

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

**La terapia di prima linea
nel NSCLC a elevata
espressione di PD-L1:
l'esperienza del Lazio**

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

La terapia di prima linea nel NSCLC a elevata espressione di PD-L1: l'esperienza del Lazio

Alessio Cortellini¹, Ettore D'Argento², Barbara Di Cocco³, Alain Gelibter⁴, Raffaele Giusti⁵, Antonio Lugini⁶, Sabrina Mariotti⁷, Serena Ricciardi⁸, Marco Russano⁹, Valeria Stati¹⁰

¹ Operative Research Unit of Medical Oncology, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; ² Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³ Medical Oncology Unit, Ospedale Santa Maria Goretti, Latina; ⁴ Medical Oncology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma; ⁵ Medical Oncology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma; ⁶ Medical Oncology Department, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma; ⁷ Medical Oncology, Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata, Roma; ⁸ Oncological Pulmonary Unit, Ospedale di Alta Specializzazione San Camillo, Roma; ⁹ Medical Oncology, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, Roma; ¹⁰ Medical Oncology 2, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

MESSAGGI CHIAVE

- Il progetto "Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High nel Lazio" ha analizzato lo scenario terapeutico attuale e la gestione nella pratica clinica del paziente con NSCLC con elevata espressione di PD-L1 nei centri di riferimento del Lazio.
- I risultati hanno messo in luce come una valutazione complessiva dei dati di letteratura e della gestione del paziente nella pratica clinica possano guidare le scelte tra opzioni terapeutiche riconosciute di pari efficacia
- I principali fattori di scelta a favore di atezolizumab sono il profilo di sicurezza ottimale e il costo favorevole. Il farmaco rappresenta la prima opzione terapeutica nella popolazione dei pazienti fragili, che nella pratica clinica è più ampia rispetto a quella considerata nei trial.
- La futura disponibilità della formulazione sottocutanea di atezolizumab potrebbe favorirne un impiego più ampio anche nei pazienti fit, per i quali l'efficacia è supportata dall'esperienza clinica.
- È prioritario promuovere iniziative di formazione e sensibilizzazione per i clinici, soprattutto al di fuori dei centri specializzati, per migliorare l'appropriatezza prescrittiva e ottimizzare le attività dei day hospital.

1. INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), nelle sue diverse tipologie, è la forma nettamente più diffusa di tumore del polmone, rappresentando una quota pari a circa l'80-85% dei casi, e anche una forma a prognosi ancora tendenzialmente negativa, malgrado i miglioramenti introdotti nelle terapie nel corso degli anni: il tasso di sopravvivenza a 5 anni, infatti, è di circa 17%^{1,2}.

Nel panorama terapeutico della patologia, l'immunoterapia assume un ruolo centrale grazie all'efficacia e alla *safety* dimostrate negli studi clinici. Tra i farmaci di questa categoria impiegati per il trattamento del NSCLC, sono considerati particolarmente promettenti gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), in particolare gli anticorpi anti PD-1 (*Programmed Death-Ligand 1*) e anti PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*), il cui meccanismo d'azione si basa sul blocco dell'interazione tra il recettore PD-1 (*Programmed Death-1*) e il relativo ligando PD-L1, che è parte attiva nel processo di proliferazione tumorale contribuendo all'immunosoppressione dei linfociti T specifici. Una volta interrotta questa interazione, infatti, si rinforza la risposta immunitaria, in quanto i linfociti T riacquisiscono la possibilità di esercitare in modo efficace la propria azione di contrasto alle cellule neoplastiche^{2,3}.

In questo contesto, l'espressione di PD-L1 nei tessuti neoplastici è un

parametro fondamentale per stabilire la possibilità o meno di trattare un paziente con NSCLC in stadio avanzato con un farmaco inibitore dei checkpoint immunitari. La valutazione di PD-L1 avviene tramite analisi immunoistochimica, principalmente tramite il TPS (*Tumor Proportion Score*), un parametro che misura la quota percentuale di cellule tumorali che esprimono PD-L1 rispetto al totale delle cellule tumorali presenti nel campione. Meno diffusa nella pratica clinica è invece la valutazione di PD-L1 nelle cellule dell'infiltrato cellulare (IC).

PD-L1 è un importante biomarcatore nel NSCLC in stadio avanzato in quanto, secondo quanto rilevato in diversi studi clinici, un'elevata espressione di PD-L1 è correlata a outcome clinici significativamente migliori in termini di risposta all'immunoterapia, sia in monoterapia sia associata alla chemioterapia, di sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) e di sopravvivenza globale (*overall survival*, OS). PD-L1, svolge anche una fondamentale azione di regolazione della risposta immunitaria, con l'obiettivo di evitare reazioni autoimmuni^{3,4}. Tutti gli studi condotti sugli inibitori dei checkpoint PD-1/PD-L1, con minime eccezioni, hanno indicato benefici in termini di OS associati a questi farmaci nei pazienti con NSCLC⁵.

I risultati dell'aggiornamento a 5 anni del primo trial con pembrolizumab (studio Keynote-001) hanno confermato che l'immunoterapia somministrata in prima linea porta maggiori benefici rispetto all'utilizzo in

seconda linea e che, se si selezionano i pazienti per il biomarcatore, la sopravvivenza a 5 anni migliora: il tasso di sopravvivenza in prima linea è 23% senza considerare PD-L1 e sale a 29% se si considera il biomarcatore⁶.

Questi risultati hanno portato allo scenario terapeutico attuale, nel quale l'immunoterapia con inibitori di PD-1/PD-L1, da sola o in combinazione, può essere utilizzata in prima linea in tutti i pazienti. Si tratta di un risultato importante in una patologia in cui tra una progressione e la successiva si perde in media 1 paziente su 3⁷.

In questo contesto si inserisce il progetto "Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High nel Lazio", con l'obiettivo di analizzare e discutere lo scenario terapeutico attuale e futuro della prima linea di trattamento nel paziente con NSCLC avanzato a elevata espressione di PD-L1 (PD-L1 \geq 50%), sia dal punto di vista dei dati di letteratura sia, soprattutto, in un'ottica di pratica clinica.

Nel progetto sono stati coinvolti dieci esperti, in rappresentanza dei principali centri della regione Lazio che si occupano della gestione dei pazienti con NSCLC avanzato.

Tra gli aspetti analizzati, il progetto si propone di esplorare l'impiego di atezolizumab in questo specifico *setting*, valutandone le caratteristiche, le opportunità e le eventuali criticità, e di approfondire il suo ruolo nel panorama terapeutico accanto agli altri farmaci disponibili.

Sono stati organizzati due incontri a Roma, a giugno e a ottobre 2024, durante ognuno dei quali sono stati analizzati e discussi i dati di letteratura disponibili sui trattamenti immunoterapici di prima linea nel NSCLC avanzato a elevata espressione di PD-L1 e i risultati di una *survey* compilata in precedenza dai partecipanti, con domande sulle casistiche di trattamento relative al 2023 e sulle percezioni dei pro e contro di atezolizumab in questo *setting* terapeutico. La somministrazione della *survey* in due tempi ha l'obiettivo di valutare se e come fossero cambiati la percezione del farmaco e il comportamento prescrittivo da parte dei partecipanti nel periodo di circa 3 mesi intercorso tra i due incontri.

Nei paragrafi seguenti si riportano i principali argomenti trattati e gli elementi emersi dal confronto tra gli esperti.

In particolare, l'obiettivo principale dell'articolo è analizzare e discutere, alla luce dei dati di letteratura e delle esperienze di pratica clinica, l'efficacia, la sicurezza e le attuali barriere prescrittive per atezolizumab nel sottogruppo di pazienti con elevata espressione di PD-L1.

Saranno anche discussi sia i potenziali benefici che gli aspetti critici della somministrazione sottocutanea di atezolizumab, approvata in Europa a gennaio 2024 e che è stata pubblicata in GU il 9 novembre 2024.

2. LE ATTUALI TERAPIE DI PRIMA LINEA PER L'NSCLC AVANZATO CON ELEVATA ESPRESSIONE DI PD-L1

In base alle indicazioni delle più recenti linee guida ESMO, l'immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari PD-1/PD-L1 è la terapia di scelta per la prima linea di trattamento del NSCLC metastatico avanzato a elevata espressione di PD-L1 (PD-L1 \geq 50%) nei pazienti con performance status (ECOG PS) tra 0 e 2) e senza mutazioni nei geni EGFR, BRAF, ALK e ROS1⁷.

I farmaci approvati in questo *setting* sono pembrolizumab, atezolizumab e cemiplimab, sulla base dei dati di efficacia e di *safety* ottenuti nei trial clinici finora condotti^{7,8}.

2.1 Efficacia e safety di atezolizumab

Atezolizumab è stato inizialmente approvato per il trattamento di seconda linea nel NSCLC sulla base dei risultati ottenuti negli studi POPLAR e OAK, che sono risultati altamente consistenti tra loro, a supporto della solidità dei dati di efficacia ottenuti in questo *setting*.

Nel trial POPLAR, studio controllato randomizzato di fase 2, atezolizumab è stato confrontato con docetaxel in 287 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico ed ECOG PS 0-1, dopo fallimento della chemioterapia con platino.

