

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

**Atezolizumab
in prima linea nel NSCLC
a elevata espressione di PD-L1
Progetto Clinical Review
in 1L NSCLC PD-L1 High
in Italia**

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Atezolizumab in prima linea nel NSCLC a elevata espressione di PD-L1

Progetto Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High in Italia

Danilo Rocco¹, Marco Tagliamento², Marco Maria Aiello³, Francesca Ambrosio⁴, Alessandra Dessì⁵, Ivan Facilissimo⁶, Antonino Mafodda⁷, Elena Massa⁸, Elisabetta Sara Montagna⁹, Pier Luigi Piovano¹⁰, Gianpiero Diego Romano¹¹, Francesco Sabbatino¹², Andrea Sbrana¹³, Paola Adriana Taveggia¹⁴

¹ Pneumologia ad Indirizzo Oncologico, AORN DEI COLLI, Napoli; ² Clinica di Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università di Genova, Genova; ³ Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania;

⁴ Oncologia Medica, AORN Cardarelli, Napoli; ⁵ SC Oncologia Medica, Presidio Ospedaliero "A. Businco" ARNAS Brotzu, Cagliari;

⁶ SC Oncologia, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino; ⁷ Oncologia Medica GOM Reggio Calabria; ⁸ Oncologia Medica, AOU Cagliari;

⁹ Oncologia Medica Toracica - IRCCS "Giovanni Paolo II", Bari; ¹⁰ S.C. Oncologia, A.O.U. di Alessandria; ¹¹ Unità Operativa di Oncologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce; ¹² Unità di Oncologia, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università di Salerno;

¹³ Dipartimento Oncologico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ¹⁴ S.C. Oncologia, ASL3 Genovese

1. INTRODUZIONE E OBIETTIVI

1.1 Introduzione

Il tumore del polmone rappresenta la neoplasia più comune e fatale a livello globale, associata a circa 2,21 milioni di decessi all'anno¹. Tra le diverse tipologie, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) costituisce l'80-85% dei casi, suddividendosi principalmente in adenocarcinoma, carcinoma a cellule squamose (spinocellulare) e carcinoma a grandi cellule. Nonostante i progressi terapeutici, il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni per i pazienti affetti da NSCLC si attesta ancora intorno al 17%^{2,3}. Le attuali strategie di trattamento per questo tumore comprendono la resezione chirurgica, la chemioterapia, le terapie a target molecolare e l'immunoterapia, che ha rivoluzionato l'approccio terapeutico negli ultimi anni grazie alla sua efficacia e alla sua tollerabilità^{2,3}.

Tra i farmaci immunoterapici più utilizzati nel trattamento dell'NSCLC vi sono gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI), in particolare gli anticorpi anti-PD-1 e anti-PD-L1, che agiscono bloccando l'interazione tra il recettore PD-1 (*Programmed Death-1*), espresso sui linfociti T, e il suo ligando PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*), espresso dalle cellule tumorali o immunitarie nel microambiente tumorale³⁻⁵. PD-L1 è un biomarcatore predittivo fondamentale per la risposta all'immunoterapia. La sua valutazione è indispensabile per selezionare i pazienti candidabili al trattamento con ICI, in assenza di alterazioni molecolari a carico dei geni quali EGFR (*Epidermal growth factor receptor*), BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*), ALK (*Anaplastic lymphoma kinase*), ROS1 (*Proto-oncogene tyrosine-protein kinase*) o RET (*Proto-oncogene REarranged during Transfection*), determinate mediante analisi molecolare su campioni biotipici tumorali, per i quali sono disponibili trattamenti a bersaglio molecolare in prima linea.

Numerosi studi clinici hanno evidenziato una correlazione diretta tra l'intensità dell'espressione di PD-L1 e l'efficacia clinica dell'immunoterapia anche nei pazienti con NSCLC metastatico;

un'espressione elevata di PD-L1 è correlata a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e a una sopravvivenza globale (OS) più lunghe⁴.

1.2 Obiettivi

Il progetto Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High in Italia si è sviluppato attraverso due incontri che hanno coinvolto 12 professionisti provenienti da centri oncologici distribuiti su tutto il territorio nazionale. L'obiettivo principale è stato raccogliere, mediante una *survey*, esperienze e opinioni professionali sull'utilizzo di atezolizumab, esplorando al contempo le aspettative e le prospettive future legate all'introduzione della formulazione sottocutanea del farmaco.

