 (PD-L1 ≥50%), IC3 (PD-L1 ≥10%), TC2 (PD-L1 ≥5% e <50%), IC2 (PD-L1 ≥5% e <10%), TC1 e IC1 (PD-L1 ≥1% e <5%), TC0 e IC0 (PD-L1 <1%).



Tabella 3. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato atezolizumab nel carcinoma uroteliale.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento		End-point	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con CU localmente avanzato o metastatico che hanno manifestato una progressione durante o dopo un regime contenente platino	Atezolizumab 1.200 mg ogni 3 settimane N=467	Chemioterapia standard Dosaggio variabile a seconda del farmaco N=464	OS mediana nella popolazione IC2/3*	Atezolizumab 11,1 mesi	Powles et al. 2018 (IMvigor211 trail)
				Chemioterapia standard 10,6 mesi	
			OS mediana nella popolazione ITT**	Atezolizumab 8,6 mesi (95% CI 7,8-9,6)	
				Chemioterapia standard 8 mesi (95% CI 7,82-8,6)	
Pazienti naive affetti da CU localmente avanzato o metastatico non candidabili o non idonei a chemioterapia a base di cisplatino (coorte 1)	Atezolizumab 1.200 mg ogni 3 settimane N=119	-	OS mediana nella popolazione ITT	15,9 mesi (95% CI 10,4-non stimabile)	Balar et al. 2017 (IMvigor210 trail)
Pazienti pretrattati con almeno un regime chemioterapico a base di platino per CU localmente avanzato o metastatico oppure andati incontro a progressione della malattia entro 12 mesi di trattamento con un regime chemioterapico	Atezolizumab 1.200 mg ogni 3 settimane N=310	-	OS mediana nella popolazione ITT	7,9 mesi (95% CI 6,6 to 9,3)	Rosenberg et al. 2016 (IMvigor210 trail)



neoadiuvante o adiuvante a base di platino (coorte 2)					
<p>Abbreviazioni: OS, overall survival; PFS, progression free survival.</p> <p>*HR per OS: 0,87; 95% CI 0,63-1,21; p=0,41. I confronti tra braccio di trattamento e braccio di controllo in termini di OS nelle popolazioni IC2/3, IC1/2/3 e ITT (Intention To Treat, ossia la popolazione "all comers") sono stati analizzati utilizzando una procedura gerarchica a sequenza fissa basata su un <i>log-rank test</i> stratificato con un livello di significatività a due code del 5% con la seguente modalità: step 1) popolazione IC2/3; step 2) popolazione IC1/2/3; step 3) popolazione ITT. I risultati relativi alla OS per gli step 2 e 3 potevano essere analizzati formalmente per stabilirne la significatività statistica solo se lo step precedente era risultato statisticamente significativo.</p> <p>**HR per OS: 0,85; 95% CI 0,73-0,99; p=0,0378. Dal momento che atezolizumab non ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS rispetto alla chemioterapia nei pazienti con IC2/3, non è stato possibile calcolare alcun test formale della significatività statistica per la OS nella popolazione IC1/2/3 né nella popolazione ITT e i risultati di queste analisi sono da ritenersi soltanto esplorativi e il valore della p non può essere ritenuto statisticamente significativo (p=0,0378 per OS per la popolazione ITT).</p>					