I pazienti erano stratificati per espressione di PD-L1 (0 vs 1 vs 2 vs 3), per istologia (squamosa vs non squamosa) e per linea di terapia (seconda vs terza). L'espressione di PD-L1 era valutata con l'anticorpo SP142, che non viene più utilizzato nella pratica clinica attuale.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario della OS nella popolazione *intention-to-treat*, con un risultato convincente per una terapia di seconda linea: 12,6 mesi di valore mediano (IC 95% 9,7-16,4) rispetto a 9,7 mesi (IC 95% 8,6-12,0) nel braccio di controllo con docetaxel. Il vantaggio in sopravvivenza è risultato consistente anche nei sottogruppi selezionati per espressione di PD-L1 con score TC o IC positivo. In particolare, nel sottogruppo a elevata espressione di PD-L1 (TC3/IC3) la OS mediana nei pazienti trattati con atezolizumab è stata di 15,5 mesi (IC 95% 9,8-NE) vs 11,1 mesi (IC 95% 6,7-14,4) nel gruppo di controllo con chemioterapia⁹.

Nello studio di fase 3 OAK, con disegno simile al POPLAR, sono stati arruolati 1.225 pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una chemioterapia con platino.

Il trattamento con atezolizumab proseguiva fino alla perdita del beneficio clinico, quello con docetaxel fino alla progressione di malattia, e il *crossover* non era consentito.

L'endpoint primario di sopravvivenza è stato raggiunto nell'intera popolazione, indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1: la OS mediana è stata di 13,8 mesi (IC 95% 11,8-15,7) vs 9,6 mesi (IC 95% 8,6-11,2) nel braccio di controllo.

Inoltre, il beneficio in OS di atezolizumab si è mantenuto in tutti i sottogruppi, compreso quello dei pazienti PD-L1 negativi. Anche in questo caso, però, va sottolineato il risultato ottenuto nel sottogruppo con elevata espressione di PD-L1 (TC3/IC3), con una OS mediana nel braccio atezolizumab di 20,5 mesi (IC 95% 17,5-NE) rispetto a 8,9 mesi nel braccio della chemioterapia (IC 95% 5,6-11,6)¹⁰.

L'aggiornamento del follow-up a 4 anni delle popolazioni dei due studi mostra il mantenimento del beneficio in OS, che risulta più marcato nei pazienti con elevata espressione di PD-L1 (TC3 o IC3) ma persiste, in entrambi i trial, anche in tutti gli altri sottogruppi¹¹.

Atezolizumab ha poi ottenuto l'indicazione in prima linea a seguito dei risultati del trial Impower110, condotto su 572 pazienti con NSCLC in stadio avanzato, non pretrattati con chemioterapia e PD-L1 positivi con qualunque livello di espressione. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere atezolizumab o chemioterapia per 4/6 cicli di trattamento, seguiti da un periodo di mantenimento che per il braccio atezolizumab proseguiva fino a progressione o perdita di beneficio clinico, mentre per il braccio di controllo si concludeva al momento della progressione.

Tra i fattori di stratificazione è stata considerata anche l'espressione di PD-L1. Va considerato, però, che i risultati di questo tipo di analisi di sottogruppo non sembrano traslabili nella pratica clinica, poiché nella stratificazione sono stati definiti criteri che non si applicano di routine (PD-L1 \geq 1% per TC e qualunque valore IC vs PD-L1 < 1% per TC e \geq 1% per IC). Inoltre, è stato utilizzato l'anticorpo SP142, mentre l'analisi di OS e PFS sull'anticorpo SP263 è stata inclusa tra gli endpoint secondari e quella su 22C3, che rappresenta il riferimento per molti centri nella

pratica clinica, tra le indagini esplorative. In entrambi i casi, i cutoff di TPS valutati sono 1% e 50%. Va sottolineato, però, che SP263 e 22C3 individuano una popolazione con elevata espressione di PD-L1 più ampia rispetto a quella identificata da SP142, con una sovrapposizione quasi completa tra i risultati per i primi due anticorpi¹².

Analizzando le caratteristiche della popolazione che costituisce il sottogruppo con alta espressione di PD-L1, si osserva un maggiore sbilanciamento tra i bracci per quanto riguarda la prevalenza di soggetti di sesso maschile, più alta nel braccio di studio rispetto al controllo, che in generale ottengono outcome peggiori con l'immunoterapia. Anche per quanto riguarda il *performance status*, nel braccio di atezolizumab dello stesso sottogruppo si rileva una maggiore presenza di soggetti con PS 1, che rispetto a quelli con PS 0 hanno in generale outcome peggiori. L'endpoint primario, cioè il vantaggio in OS indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1, non è stato raggiunto, e lo stesso vale per il sottogruppo con espressione di PD-L1 alta/intermedia, nel quale la differenza di outcome tra i bracci non è risultata significativa.

Al contrario, l'analisi di sottogruppo per alta espressione di PD-L1 (TC3 o IC3) ha fornito un risultato positivo: con un follow-up mediano di 15,7 mesi, la OS mediana è stata di 20,2 mesi (IC 95% 16,5-NE) rispetto a 13,1 mesi (IC 95% 7,4-16,5) nel braccio della chemioterapia, con un *hazard ratio* (HR) pari a 0,59 (IC 95% 0,40-0,89)¹².

Le analisi aggiuntive per elevata espressione di PD-L1 con 22C3 e SP263 hanno indicato *hazard ratio* simili: 0,60 (IC 95% 0,42-0,86) e 0,71 (0,50-1,00), rispettivamente.

Va considerato che, nell'analisi per l'endpoint primario di sopravvivenza, SP142 ha individuato 107 pazienti classificati ad alta espressione di PD-L1 attraverso TC ($\geq 50\%$) o IC ($\geq 10\%$), mentre se si utilizza solo PD-L1 TPS in 22C3, come avviene nella pratica clinica, si identifica un numero maggiore di pazienti (134). È quindi plausibile che in pratica clinica si identifichino più pazienti di questo sottogruppo rispetto a quanto avverrebbe utilizzando come parametro l'infiltrato sulle cellule tumorali al 10%.

Per quanto riguarda la *safety*, valutata nell'intera popolazione, sono stati segnalati eventi avversi di ogni grado nel 90,2% dei pazienti nel gruppo atezolizumab e nel 94,7% di quelli nel gruppo chemioterapia. Eventi avversi di grado 3 o 4 si sono verificati nel 30,1% e nel 52,5% dei pazienti rispettivamente¹².

Nell'update a 31 mesi di follow-up dello studio Impower110 i risultati in termini di OS sono stati poco significativi per la popolazione *intention-to-treat*, cioè con qualunque livello di PD-L1 (OS mediana: 18,9 vs 14,7 mesi, HR 0,85), e per il sottogruppo dei pazienti con espressione di PD-L1 alta/intermedia (valore mediano: 19,9 vs 16,1 mesi, HR 0,87)¹³.

Invece, nella popolazione con elevata espressione di PD-L1 (TC3/IC3) i risultati sono stati positivi, con OS mediana di 20,2 mesi (IC 95% 17,2-27,9) vs 14,7 mesi (IC 95% 7,4-17,7) e HR 0,76 (IC 95% 0,54-1,09).

In questo sottogruppo è stata condotta anche un'analisi aggiustata, escludendo i pazienti che avevano fatto il crossover da anti PD-1 in pratica clinica, in quanto questa strategia non era consentita nel trial, per provare a misurare con maggiore attendibilità l'effetto reale di atezolizumab in prima linea: la OS mediana è risultata 20,2 mesi (IC 95% 17,2-27,9) vs 13 mesi (IC 95% 7,4-17,0), con HR 0,69 (IC 95% 0,48-0,99)¹³. Inoltre, nell'analisi di sottogruppo in base all'anticorpo utilizzato è emerso che i pazienti che ottengono i maggiori benefici sono quelli con TC TPS $\geq 50\%$ valutato con 22C3, cioè la tipologia di paziente che si tratta nella pratica clinica: per questo sottogruppo la OS mediana è stata di 20,6 mesi nel gruppo atezolizumab vs 12,3 mesi nel gruppo chemioterapia, con HR pari a 0,73.

Il profilo di *safety* di atezolizumab, infine, si è mantenuto favorevole anche nell'aggiornamento con follow-up più lungo¹³.

2.2 Efficacia e safety di pembrolizumab

Pembrolizumab è stato il primo farmaco immunoterapico approvato nel *setting* della prima linea del NSCLC con elevata espressione di PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$) ed è quindi, al momento, la terapia di riferimento. È un inibitore di PD-1 per il quale sono disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine consolidati, grazie a diversi trial clinici.

Lo studio randomizzato di fase 3 KEYNOTE-024 ha messo a confronto pembrolizumab in monoterapia con la chemioterapia *platinum-based* in pazienti con NSCLC con PD-L1 (TPS) $\geq 50\%$ non precedentemente trattati. Il protocollo prevedeva l'interruzione della somministrazione di pembrolizumab dopo 2 anni di trattamento.

Gli outcome clinici sono risultati significativamente migliori nel braccio di pembrolizumab rispetto al braccio della chemioterapia in termini di OS, PFS, tasso e durata di risposta¹⁴.