Questo articolo si propone di discutere l'efficacia e il profilo di sicurezza degli inibitori del checkpoint immunitario, in particolare di atezolizumab, nei pazienti con NSCLC metastatico con elevata espressione di PD-L1 ($\geq 50\%$), avvalendosi dei dati più recenti provenienti da studi clinici e dalla pratica clinica, prendendo anche in esame le potenziali prospettive future per il trattamento del NSCLC.

Sono state identificate e approfondite le attitudini di utilizzo di atezolizumab in questo specifico sottogruppo di pazienti, ed esaminati i benefici e le criticità associati all'introduzione della formulazione sottocutanea, un'opzione innovativa che potrebbe offrire nuove opportunità terapeutiche. Parallelamente, si sono affrontate le potenziali difficoltà legate a questa modalità di somministrazione, che potranno essere comprese e affrontate appieno solo attraverso l'esperienza diretta nella pratica clinica quotidiana.

2. STATO DELL'ARTE E BACKGROUND

Le linee guida ESMO 2024 confermano che, nei pazienti con NSCLC metastatico in stadio IV, in assenza di alterazioni molecolari nei geni EGFR, BRAF, ALK, RET e ROS1, con un'espressione di PD-L1 (TPS) $\geq 50\%$ e

un PS-ECOG compreso tra 0 e 2, gli inibitori del checkpoint immunitario – pembrolizumab, atezolizumab e cemiplimab – rappresentano la strategia terapeutica di prima linea raccomandata. Questo approccio, ormai consolidato nella pratica clinica, è supportato da solide evidenze che ne dimostrano l'efficacia nel migliorare la sopravvivenza globale e la qualità di vita dei pazienti, garantendo al contempo una buona tollerabilità⁵.

2.1 Pembrolizumab in prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) ≥50%: lo studio Keynote-024

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale anti-PD-1 approvato per il trattamento in prima linea dei pazienti con NSCLC metastatico con PD-L1 ≥50%. La sua efficacia e sicurezza sono supportate dai risultati di numerosi studi clinici, tra cui lo studio Keynote-024^{6,7}.

Keynote-024 è un trial randomizzato *open-label* di fase III, che ha confrontato la monoterapia con pembrolizumab con la chemioterapia a base di platino in pazienti con NSCLC precedentemente non trattato con PD-L1 (TPS) ≥50%. In questo studio, i pazienti sono stati assegnati casualmente, in un rapporto di 1:1, a ricevere il trattamento con pembrolizumab (sommministrato per via endovenosa alla dose di 200 mg ogni 3 settimane) per un massimo di 35 cicli, oppure a uno dei seguenti cinque regimi chemioterapici a base di platino, scelti dall'investigatore, per un totale di 4-6 cicli: carboplatino + pemetrexed, cisplatino + pemetrexed, carboplatino + gemcitabina, cisplatino + gemcitabina, o carboplatino + paclitaxel. Il trattamento continuava per la durata o il numero di cicli stabilito, o fino alla progressione della malattia, all'insorgenza di tossicità inaccettabili, alla morte o al ritiro del consenso. I regimi chemioterapici che prevedevano pemetrexed erano destinati esclusivamente ai pazienti con tumori non squamosi, che potevano continuare a ricevere pemetrexed come terapia di mantenimento dopo la conclusione della chemioterapia combinata. Il regime chemioterapico, incluso l'uso della terapia di mantenimento con pemetrexed, veniva scelto prima della randomizzazione del paziente. I pazienti del gruppo chemioterapia che sviluppavano progressione della malattia, confermata mediante revisione radiologica centrale indipendente e mascherata, potevano passare al trattamento con pembrolizumab, a condizione che venissero soddisfatti i criteri di sicurezza. Non era previsto un *crossover* dal gruppo pembrolizumab al gruppo chemioterapia, né erano presenti linee guida per il trattamento dei pazienti del gruppo pembrolizumab dopo la progressione della malattia. I pazienti in entrambi i gruppi di trattamento che risultavano clinicamente stabili e che, secondo la valutazione dell'investigatore, traevano beneficio clinico dal trattamento, potevano continuare la terapia anche dopo la progressione della malattia. Questo studio è stato il primo a dimostrare la superiorità dell'immunoterapia rispetto alla chemioterapia come trattamento di prima linea, evidenziando miglioramenti significativi in termini di sopravvivenza globale (OS), sopravvivenza libera da progressione (PFS), tasso di risposta obiettiva (ORR) e durata della risposta (DOR)⁶. Al *follow-up* a 5 anni, pembrolizumab ha mostrato benefici sostanziali con un tasso di sopravvivenza del 31,9% nel gruppo immunoterapia, circa il doppio rispetto al 16,3% osservato nel gruppo chemioterapia. La OS mediana è risultata significativamente più lunga nel gruppo pembrolizumab, con 26,3 mesi (IC 95%, 18,3-40,4) rispetto ai 13,4 mesi (IC 95%, 9,4-18,3) nel gruppo chemioterapia. L'*hazard ratio* (HR) per l'OS è stato pari a 0,62 (IC 95%, 0,48-0,81), indicando una riduzione del 38% del rischio di morte nei pazienti trattati con pembrolizumab. Per quanto riguarda la PFS,