Uso nelle strutture della Regione Toscana	Tecentriq affiancherà pembrolizumab e nivolumab per il trattamento di pazienti con NSCL progrediti ad un precedente trattamento.
Rapporto costo-efficacia	<p>Indicazione approvata in scheda tecnica e rimborsata in Italia</p> <p><u>NSCLC in pazienti già trattati in precedenza</u> Secondo quanto riportato nel Technology Appraisal del NICE (TA 520), che ha utilizzato l'OAK trial come riferimento, atezolizumab è costo-efficace se confrontato con docetaxel nei pazienti con PD-L1 negativo e ha un ICER favorevole anche se confrontato con pembrolizumab nei pazienti con presenza di espressione di PD-L1. Il risultato dell'analisi è riportato solo in termini descrittivi e mancano quindi i valori dei QALYs, del costo per QALY guadagnato etc. Questa analisi farmacoeconomica rilasciata dal NICE riguardo al contesto del Regno Unito si basa sui valori inglesi di prezzo scontati rispetto al prezzo nominale, i quali sono confidenziali. Anche le informazioni farmacoeconomiche riferite al contesto italiano e riportate nella Tabella 5 si basano sui prezzi italiani nominali e non su quelli reali, poiché quest' ultimi anche in Italia sono confidenziali. Un'analisi di costo-efficacia condotta secondo la prospettiva del servizio sanitario americano (Aguilar et al. 2017) ha trovato che atezolizumab, nel confronto con docetaxel, determina un guadagno di 0,354 QALYs ed un costo per QALY guadagnato di \$215.802, quindi sfavorevole dal momento che il valore soglia della Willingness To Pay è stato posto a \$100.000. Anche il nivolumab ha un profilo di costo-efficacia sfavorevole (con un costo per QALY guadagnato di \$155.605 nel tumore a cellule squamose e \$187.685 nel tumore a cellule non squamose), mentre il pembrolizumab ha un profilo borderline con un ICER di \$98.421.</p> <p>Indicazione approvata in scheda tecnica ma non rimborsata in Italia</p> <p><u>Carcinoma uroteliale avanzato in pazienti già trattati in precedenza</u> Il Technology Appraisal del NICE (TA 525) stima per atezolizumab un ICER di £154,282 per QALY guadagnato nel confronto con la chemioterapia standard. Nel report tuttavia si osserva che, se teniamo conto degli accordi negoziali confidenziali tra Roche e NHS, il profilo di costo-efficacia dell'atezolizumab nella seconda linea del CU rientra nel range di accettabilità per i trattamenti per il fine vita. I dati clinici su cui si basa questo report del NICE sono il trial di fase II IMvigor210 (coorte 2) e lo studio controllato randomizzato di fase III IMvigor211.</p> <p><u>Carcinoma uroteliale avanzato in pazienti che non possono essere sottoposti al trattamento con cisplatino</u> Dal Technology Appraisal del NICE (TA 492), condotto sulla base del trial IMvigor210 coorte 1, emerge che atezolizumab verso la chemioterapia determina un costo per QALY guadagnato di £95,211; valore che continua a rimanere sfavorevole anche dopo il ribasso del prezzo da parte della ditta persino per i trattamenti di fine vita.</p>



Tabella 4. Costi terapia per paziente nel NSCLC per atezolizumab e i comparator.

INDICAZIONE	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE CON ATEZOLIZUMAB (€)*	COMPARATOR**	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€)
NSCLC avanzato o metastatico seconda linea	20.712	Nivolumab	25.804 [^]
		Pembrolizumab	22.556 ^{^^}
		Docetaxel	50 [#]

*vedi sezione "Costo terapia per paziente".

** gli interventi di riferimento derivano da studi testa a testa solo nel caso del docetaxel; negli altri casi il comparator deriva invece da confronti indiretti.

[^]calcolato usando i seguenti parametri: prezzo ex-factory di €1.344,00 (incluso lo sconto del -5% e -5% e al lordo dello sconto obbligatorio per le strutture del SSN) per un flacone da 100 mg e di €538 per un flacone da 40 mg; dose di 240 mg ogni 2 settimane per 8 dosi come da studio di Brahmer et al. 2015.

^{^^}calcolato usando i seguenti parametri: prezzo ex-factory (incluso lo sconto del -5% e -5% e al lordo dello sconto obbligatorio per le strutture del SSN) di €3.428 per 1 flacone da 100 mg; durata mediana di trattamento di 3,5 mesi corrispondenti a 4,7 cicli di terapia come riportato nello studio di Herbst et al. (2016); dose 2 mg/kg per ciclo; peso corporeo 70 kg.

[#]calcolato usando i seguenti parametri: prezzo Estar €20,2 per un flacone da 160 mg/8 ml; durata mediana di trattamento di 2,1 mesi corrispondenti a 2,8 cicli di terapia come riportato nello studio di Rittmeyer et al. 2017; dose 75 mg/m² il giorno 1 di ogni ciclo di 3 settimane; superficie corporea 1,845m².

Tabella 5. Valori del rapporto di costo-efficacia (ICER) nel NSCLC.

INDICAZIONE	TERAPIA DI RIFERIMENTO*	BENEFICIO INCREMENTALE	COSTO INCREMENTALE PER PAZIENTE CON ATEZOLIZUMAB (€)**	ICER (€)#
NSCLC avanzato o metastatico seconda linea	Nivolumab	Mancano i dati	§	Non calcolabile
	Pembrolizumab	Mancano i dati	§§	Non calcolabile
	Docetaxel	4,2 mesi di OS (corrispondenti a 0,35 anni)§§§	20.662	59.034

Abbreviazioni: ICER, incremental cost-effectiveness ratio (espresso in € per anno di vita guadagnato); OS, overall survival.

*gli interventi di riferimento derivano da studi testa a testa solo nel caso del docetaxel; negli altri casi il comparator deriva invece da confronti indiretti.

**vedi Tabella 4.

#l'ICER si riferisce al confronto tra atezolizumab verso la terapia di riferimento.

§il costo terapia per paziente con atezolizumab è inferiore al costo terapia per paziente con nivolumab.

§§il costo terapia per paziente con atezolizumab è inferiore al costo terapia per paziente con pembrolizumab.

§§§i valori derivano dall'RCT di Rittmeyer et al. 2016.