Per questo studio è disponibile il follow-up a 5 anni, che dimostra benefici significativi associati al trattamento con pembrolizumab. In particolare, la OS mediana è risultata doppia nel braccio pembrolizumab rispetto al braccio della chemioterapia: 26,3 mesi (IC 95% 18,3-40,4) vs 13,4 mesi (IC 95% 9,4-18,3). Analogamente, il tasso di sopravvivenza è stato significativamente migliore nel braccio dell'immunoterapia (31,9% vs 16,3% del braccio di confronto); inoltre, è stata rilevata una riduzione del 38% del rischio di morte associata al trattamento con pembrolizumab (HR 0,62, IC 95% 0,48-0,81), mentre per la PFS l'*hazard ratio* è stato di 0,50 (IC 95% 0,39-0,65)¹⁵.

Quasi la metà dei pazienti (46%) che avevano completato i 2 anni di trattamento risultava ancora viva a 5 anni, una indicazione indiretta di potenziale efficacia del prolungamento della terapia oltre il termine indicato nello studio registrativo (vedi paragrafo *Durata del trattamento*)¹⁵.

2.3 Efficacia e safety di cemiplimab

I dati a supporto dell'impiego di cemiplimab in prima linea nei pazienti con NSCLC avanzato a elevata espressione di PD-L1 provengono in particolare dal trial randomizzato di fase 3 EMPOWER-Lung1, che ha messo a confronto cemiplimab in monoterapia con la chemioterapia, rilevando un beneficio significativamente maggiore associato alla terapia con cemiplimab in termini di OS (HR 0,57, IC 95% 0,42-0,77) e di PFS (HR 0,54, IC 95% 0,43-0,68). Anche per quanto riguarda il tasso di risposte obiettive lo studio ha registrato un risultato positivo: l'ORR per il braccio cemiplimab è stato 39,2% (IC 95% 33,5-45,2) vs 20,4% (IC 95% 15,8-25,6) nel braccio di confronto con chemioterapia¹⁶.

Alla *World Conference on Lung Cancer* (WCLC) 2024 sono stati presentati i dati di follow-up a 5 anni, che confermano i risultati positivi precedenti. In particolare, il tasso di sopravvivenza è risultato doppio nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (29% vs 15%), con un *hazard ratio* in linea con il dati precedente (HR 0,58, IC 95% 0,48-0,72), e il vantaggio per cemiplimab è stato mantenuto anche in termini di PFS, con un valore mediano di 8,1 mesi (IC 95% 6,2-8,8) vs 5,3 mesi (IC 95% 4,3-6,1) e un HR di 0,50 (IC 95% 0,41-0,61), e di tasso di risposta obiettiva, 46,5% (IC 95% 40,6-52,5) vs 20,6% (IC 95% 16,1-25,8) nel braccio della chemioterapia¹⁷.

Il risultato è convincente, anche alla luce della particolare composizione della popolazione dello studio, nella quale i casi di carcinoma squamoso erano quasi il doppio rispetto a quelli inclusi nello studio KEYNOTE-024¹⁴.

3. ATEZOLIZUMAB IN PRIMA LINEA: BARRIERE PRESCRITTIVE E CRITERI DI SCELTA NELLA PRATICA CLINICA

Tra i principali argomenti affrontati nel corso dei due incontri, sia nelle survey proposte sia nella successiva discussione, rientra l'analisi dei fattori in grado di indirizzare la scelta terapeutica di prima linea nella pratica clinica.

3.1 I pazienti trattati con atezolizumab: le casistiche dei centri

In base ai risultati della survey, i pazienti con NSCLC avanzato con elevata espressione di PD-L1 (PD-L1 \geq 50% sulle TC o \geq 10% sulle IC) avviati al trattamento con atezolizumab in monoterapia in prima linea nel corso del 2023 sono stati meno di 10 nella maggioranza delle strutture (7 risposte, 77,8%). Il dato è solo in apparenza inferiore all'atteso, in quanto il farmaco è disponibile solo dal 2021; probabilmente, però, sull'utilizzo incidono la maggiore confidenza nell'uso di pembrolizumab e la mancanza di dati di sopravvivenza a lungo termine per atezolizumab (vedi paragrafo *Efficacia e inclinazione prescrittiva*).

Dalle casistiche riportate, si evince un utilizzo significativo del farmaco in prima linea nei pazienti di età superiore a 70 anni (oltre il 30% dei soggetti trattati in 7 dei 9 centri), che rappresentano comunque un'ampia quota della popolazione seguita nelle strutture coinvolte. L'impiego nei pazienti di sesso maschile è sovrapponibile rispetto a quanto indicato in letteratura, mentre risultano leggermente più alte rispetto ai dati degli studi pubblicati la percentuale di soggetti con *performance status* scaduto (ECOG PS \geq 2), che rimane comunque inferiore a 20%, e la prevalenza di casi a istologia squamosa (oltre 20% in 6 dei 9 centri). Oltre la metà dei pazienti trattati con atezolizumab nelle strutture coinvolte, inoltre, era fumatore o ex fumatore.

Per quanto riguarda il carico di malattia, la prevalenza di metastasi ossee ed epatiche al basale e la presenza di almeno due siti metastatici sono risultate in linea con quanto atteso, così come l'utilizzo di steroidi, mentre la percentuale di pazienti con metastasi encefaliche è più bassa (inferiore a 20% in tutte le strutture e a 10% in 5 su 9) rispetto ai dati degli studi di pembrolizumab e cemiplimab (10-15%)^{14,16}.

Nessuno di questi fattori rappresenta però, nei centri coinvolti, un criterio di scelta o di esclusione personale per la terapia con atezolizumab nella pratica clinica, sebbene molti di essi siano indicatori di fragilità del paziente (vedi paragrafo *Trattamento dei pazienti fragili*).

3.2 Efficacia e inclinazione prescrittiva

Nel *setting* di prima linea pembrolizumab è attualmente il farmaco di riferimento, essendo stato il primo disponibile e il suo utilizzo fortemente consolidato nella pratica clinica, in quanto sostenuto sia dalla presenza di dati di efficacia con follow-up più lungo rispetto ad atezolizumab, sia dall'abitudine prescrittiva dei clinici.

I dati di efficacia di atezolizumab sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli di pembrolizumab: in assenza di una significativa superiorità, quindi, presumibilmente l'efficacia clinica non costituisce una motivazione sufficiente per indurre un cambiamento di approccio alla terapia di prima linea da parte dei clinici tranne in casi particolari come per esempio il sottogruppo dei pazienti fragili o la presenza di tossicità severe di difficile gestione associate a pembrolizumab, che rappresentano comunque eventi piuttosto rari.

La mancanza di dati di follow-up a lungo termine per atezolizumab potrebbe essere un elemento che induce ad associare a questo farmaco una percezione di minore efficacia nei pazienti non fragili rispetto a

pembrolizumab e cemiplimab, per i quali sono disponibili i dati di sopravvivenza a 5 anni rispetto ai 31 mesi di atezolizumab.

Dalle risposte alla prima survey emerge che, nelle casistiche dei centri coinvolti, la percentuale di risposte parziali o complete tra i pazienti valutabili può essere considerata tendenzialmente sovrapponibile a quella registrata nello studio Impower110 (38%): in 5 dei 9 centri, infatti, il tasso di risposta è stato superiore al 30%, e va considerata la maggiore presenza di pazienti fragili nella pratica clinica, che hanno una probabilità più elevata di ottenere outcome peggiori dalla terapia^{12,13}.

Inoltre, le risposte confermano il profilo di efficacia ottenuto nello studio registrativo anche per quanto riguarda il tasso di progressione e di sopravvivenza. In particolare, la percentuale di pazienti liberi da progressione entro 3 mesi dall'inizio del trattamento è superiore a 50% in 8 centri partecipanti, e in 3 di questi supera il 70%. Per confronto, nello studio Impower110, nel sottogruppo dei pazienti a elevata espressione di PD-L1 (107 soggetti) la PFS a 3 mesi è risultata del 69%. Lo stesso vale per la percentuale di pazienti liberi da progressione a 6 mesi dall'inizio del trattamento: superiore a 50% in 7 casistiche e circa 60% nello studio registrativo^{12,13}.

Per quanto riguarda la OS, la percentuale di pazienti vivi a 6 mesi dall'inizio del trattamento risulta leggermente inferiore all'atteso nelle casistiche dei centri partecipanti, in 7 dei quali è comunque superiore al 50%, ma non distante dal dato rilevato nello studio registrativo (83%), considerata anche la maggiore presenza di pazienti fragili e con caratteristiche complesse nelle popolazioni della pratica clinica^{12,13}.

In generale, comunque, il profilo di efficacia non dovrebbe essere considerato come un fattore di scelta che porta a preferire pembrolizumab rispetto ad atezolizumab: per quanto manchino dati di confronto diretto, la percezione nella pratica clinica conferma quanto rilevato dagli studi in termini di una sostanziale sovrapponibilità degli *outcome*.