l'HR è stato di 0,50 (IC 95%, 0,39-0,65), sottolineando un beneficio ancora più marcato nella gestione della malattia. Al *follow-up* a 5 anni, il 12,8% dei pazienti trattati con pembrolizumab era ancora libero da progressione, un risultato nettamente superiore rispetto al gruppo trattato con chemioterapia, per il quale non è stato possibile ottenere un dato comparabile⁶.

Secondo il protocollo dello studio, la durata del trattamento con pembrolizumab era limitata a un massimo di 35 cicli, pari a circa 2 anni.

2.2 Cemiplimab in prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) ≥50%: lo studio Empower-Lung 1

Cemiplimab è un inibitore del checkpoint immunitario che ha dimostrato la sua efficacia attraverso una serie di studi denominati Empower-Lung, tra cui il più rilevante è Empower-Lung 1.

Empower-Lung 1 è un trial randomizzato multicentrico *open-label* di fase III che ha valutato l'efficacia del trattamento di prima linea con cemiplimab in monoterapia rispetto chemioterapia standard (doppietta di platino) in pazienti con NSCLC in stadio avanzato con espressione di PD-L1 ≥ 50% e negativi per EGFR ALK e ROS1. In questo studio i pazienti sono stati assegnati casualmente in due gruppi, uno a ricevere cemiplimab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane, per un massimo di 108 settimane (fino a 36 cicli di trattamento), e l'altro a ricevere da 4 a 6 cicli di chemioterapia con doppietta di platino. La dose di cemiplimab non poteva essere modificata, mentre per la chemioterapia erano consentite modifiche in base alle linee guida e agli standard di cura. I trattamenti proseguivano per la durata o il numero di cicli stabilito, oppure fino alla progressione della malattia, all'insorgenza di tossicità inaccettabili, morte o ritiro del consenso. Dopo la progressione della malattia, i pazienti trattati con chemioterapia potevano passare al trattamento con cemiplimab. I pazienti inizialmente trattati con cemiplimab, che presentavano progressione della malattia, erano autorizzati a continuare con cemiplimab, aggiungendo 4 cicli di chemioterapia specifica per istologia.

I dati pubblicati hanno evidenziato risultati significativi: l'HR per la OS è stato di 0,57 (95% IC, 0,42-0,77) e per la PFS di 0,54 (95% IC, 0,43-0,68). L'ORR con cemiplimab è stato del 39,2% (95% IC, 33,5-45,2), rispetto al 20,4% (95% IC, 15,8-25,6) osservato con la chemioterapia. Questi dati evidenziano un netto vantaggio di cemiplimab rispetto alla chemioterapia standard nel trattamento dei pazienti con NSCLC⁸.

I dati a 5 anni di *follow-up* sull'impiego di cemiplimab confermano i risultati positivi osservati nei primi studi. A 60 mesi, il 29% dei pazienti trattati con cemiplimab risultava ancora in vita, rispetto al 15% dei pazienti trattati con chemioterapia, con un HR di 0,58 (95% IC, 0,48-0,72), in linea con i risultati iniziali. Anche i dati sulla sopravvivenza libera da progressione hanno confermato l'efficacia di cemiplimab, con una mediana PFS di 8,1 mesi (95% IC, 6,2-8,8) nel braccio cemiplimab, rispetto ai 5,3 mesi (95% IC, 4,3-6,1) osservati nel braccio chemioterapia e un HR di 0,5 (95% IC, 0,41-0,61)⁹.