<p>Commenti dell'estensore della scheda</p>	<p><u>Trattamento di seconda linea del NSCLC metastatico</u></p> <p>Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico che non hanno risposto ad una precedente terapia, Tecentriq si è dimostrato più efficace rispetto a docetaxel nel prolungare la vita dei pazienti (Rittmeyer 2016, Fehrenbacher 2017). Tuttavia, il beneficio, sebbene statisticamente significativo, ha una rilevanza clinica modesta dal momento che il guadagno di sopravvivenza è di 4,2 mesi per paziente. I pazienti che traggono il maggior beneficio dall'impiego di atezolizumab sono quelli con una espressione PD-L1 \geq 50%, in questo caso il guadagno di sopravvivenza è difatti di 11,6 mesi per paziente (valore ottenuto dalla differenza tra 20,5 mesi e 8,9 mesi per il gruppo atezolizumab e docetaxel, rispettivamente).</p> <p>Anche il pembrolizumab ha dimostrato di essere più efficace nel sottogruppo di pazienti con PD-L1 \geq 50%; la OS è stata di 14,9 mesi nel gruppo di pazienti trattati con pembrolizumab e di 8,2 mesi nel gruppo di pazienti trattati con docetaxel, con un beneficio incrementale di 6,7 mesi per paziente rispetto invece ad un guadagno di sopravvivenza di 1,9 mesi per paziente considerando l'intera popolazione di pazienti (Herbst et al. 2016).</p> <p>Dalla metanalisi a rete incorporata nel report del NICE (TA 520) sembra emergere una equi-efficacia tra atezolizumab e pembrolizumab; tuttavia sono necessari studi di confronto diretto tra i vari farmaci per stabilirne la sovrapposibilità o meno riguardo ai vari end-point.</p> <p>Atezolizumab è stato classificato da AIFA come farmaco innovativo (AIFA TECENTRIQ 2017) anche se <i>"il valore terapeutico aggiunto rispetto alla chemioterapia sistemica è da considerarsi moderato in quanto il farmaco, pur mostrando un vantaggio statisticamente significativo in OS nella popolazione globale, ha incrementato la sopravvivenza in maniera clinicamente rilevante solo in alcune sottopopolazioni. Riguardo al confronto con gli altri immunoterapici, si ribadisce che, coerentemente con quanto stabilito nella determina sull'innovatività, il farmaco viene valutato rispetto alle opzioni disponibili prima dell'introduzione del "first in class".</i></p> <p>Il costo terapia per paziente con atezolizumab è risultato essere inferiore rispetto a quello di pembrolizumab (circa €22.000) e di nivolumab (circa €25.000). Questi valori rappresentano tuttavia solo una stima perché sono stati calcolati usando il prezzo-ex factory che è diverso da quello reale poiché quest'ultimo è confidenziale.</p> <p>Raccomandazione: Tecentriq, riconosciuto da AIFA come farmaco innovativo, affiancherà il pembrolizumab e il nivolumab per il trattamento di pazienti con NSCL progrediti ad un precedente trattamento.</p>
--	--



	<u>Trattamento del carcinoma uroteliale di seconda linea</u> <i>Raccomandazione:</i> considerando che atezolizumab non è rimborsato per questa indicazione, non se ne ravvisa l'impiego.
Data di redazione della scheda	1 Ottobre 2018

BIBLIOGRAFIA

- AIFA TECENTRIQ v1.0. Valutazione dell'innovatività, CTS Novembre 2017. Web address: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/TECENTRIQ_v1.0.pdf. Ultimo accesso: 24 Settembre 2018.
- Aguiar PN Jr, Perry LA, Penny-Dimri J, Babiker H, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol.* 2017 Sep 1;28(9):2256-2263. doi: 10.1093/annonc/mdx305.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):67-76. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, et al. [Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer](#). *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 30;387(10030):1837-46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, et al. [Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer \(KEYNOTE-010\): a randomised controlled trial](#). *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
- NICE TA 492. Atezolizumab for untreated PDL1-positive locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable. Technology appraisal guidance Published: 6 December 2017. Web address: <https://nice.org.uk/guidance/ta492>
- NICE TA 520. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Technology appraisal guidance published: 16 Maggio 2018. Web address: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520>. Ultimo accesso: 24 Settembre 2018.
- NICE TA 525. Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Technology appraisal guidance Published: 13 June 2018. Web address: <https://nice.org.uk/guidance/ta525>. Ultimo accesso: 24 Settembre 2018.
- Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Feb 24;391(10122):748-757. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):255-265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
- You W, Liu M, Miao JD, et al. A Network Meta-analysis Comparing the Efficacy and Safety of Anti-PD-1 with Anti-PD-L1 in Non-small Cell Lung Cancer. *J Cancer.* 2018; 9(7): 1200–1206