Verosimilmente, la principale barriera alla prescrizione di atezolizumab in prima linea è rappresentata dalla maggiore confidenza degli oncologi, specialmente quelli che non si occupano nello specifico di questa patologia e che trattano un numero più ristretto di pazienti con le caratteristiche considerate, con l'utilizzo di pembrolizumab.

È interessante notare che, a tre mesi dal primo incontro, i risultati della seconda survey hanno evidenziato un incremento nella considerazione di atezolizumab come opzione terapeutica per pazienti con NSCLC avanzato ed elevata espressione di PD-L1 in 6 dei 9 centri coinvolti.

3.3 Safety

Il profilo di *safety* favorevole di atezolizumab rilevato nello studio Impower110 si conferma nella pratica clinica, contesto nel quale, anzi, c'è la percezione che gli inibitori di PD-L1 siano meglio tollerati rispetto alle altre immunoterapie, in particolare per quanto riguarda le tossicità gastrointestinali; difficilmente, infatti, si osserva questo tipo di eventi avversi, anche di grado basso, associati agli inibitori di PD-L1.

Questo è plausibile se si considera il meccanismo d'azione, ma sono disponibili anche dati clinici a supporto. Una review di 73 trial, per un totale di oltre 11 mila pazienti ha indicato che gli inibitori di PD-L1 nel loro insieme sono associati a minori effetti collaterali, in particolare gastrointestinali e cutanei, rispetto agli inibitori di PD-1; i risultati sono stati confermati da una successiva revisione con metanalisi di 125 trial, che ha mostrato che gli anti PD-1 sono associati a un rischio significativamente aumentato di eventi avversi di grado 3 rispetto agli inibitori di PD-L1^{18,19}. Inoltre, una *network meta-analysis* su oltre 15 mila pazienti ha considerato gli studi registrativi di fase 2 e 3 delle diverse terapie (sia monoterapie sia combinazioni), e utilizzato i bracci di controllo con chemioterapia per fare comparazioni tra i farmaci: atezolizumab è ri-

sultato in assoluto il farmaco associato al rischio più basso di tossicità; inoltre, lo studio ha mostrato che gli eventi avversi associati ad atezolizumab tendono a comparire dopo un intervallo di tempo più lungo dall'esposizione rispetto alle altre terapie considerate²⁰.

La *safety* può essere quindi considerata un elemento a sostegno dell'impiego di atezolizumab in prima linea nei pazienti con NSCLC avanzato ed elevata espressione di PD-L1. Questo si conferma nelle risposte raccolte nell'ambito del progetto: in entrambe le survey il profilo di sicurezza di atezolizumab è stato indicato come un criterio di scelta terapeutica rispetto a pembrolizumab per la maggioranza dei centri, e non si segnalano eventi avversi che destino particolare preoccupazione nella quasi totalità dei casi (Fig. 1).

3.4 Trattamento dei pazienti fragili

In considerazione del profilo di *safety* favorevole dimostrato negli studi clinici e di real-world, il trattamento dei pazienti fragili è un ambito in cui atezolizumab può rappresentare l'opzione terapeutica di prima scelta.

A sostegno dell'efficacia del farmaco in questo specifico *setting* ci sono i risultati dello studio IPSOS, uno studio accademico di fase III condot-

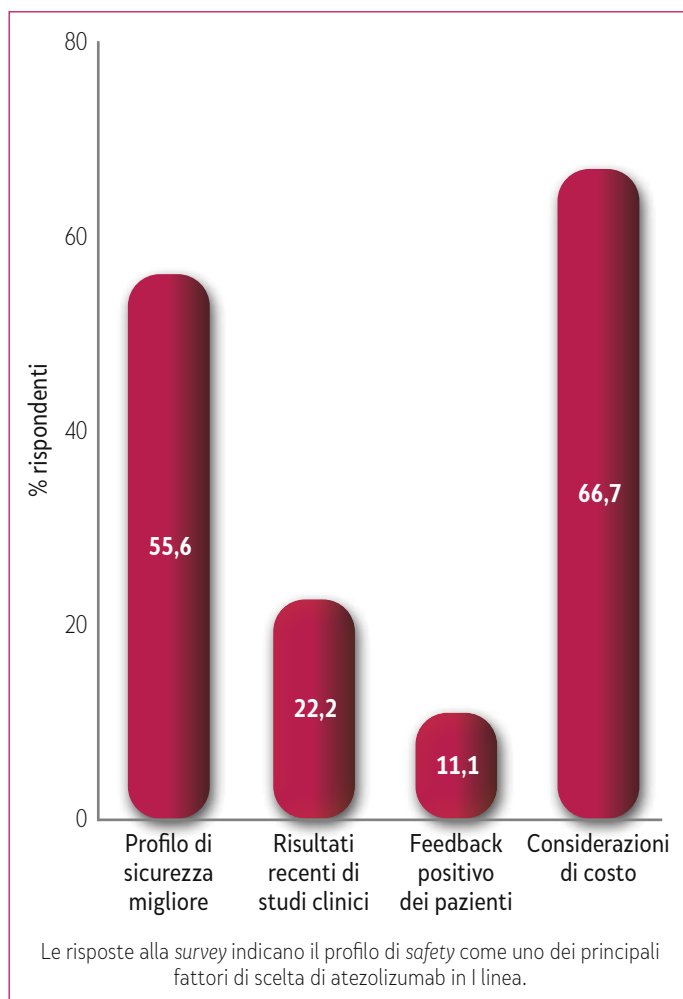


Figura 1.

Quali fattori ti influenzano maggiormente nella scelta di atezolizumab in prima linea rispetto a pembrolizumab? (più risposte possibili; n = 9 rispondenti).

to in prima linea in pazienti fragili, che ha messo a confronto l'immunoterapia con atezolizumab con la monochemioterapia (vinorelbina o gemcitabina a scelta dell'investigatore), in 453 pazienti non selezionati per il biomarcatore²¹.

Il 32% dei pazienti del gruppo trattato con atezolizumab aveva almeno 80 anni, il 75,5% aveva ECOG PS 2, l'incidenza di tumori a istologia squamosa era alta (42,7%), mentre quella delle metastasi encefaliche era inferiore (8,9%) rispetto alle popolazioni degli studi registrativi di pembrolizumab e cemiplimab. La quota di casi a elevata espressione di PD-L1 era relativamente bassa (16,6%)²¹.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, atezolizumab ha migliorato la sopravvivenza mediana rispetto al controllo (10,3 vs 9,2 mesi, HR 0,78), un risultato di rilievo se si considera l'alta percentuale di pazienti con *performance status* scaduto nella popolazione analizzata.

Le analisi di sottogruppo non hanno indicato la presenza di sottogruppi con chiaro svantaggio dal trattamento con atezolizumab²¹.

Un aspetto dello studio che può essere oggetto di discussione è il potenziale sottotrattamento dei pazienti nel braccio di controllo, in quanto nella pratica clinica anche per molti pazienti fragili si utilizzano normalmente schemi più intensi, come le doppiette. Va però sottolineato che fino al 2016 le linee guida ESMO indicavano la monochemioterapia come terapia di scelta nel paziente con più di 70 anni e con ECOG PS 2. Per quanto riguarda la *safety*, atezolizumab ha dimostrato un profilo ottimale nella popolazione fragile, con un'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-4 del 16,3% vs 33,3% del gruppo di controllo, e del 11,7% vs 15,6% di eventi avversi severi, sebbene il tempo di esposizione sia stato breve (3,5 mesi di valore mediano)²¹.

Lo studio IPSOS, quindi, fornisce dati solidi di efficacia e di sicurezza in una popolazione per la quale non sono al momento disponibili alternative terapeutiche realmente valide. La percezione nella pratica clinica supporta quanto emerso dallo studio in termini di efficacia di atezolizumab nella popolazione dei pazienti fragili, a prescindere dal livello di espressione di PD-L1: l'utilizzo in seconda linea su questi pazienti ha permesso di sviluppare la confidenza con il farmaco e di consolidare la fiducia nella sua sicurezza.

In letteratura i dati disponibili sulla prevalenza dei pazienti fragili sono limitati, in quanto non esistono criteri univoci per definire questa popolazione. Anche nella pratica clinica la valutazione della fragilità è impegnativa: i tempi limitati spesso non consentono un *assessment* completo con i tool validati disponibili, ed è la clinica, con parametri quali l'età, il *performance status* e le comorbilità, a guidare la definizione della fragilità di un paziente e la scelta della terapia. Inoltre, una valutazione approfondita dovrebbe coinvolgere altre figure professionali, come il geriatra, che solo raramente però partecipa alla gestione del paziente oncologico. Una stima può essere ricavata da una revisione sistematica con meta-analisi degli studi condotti in un *setting* di prima linea con tutte le terapie nei pazienti con NSCLC. Negli studi analizzati la fragilità è stata valutata con diversi tool specifici, ed è emerso che al momento della prima linea terapeutica il 45% circa dei pazienti era classificabile come fragile²².

In uno studio condotto in una casistica limitata nel *setting* a elevata espressione di PD-L1, i pazienti sono stati stratificati secondo un livello di fragilità definito da uno score molto semplice, composto da ECOG PS, Charlson Comorbidity Index (CCI) e Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR). Sono stati definiti 3 livelli di fragilità (*low*, *intermediate* e *high frailty*), e oltre il 70% dei pazienti è stato classificato nei livelli intermedio e alto²³.

Infine, da un'esperienza condotta in 34 centri tra Italia, Svizzera e Regno Unito è emerso che, in una popolazione di 1.026 pazienti con NSCLC avanzato e PD-L1 \geq 50%, il 51,6% dei soggetti aveva almeno 70 anni, il

17% aveva ECOG PS 2 e il 24,5% assumeva steroidi al basale, anche ad alte dosi, tutti indicatori intrinseci di fragilità²⁴.

In realtà, quindi, secondo i dati disponibili di *real world* e quanto si osserva nella pratica clinica, i pazienti fragili in prima linea non rappresentano una nicchia che comprende solo i soggetti non eleggibili alla chemioterapia con platino: la prevalenza è più elevata (circa 50%) e i dati relativi al NSCLC in generale e al *setting* specifico dei pazienti con elevata espressione di PD-L1 sono consistenti tra loro.

In questo contesto, i dati dello studio IPSOS e il profilo di sicurezza ottimale di atezolizumab rappresentano elementi importanti da considerare nella scelta terapeutica per i pazienti fragili.

Dalle risposte alla survey emerge una sottostima della prevalenza di pazienti fragili trattati in prima linea nei centri coinvolti: nella maggioranza dei casi (7 risposte) la percentuale si colloca tra 20 e 30%, inferiore al 30-40% segnalato negli studi registrativi e ancora più bassa se si considerano i dati sopra citati. A fronte di questo, però, in 7 centri atezolizumab è indicato come l'opzione terapeutica scelta spesso rispetto agli altri farmaci in questa popolazione (Fig. 2).

3.5 Durata del trattamento

Fino a poco tempo fa, per pembrolizumab era prevista la sospensione della terapia a progressione, per tossicità inaccettabile o comunque dopo 2 anni; la situazione è cambiata ad aprile 2023, quando una Nota AIFA ha consentito di estendere il trattamento oltre 24 mesi.

Va sottolineato, però, che solo per atezolizumab sono disponibili dati da studi clinici a supporto di un utilizzo continuato fino a progressione o tossicità inaccettabile, che è quindi indicato in scheda tecnica, mentre la *safety* del prolungamento della terapia con pembrolizumab è sostenuta solo da dati osservazionali e retrospettivi.

Il lavoro più esteso relativo alla durata del trattamento ha raccolto i dati di oltre 14 mila pazienti trattati con immunoterapie anti PD-1/PD-L1, selezionando i soggetti che avevano ricevuto almeno 2 anni di terapia (7,2% del campione) e separando chi aveva continuato da chi aveva sospeso la terapia. A 3 anni il tasso di sopravvivenza è stato 89% per chi interrompeva il trattamento e 91% per chi continuava; a 4 anni

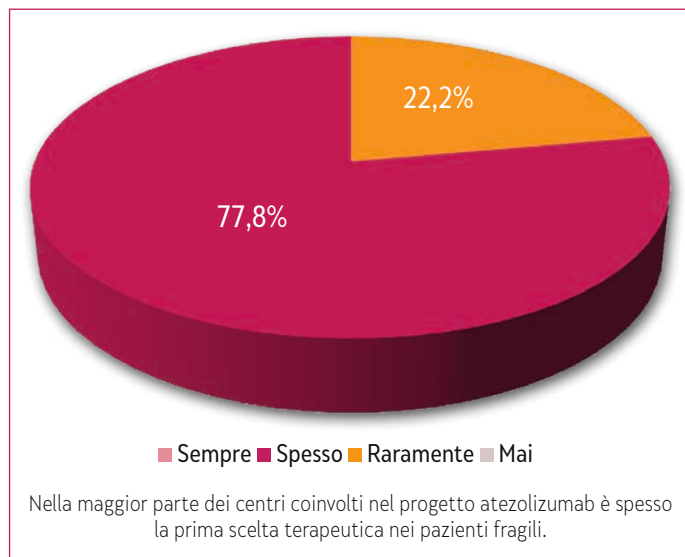


Figura 2. Quanto spesso scegli atezolizumab per pazienti fragili rispetto ai competitor (9 risposte).

le percentuali erano 79% e 81% rispettivamente²⁵. Nel valutare questo tipo di analisi, però, va considerato il potenziale bias di selezione: per trarre conclusioni definitive sarebbe necessario un trial randomizzato di confronto tra le due strategie dopo i primi 2 anni di terapia.

Nei centri coinvolti nel progetto, in generale, si predilige la strategia di sospensione della terapia con pembrolizumab dopo 2 anni, ma in ogni caso la decisione se prolungare o meno il trattamento mette in difficoltà il clinico, in assenza di una indicazione chiara da parte dell'ente regolatorio, perché non ci sono criteri e strumenti di supporto alla scelta.

3.6 Costi

Attualmente atezolizumab ha un profilo di costo vantaggioso, soprattutto nella schedula trisettimanale, rispetto agli altri farmaci utilizzati nel *setting* di prima linea nel NSCLC avanzato a elevata espressione di PD-L1, e in particolar modo rispetto a pembrolizumab.

Il costo di atezolizumab al dosaggio di 1.200 mg, infatti, è circa 30% più basso rispetto a quello di pembrolizumab ed è inferiore anche al costo di cemiplimab (26%).

Anche se nel Lazio non ci sono restrizioni formali imposte alla prescrizione, quello dei costi è un aspetto importante da tenere in considerazione: i costi, infatti, possono indirizzare la scelta del clinico, che deve rendere conto delle spese alla propria azienda e agli enti regionali, e questo vale a maggior ragione se i farmaci hanno efficacia paragonabile e non ci sono motivi clinici specifici per preferire uno rispetto agli altri (Fig. 3).

Il vantaggio è valido se si considera il prolungamento del trattamento oltre i 2 anni.

3.7 Considerazioni finali sull'attuale impiego di atezolizumab nella pratica clinica

Dal lavoro svolto nell'ambito del progetto si possono trarre alcune considerazioni.

La principale barriera prescrittiva nei confronti di atezolizumab nel set-

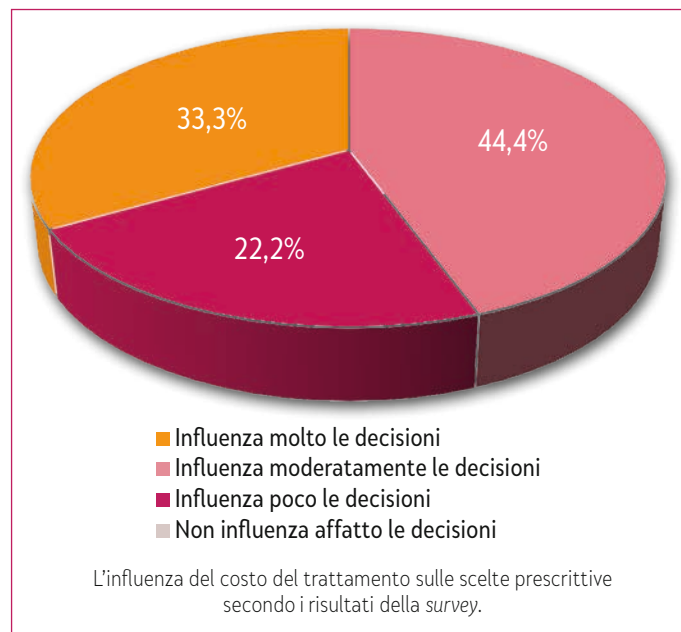


Figura 3. Quanto il costo del trattamento con atezolizumab influenza le tue decisioni di prescrizione rispetto ad altri farmaci (9 risposte).

ting di prima linea nella popolazione dei pazienti con NSCLC avanzato ed elevata espressione di PD-L1, che ne rende l'impiego ancora poco diffuso sembra essere l'abitudine consolidata da parte dei clinici a utilizzare i farmaci disponibili da più tempo, in particolare pembrolizumab. In questo senso, l'uso del farmaco nel *setting* adiuvante potrebbe aiutare gli oncologi a fare esperienza e a sviluppare confidenza con la terapia.

Un altro potenziale ostacolo è rappresentato dalla mancanza di dati di follow-up a lungo termine, che sono invece disponibili per gli altri inibitori dei checkpoint approvati nel *setting*. Questo aspetto potrebbe influire negativamente sulla percezione dell'efficacia di atezolizumab nei pazienti *fit* rispetto alle altre opzioni terapeutiche, per quanto i dati di letteratura e di *real world*, oltre che l'esperienza di pratica clinica dei centri di riferimento coinvolti, confermino la sostanziale sovrapposibilità degli *outcome* clinici in termini di risposte obiettive complete o parziali, percentuale di pazienti liberi da progressione a 3 e 6 mesi dal trattamento e tasso di sopravvivenza a 6 mesi.

Fattori di scelta importanti a supporto di atezolizumab nel *setting* di prima linea sono il profilo di *safety* ottimale e superiore rispetto a quello di altri immunoterapici, in particolare in termini di minore incidenza di tossicità gastrointestinali e cutanee; il costo, significativamente inferiore rispetto a quello di pembrolizumab, un fattore importante da tenere in considerazione in un'ottica di sostenibilità delle terapie.

Per quanto riguarda l'utilizzo nei pazienti fragili, sono disponibili dati relativi sia al NSCLC in generale sia nello specifico alla sottopopolazione dei pazienti a elevata espressione di PD-L1, tutti concordanti, che indicano una prevalenza di pazienti fragili nella prima linea di trattamento che si attesta intorno al 50%, superiore quindi a quella individuata negli studi clinici, e che comprende anche soggetti con condizioni diverse dalla sola inelleggibilità alla chemioterapia *platinum-based*.

Se, come indicano i dati di *safety* del trial registrativo e i risultati dello studio IPSOS, condotto proprio nella popolazione specifica, e come confermano le esperienze di pratica clinica, atezolizumab è il farmaco immunoterapico più indicato nei pazienti fragili, va sottolineato che la potenziale platea a cui deve essere destinato è in realtà più ampia di quanto finora considerato. Inoltre, il suo impiego, in considerazione dei potenziali benefici in un sottogruppo per il quale non esistono terapie efficaci al momento, dovrebbe essere considerato prioritario rispetto alle altre opzioni disponibili nel *setting* di prima linea. In quest'ottica, la valutazione della fragilità, che nella pratica è quasi esclusivamente clinica, assume un'importanza significativa e dovrebbe essere più completa possibile, compatibilmente con le difficoltà organizzative dovute ai tempi ristretti disponibili per le visite.

Le motivazioni convincenti che supportano l'utilizzo di atezolizumab nei pazienti fragili non devono però indurre i clinici a limitare l'impiego del farmaco a quest'unica popolazione. L'esperienza nella pratica clinica, infatti, indica che atezolizumab è efficace e sicuro anche nei pazienti non fragili, e che anzi in alcuni casi può risolvere problemi di tossicità dovuti ad altre immunoterapie. L'efficacia nei pazienti *fit* è confermata dall'esperienza di impiego del farmaco in seconda linea, con pazienti lungo sopravvissuti che restano in terapia per periodi anche molto lunghi. Riservare la terapia solo ai pazienti fragili, che hanno una tendenza intrinseca a una minore risposta a qualunque terapia a causa delle condizioni più compromesse, pone il rischio che il clinico abbia una percezione alterata della reale efficacia e del beneficio a lungo termine, che risulta più significativo nei pazienti che al basale presentano condizioni migliori. Il rischio, quindi, è che l'esperienza di utilizzo di atezolizumab risulti meno positiva rispetto a quella degli altri immunoterapici, che sono però impiegati in pazienti di tipo diverso, nonostante le valide performance cliniche associate a questo farmaco.

4. CAPACITÀ OSPEDALIERA E SFIDE LOGISTICHE: I POTENZIALI BENEFICI DELLA SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA DI ATEZOLIZUMAB

Un aspetto particolarmente importante nella pratica clinica dei centri che si occupano di immunoterapia con grandi volumi di pazienti è rappresentato dall'effettiva capacità dei servizi di day hospital di far fronte a un'attività in costante crescita, in termini di spazi e di risorse.

Nel corso del progetto "Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High nel Lazio" sono stati analizzati diversi aspetti critici correlati al tema della capacità ospedaliera e sono stati discussi i potenziali effetti sull'attività di day hospital dell'introduzione della formulazione sottocutanea per atezolizumab.

4.1 Capacità ospedaliera: organizzazione dei day hospital e difficoltà logistiche

I centri coinvolti hanno volumi di attività molto elevati per quanto riguarda la somministrazione di terapie endovenose, che sono sempre superiori a 50 ma nella maggior parte dei casi superano le 200 infusioni settimanali per tutte le indicazioni. Se si considerano solo le monoimmunoterapie per NSCLC, le somministrazioni settimanali nei day hospital si attestano tra 20 e 100, un numero che non riguarda solo le terapie di prima linea ma anche le linee avanzate nei pazienti *long responder* per i quali non è consigliabile sospendere la terapia, e che risulta in crescita. Un aspetto critico è rappresentato dai tempi di attesa prolungati per la somministrazione, che influiscono negativamente sia sull'attività lavorativa del personale del day hospital sia sull'esperienza del paziente. I dati di letteratura su questo tema sono molto limitati. Una review canadese ha riportato l'esperienza di 2.790 pazienti trattati per tumori in 15 cliniche che facevano parte della stessa organizzazione: i pazienti sono stati intervistati sulla propria percezione dell'assistenza ricevuta utilizzando questionari creati ad hoc, e i fattori più frequentemente identificati come aspetti critici sono stati il tempo intercorso tra l'arrivo in clinica e l'inizio del trattamento e l'attesa maggiore del previsto per l'avvio della terapia²⁶.

Il risultato è stato confermato da un'altra review, dalla quale emerge che in diversi studi il tempo di attesa per l'inizio del trattamento, sia in termini di presa in carico sia di attesa in day hospital, ha un impatto negativo sul paziente²⁷.

Nella pratica clinica dei centri coinvolti nel progetto, i fattori che determinano l'allungamento dei tempi di somministrazione sono le premedicazioni, verso le quali l'approccio è eterogeneo e che in generale non richiedono più di 20 minuti aggiuntivi, ma soprattutto il tempo che intercorre tra la conferma della terapia e la preparazione della sacca, che nella maggior parte dei centri supera i 60 minuti. Si segnalano anche rallentamenti, occasionali o frequenti a seconda dei centri, nell'attività di preparazione dei farmaci. A questi fattori va poi aggiunto il trasporto della sacca dalla farmacia al day hospital, per il quale possono essere necessari anche più di 15 minuti.

Per quanto riguarda l'infusione della monoimmunoterapia, la durata media nella maggior parte dei centri (7 su 9) varia tra 30 e 60 minuti, compresi i tempi necessari per la premedicazione e l'incannulazione.

Nel complesso, l'alto numero di terapie endovenose da somministrare è considerato nella maggior parte dei casi (6 risposte) fonte di stress, in grado di aumentare il rischio di errore e di favorire situazioni di conflitto con il personale infermieristico. Negli altri casi è considerato gestibile, ma si riconosce comunque un impatto sul flusso di lavoro.

4.2 Uso dei device di accesso venoso

Nel NSCLC non è sempre necessario predisporre un accesso venoso, soprattutto per le immunoterapie di prima linea, per le quali è più facile individuare una vena da utilizzare e i casi di stravaso sono rarissimi nella pratica clinica.

Dalla discussione emergono situazioni differenti: in alcuni centri spesso è il personale infermieristico a richiedere il posizionamento, anche in caso di monoimmunoterapia, mentre in altri l'opportunità del posizionamento viene valutata nel singolo paziente in base alla difficoltà ad accedere al corredo venoso, anche per le chemioimmunoterapie.

Nella maggior parte dei centri, comunque, i device vengono posizionati facilmente, senza ritardi o con ritardi minimi, soprattutto da infermieri specializzati, che non sono però disponibili in tutte le strutture. In questi casi l'attività è affidata agli anestesisti o a medici che possiedono una competenza specifica, ma questo può rappresentare un'ulteriore criticità che allunga i tempi di attesa per la terapia, in quanto spesso queste figure non sono disponibili immediatamente. Quanto detto vale per il PICC, mentre per il posizionamento del *port-a-cath* è necessaria la competenza chirurgica. La difficoltà organizzativa si traduce, quindi, nell'esistenza di liste d'attesa per il posizionamento dei device di accesso venoso nella maggioranza dei centri.

A questo si aggiungono le possibili complicanze correlate al dispositivo, come infezioni e trombosi: nella quasi totalità dei centri coinvolti, la percentuale di pazienti con NSCLC che sperimenta questi effetti negativi raggiunge al massimo il 10%, ma in generale questi eventi rallentano in modo significativo l'attività del day hospital.

Un valido supporto per far fronte a queste situazioni è la presenza, dove prevista, del PICC team, che valuta rapidamente l'opportunità di utilizzare il device per l'infusione e l'eventuale rimozione, riducendo i tempi per l'accesso alla terapia, se possibile, o per l'eventuale rimozione e riposizionamento del dispositivo.

In molte realtà, però, per poter utilizzare il dispositivo in caso di complicanze occorre consultare l'anestesista, che non sempre è disponibile nell'immediato, ed eseguire esami specifici, per esempio in caso di infezione, bloccando l'attività del day hospital per il paziente.

4.3 La formulazione sottocutanea di atezolizumab: potenziali benefici

La formulazione sottocutanea di atezolizumab è stata approvata a gennaio 2024 e sarà presumibilmente disponibile a partire dall'inizio del 2025. I dati a sostegno di questa formulazione, che ne hanno permesso l'approvazione, sono stati ottenuti nel trial IMscin001, uno studio di fase 3 che ha messo a confronto le due modalità di somministrazione, sottocutanea ed endovenosa. I due bracci erano bilanciati per tutte le caratteristiche, compresi i livelli di espressione di PD-L1.

Gli endpoint primari erano farmacologici: la C_{trough} osservata al ciclo 1 (cioè la concentrazione a ridosso del secondo ciclo) e la $MP AUC_{0-21d}$ (area sotto la curva predetta dal modello durante i 21 giorni del ciclo), e sono risultati sovrapponibili nei due bracci.

Gli *outcome* clinici, invece, erano inclusi tra gli endpoint secondari. Sebbene l'analisi fosse solo esploratoria, ha dato risultati confortanti: le curve di PFS sono risultate sovrapponibili per le due formulazioni e anche in termini di tasso di risposta obiettiva non sono state rilevate differenze significative (11,8% per la formulazione sottocute vs 9,7% per quella endovenosa).

Il profilo di *safety* è risultato positivo e del tutto simile a quello della formulazione endovenosa²⁸.

È stato condotto anche un secondo studio, IMscin002, di fase 2 *open la-*

bel crossover, mirato alla valutazione delle preferenze e della soddisfazione dei pazienti rispetto alla modalità di somministrazione. I pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere una delle due formulazioni per 3 cicli, per poi effettuare il *crossover* e assumere l'altra formulazione per 3 cicli ulteriori, al termine dei quali potevano scegliere la modalità di somministrazione con cui proseguire la terapia.

L'endpoint primario è risultato nettamente a favore della formulazione sottocute: il 70,7% dei pazienti ha espresso preferenza per questa via di somministrazione rispetto al 21,1% favorevole alla somministrazione endovenosa (il restante 8,1% non ha espresso preferenze).

Tra i motivi di preferenza per la somministrazione sottocute sono stati riportati: il minore tempo di permanenza in clinica (64% dei pazienti), la sensazione di sentirsi più a proprio agio (46%), il minore stress emotivo (30%).

Tra gli endpoint secondari era inclusa la scelta da parte del paziente del trattamento per la prosecuzione dopo il sesto ciclo: il 79,9% dei pazienti ha scelto la formulazione sottocute.

Per quanto riguarda la soddisfazione, l'85,8% dei pazienti si è dichiarato soddisfatto o molto soddisfatto rispetto alla formulazione sottocute, rispetto al 75,2% che ha espresso soddisfazione per la somministrazione endovenosa, un risultato comunque molto positivo.

Infine, la preparazione della formulazione sottocutanea è risultata essere 3 volte più rapida se eseguita dall'infermiere in reparto piuttosto che dal farmacista in farmacia²⁹.

Secondo l'opinione dei partecipanti al progetto, la formulazione sottocutanea aumenterà significativamente l'uso del farmaco nella pratica clinica, anche se ci potrebbero essere comunque delle resistenze, in quanto non tutti i clinici al di fuori dei centri di riferimento sono convinti che atezolizumab sia efficace quanto pembrolizumab, probabilmente, almeno in parte, a causa della mancanza di dati di follow-up a lungo termine. La nuova formulazione, che semplifica la gestione del day hospital e potenzialmente è in grado di risolvere o almeno limitare molte delle criticità segnalate, potrebbe indurre un cambiamento di orientamento terapeutico nei clinici che prediligono pembrolizumab per abitudine e maggiore confidenza, ma non sarà presumibilmente in grado di convincere quelli che reputano atezolizumab meno efficace.

Un'iniziativa che potenzialmente aiuterebbe a fare chiarezza su questo aspetto critico, anche se di difficile realizzazione, potrebbe essere la creazione di un registro nel quale raccogliere sistematicamente i dati dei pazienti trattati nel *setting* di prima linea, selezionando poi popolazioni che si possano mettere a confronto per valutare con parametri più oggettivi l'efficacia nella pratica clinica delle diverse terapie.

Dal punto di vista del paziente, presumibilmente la formulazione sottocutanea sarà accolta favorevolmente, anche considerando i risultati dello studio IMscin002, migliorando potenzialmente l'aderenza alla terapia. Inoltre, il paziente che risponde alla terapia e diventa lungo sopravvive potrà ottenere vantaggi significativi dalla terapia sottocutanea in termini di miglioramento della qualità di vita.

Nell'insieme, quindi, la formulazione sottocutanea potrebbe essere un'opportunità e uno stimolo per i clinici a utilizzare maggiormente atezolizumab nei pazienti *fit*.

Secondo le risposte raccolte nella *survey*, c'è consenso unanime sul fatto che la somministrazione sottocutanea potrebbe facilitare le operazioni di day hospital sotto diversi aspetti: in primo luogo consentirebbe la riduzione del tempo totale di trattamento del paziente e in generale del tempo trascorso in ospedale, potendo contare su un tempo di somministrazione medio di 7 minuti rispetto ai circa 60 complessivi dell'infusione endovenosa che si desumono dalle risposte. Inoltre, comporterebbe anche una minore necessità di posizionamento di device di

accesso venoso e una diminuzione delle complicanze infettive legate ai dispositivi.

Nel valutare il potenziale impatto dell'introduzione della formulazione sottocutanea nel flusso di lavoro dei day hospital, però, vanno considerate l'organizzazione logistica e la disponibilità di risorse ed esperienza delle strutture più periferiche, che nella realtà possono essere molto diverse rispetto a quelle dei centri di riferimento coinvolti nel progetto. Per questi ospedali ridurre il carico di immunoterapie endovenose in favore della somministrazione sottocutanea non necessariamente comporterebbe un miglioramento significativo del flusso di lavoro: la mancanza di un infermiere dedicato alla somministrazione sottocute, per esempio, potrebbe complicare la gestione delle terapie perché costringerebbe il personale infermieristico a occuparsi contemporaneamente delle due attività, gestendo anche le eventuali complicanze correlate alle infusioni endovenose.

Per valutare in modo approssimativo quanto la somministrazione sottocute della monoimmunoterapia possa alleggerire il lavoro del day hospital, in base alle risposte si possono considerare un numero medio di infusioni pari a 30 a settimana, e un tempo medio complessivo di somministrazione di 60 minuti: nel complesso l'attività richiede circa 30 ore a settimana di lavoro infermieristico. Con un tempo medio di somministrazione di 7 minuti, l'utilizzo di atezolizumab sottocute comporterebbe un risparmio di 26,5 ore a settimana di lavoro infermieristico, corrispondenti all'impegno orario settimanale di un infermiere part time, con un effetto positivo molto significativo sul flusso di lavoro complessivo.

Anche la stabilità e i tempi di conservazione del farmaco per la somministrazione sottocute possono facilitare in modo significativo l'operatività del day hospital: infatti atezolizumab rimane stabile per 30 giorni a bassa temperatura se preparato in ambiente sterile e trasferito nella siringa per iniezione, e per 24 ore se preparato in ambiente non sterile; inoltre, può essere conservato per 8 ore fuori dal frigorifero.

Quanto discusso, però, sottolinea la necessità di una riorganizzazione dei day hospital secondo modelli funzionali alla gestione delle terapie sottocutanee, che richiede l'attuazione di alcuni interventi: la formazione aggiuntiva del personale infermieristico sull'importanza di applicare le corrette modalità di somministrazione del farmaco per evitare di ridurre l'efficacia, l'aggiornamento dei protocolli clinici, la revisione delle procedure di preparazione e somministrazione dei farmaci e la comunicazione con i pazienti sulle nuove modalità di trattamento.

Tra i possibili interventi per ottimizzare l'utilizzo delle risorse in vista dell'introduzione delle terapie sottocutanee si segnalano la creazione di spazi separati (stanze o ambulatori), di momenti dedicati a questa modalità di somministrazione all'interno dell'attività giornaliera del day hospital o di specifiche giornate in cui concentrare le terapie sottocutanee.

Il coinvolgimento attivo del personale infermieristico è un punto cruciale, non solo in termini di formazione ma anche di responsabilizzazione e di valorizzazione del ruolo professionale, attraverso per esempio la partecipazione degli infermieri come speaker a eventi dedicati alla formulazione sottocutanea.

5. CONCLUSIONI

Il progetto "Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High nel Lazio" ha consentito di analizzare lo scenario terapeutico attuale del NSCLC a elevata espressione di PD-L1 dal punto di vista della pratica clinica dei centri di riferimento per la patologia nel Lazio.

Tuttavia, in questo progetto si è osservato, attraverso le risposte alla survey riproposta in momenti successivi, che una valutazione complessiva e approfondita, che consideri tutti gli aspetti della gestione del paziente nella pratica clinica, può contribuire a un'evoluzione delle considerazioni terapeutiche da parte dei clinici, soprattutto quando diverse opzioni vengono riconosciute come non inferiori in termini di efficacia e presentano un profilo di fattibilità e sicurezza potenzialmente più vantaggioso per una popolazione eterogenea, rappresentativa della *real-world practice* (Figg. 4, 5).

Punti di forza riconosciuti per atezolizumab sono il costo, il profilo di *safety* e i risultati ottenuti nei pazienti fragili: questi ultimi due aspetti, tra loro collegati, lo rendono la terapia di prima scelta in questa popolazione, che nella pratica clinica è molto più ampia rispetto a quella individuata nei trial.

Limitarne l'utilizzo a questo tipo di paziente, che tendenzialmente risponde meno a qualunque terapia per le proprie caratteristiche intrinseche, rischia di fornire una percezione alterata della reale efficacia del farmaco. La disponibilità nel prossimo futuro della formulazione sottocutanea potrebbe cambiare la situazione in questo senso, stimolando maggiormente l'impiego nei pazienti *fit*.

Nel futuro, sono auspicabili interventi di informazione, formazione e sensibilizzazione dei clinici, specialmente quelli che operano al di fuori dei centri specializzati, sul ruolo che atezolizumab può avere nello scenario terapeutico del NSCLC avanzato a elevata espressione di PD-L1, per superare la tendenza alla prescrizione per abitudine, che rischia di negare al paziente l'opportunità di una terapia efficace e potenzialmente più appropriata e vantaggiosa nel caso specifico.

Infine, nell'ottica dell'ottimizzazione delle attività dei day hospital, per i quali le sfide logistiche legate alla capacità ospedaliera sono numerose e importanti, sarebbe importante l'implementazione di programmi

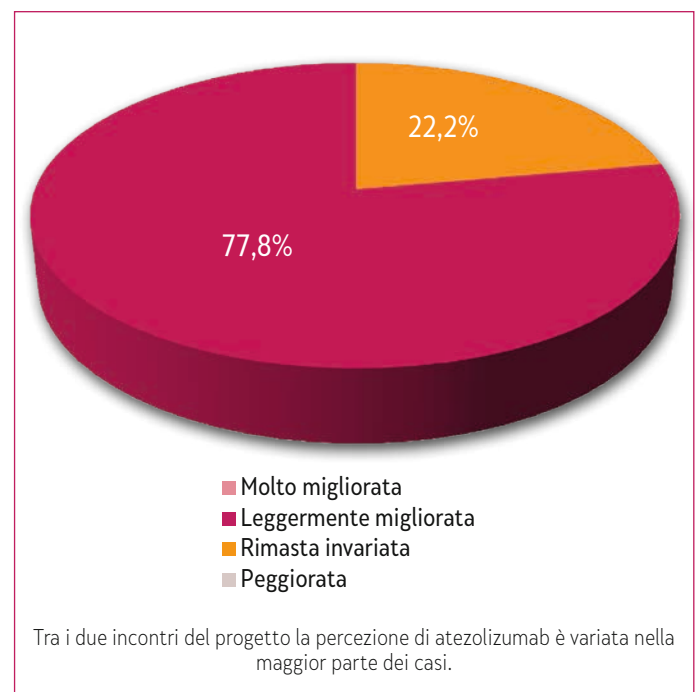


Figura 4.

Rispetto a 3 mesi fa, come è cambiata la tua percezione generale di atezolizumab come opzione terapeutica (9 rispondenti).

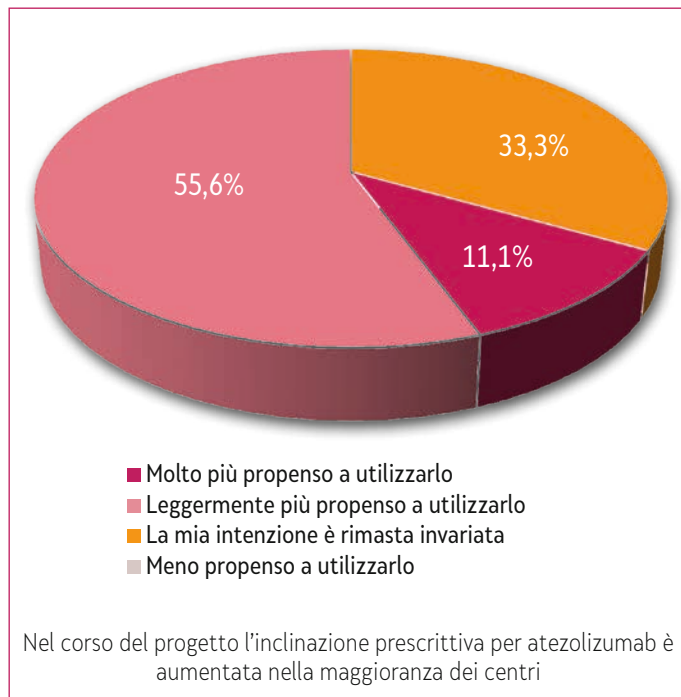


Figura 5.

Rispetto a 3 mesi fa come è cambiata la tua intenzione di utilizzare atezolizumab come opzione di trattamento in prima linea per pazienti con NSCLC avanzato e alta espressione di PD-L1 (9 rispondenti).

per valutare gli effetti della somministrazione sottocutanea, che potrebbero fornire anche informazioni utili per analizzarne l'impatto sugli outcome del paziente.

Bibliografia

- Satturwar S, Girolami I, Munari E, et al. Program death ligand-1 immunocytochemistry in lung cancer cytological samples: A systematic review. *Diagn Cytopathol* 2022;50:313-323. <https://doi.org/10.1002/dc.24955>.
- John N, Schlintl V, Sassmann T, et al. Longitudinal analysis of PD-L1 expression in patients with relapsed NSCLC. *J Immunother Cancer* 2024;12:e008592. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008592>.
- De Marchi P, Leal LF, Duval da Silva V, et al. PD-L1 expression by Tumor Proportion Score (TPS) and Combined Positive Score (CPS) are similar in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Pathol* 2021;74:735-740. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206832>.
- Cha JH, Chan LC, Li CW, et al. Mechanisms controlling PD-L1 expression in cancer. *Mol Cell* 2019;76:359-370. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.030>.
- Berghmans T, Dingemans AM, Hendriks LEL, Cadranel J. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: a new therapeutic algorithm. *Eur Respir J* 2020;55:1901907. <https://doi.org/10.1183/13993003.01907-2019>
- Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2518-2527. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934>.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:358-376. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>.
- Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat*

- Rev Dis Primers 2024;10:71. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00551-9>.
- 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;387:1837-1846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00587-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0).
- 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;389:255-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, et al. Atezolizumab versus docetaxel in pretreated patients with NSCLC: final results from the randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol* 2021;16:140-150. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.022>.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020;383:1328-1339. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>.
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated Overall Survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:1872-1882. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.019>.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 . *J Clin Oncol* 2021;39:2339-2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.
- Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397:592-604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2).
- Kilickap S, Sezer A, Özgüroğlu M, et al. OA11.06 Cemiplimab Monotherapy for First Line Advanced NSCLC Patients with PD-L1 Expression $\geq 50\%$: 5-y outcomes of EMPOWER-Lung 1. *Journal of Thoracic Oncology* 2024;19:S35. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.064>.
- El Osta B, Hu F, Sadek R, et al. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;119:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.002>.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2019;5:1008-1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>.
- Xu C, Chen YP, Du XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4226. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4226>.
- Lee SM, Schulz C, Prabhaskar K, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet* 2023;402:451-463. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00774-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00774-2).
- Komicki K, Bencivenga L, Navani N, et al. Frailty in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2022;162:485-497. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.02.027>.
- Jiménez Galán R, Prado-Mel E, Alvarez de Sotomayor M, Martín LA. Impact of frailty on outcomes of first-line pembrolizumab monotherapy in a real-world population with advanced non-small cell lung cancer. *Biology (Basel)* 2023;12:191. <https://doi.org/10.3390/biology12020191>.
- Cortellini A, Tiseo M, Banna GL, et al. Clinicopathologic correlates of first-line pembrolizumab effectiveness in patients with advanced NSCLC and a PD-L1 expression of ≥ 50 . *Cancer Immunol Immunother* 2020;69:2209-2221. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02613-9>.
- Sun L, Bleiberg B, Hwang WT, et al. Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer. *JAMA*

- Oncol 2023;9:1075-1082. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.1891>.
- ²⁶ Sandoval GA, Brown AD, Sullivan T, Green E. Factors that influence cancer patients' overall perceptions of the quality of care. *Int J Qual Health Care* 2006;18:266-274. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzl014>.
- ²⁷ Lis CG, Rodeghier M, Gupta D. Distribution and determinants of patient satisfaction in oncology: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:287-304. <https://doi.org/10.2147/ppa.s6351>.
- ²⁸ Burotto M, Zvirbule Z, Mochalova A, et al. IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol* 2023;34:693-702. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.009>.
- ²⁹ Capuzzo F, Zvirbule Z, Korbenfeld EP, et al. 244MO - Primary results from IMscin002: A study to evaluate patient (pt)- and healthcare professional (HCP)-reported preferences for atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) for the treatment of NSCLC. *ESMO Open* 2024;9:102706. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102706>

Realizzato con il supporto non condizionato di Roche S.p.A.

Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri, Medicina Interna
Pier Carlo Salari, Pediatria
Massimo Mari, Psichiatria

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Edizione

Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it
Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini • Business Unit Manager
Tel.: 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato • Account Manager
Tel.: 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Francesca Gori • Business Development & Scientific Editorial Manager
fgori@pacinieditore.it

Manuela Mori • Digital Publishing & Advertising
Tel.: 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel.: 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

How to cite: Cortellini A, D'Argento E, Di Cocco B, et al. La terapia di prima linea nel NSCLC a elevata espressione di PD-L1: l'esperienza del Lazio. *Quaderni di Medicina e Chirurgia* 2025;(1):2-12. https://doi.org/10.82061/2532-7593/2974-5578/2025_1



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998.

Edizione digitale, aprile 2025

ISSN 2532-7593 (Print) - ISSN 2974-5578 (Online).

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>