Per quanto riguarda la risposta tumorale, cemiplimab ha mostrato un ORR del 46,5% (95% IC, 40,6-52,5), rispetto al 20,6% (95% IC, 16,1-25,8) della chemioterapia. Nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥50%, l'*odds ratio* a favore di cemiplimab è stato pari a 3,34.

I risultati dello studio confermano un beneficio in termini di sopravvivenza per l'immunoterapia con cemiplimab, superiore a quanto osservato con la chemioterapia. Sebbene altri studi precedenti abbiano prodotto risultati simili, la grande importanza di questo studio risiede nei criteri di selezione dei pazienti. Infatti, i partecipanti presentavano

caratteristiche molto simili a quelle riscontrabili nella pratica clinica quotidiana oppure appartenevano a categorie solitamente escluse dagli studi clinici, come pazienti con metastasi encefaliche adeguatamente trattate e clinicamente stabili, pazienti con malattia localmente avanzata non candidabili a chemio-radioterapia definitiva o soggetti positivi per epatite o HIV, storicamente esclusi o poco rappresentati nelle sperimentazioni⁹.

2.3 Atezolizumab in prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) \geq 50%: lo studio IMpower110

Atezolizumab è un inibitore del checkpoint immunitario approvato per il trattamento di prima linea del NSCLC sulla base dei risultati dello studio IMpower110. Questo trial randomizzato, *open-label*, di fase III è stato condotto su pazienti con diagnosi di NSCLC avanzato, di tipo squamoso o non squamoso, senza mutazioni nei geni EGFR o ALK, *naïve* alla chemioterapia e selezionati in base all'espressione del PD-L1. I partecipanti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: il primo ha ricevuto atezolizumab in monoterapia fino alla perdita del beneficio clinico, alla comparsa di tossicità inaccettabili o al decesso; il secondo ha ricevuto una chemioterapia standard a base di cisplatino o carboplatino (a discrezione dello sperimentatore), in combinazione con pemetrexed nei pazienti con istologia non squamosa o con gemcitabina nei pazienti con istologia squamosa. Al termine della chemioterapia, i pazienti con tumore non squamoso proseguivano con una terapia di mantenimento a base di pemetrexed, mentre quelli con tumore squamoso ricevevano le migliori cure di supporto. In entrambi i gruppi, il trattamento continuava fino alla progressione della malattia, all'insorgenza di tossicità non tollerabili o al decesso. A differenza di altri studi analoghi, non era previsto il *crossover* verso atezolizumab per i pazienti assegnati alla chemioterapia. Dopo la sospensione del trattamento previsto dal protocollo, i pazienti potevano ricevere terapie antitumorali successive al di fuori dello studio.

I dati dello studio IMpower110 sull'impiego di atezolizumab in prima linea hanno un *follow-up* di circa 30 mesi, un periodo inferiore rispetto agli studi con altri inibitori del checkpoint immunitario. Sebbene alcuni pazienti abbiano mostrato una sopravvivenza a lungo termine, le evidenze più consolidate derivano dal trattamento in seconda linea, poiché il periodo di osservazione per la prima linea resta limitato¹⁰. Nell'analisi esplorativa aggiornata la OS nel gruppo con alta espressione di PD-L1, è stato osservato un continuo miglioramento della OS a favore di atezolizumab rispetto alla chemioterapia con HR stratificato di 0,76 (IC 95% 0,54-1,09). La mediana della OS è risultata pari a 20,2 mesi (IC 95%: 17,2-27,9) per atezolizumab rispetto a 14,7 mesi (IC 95% 7,4-17,7) per la chemioterapia.

Nel contesto dello studio, la mediana di sopravvivenza globale con atezolizumab in prima linea nei pazienti con alta espressione di PD-L1 è stata di 20,2 mesi, rispetto ai 13,0 mesi ottenuti con la chemioterapia, con un HR di 0,69 (IC 95%, 0,48-0,99). Questi risultati hanno portato all'approvazione di atezolizumab in prima linea nei pazienti con un'espressione di PD-L1 \geq 50%¹⁰.

L'approvazione di atezolizumab come trattamento di prima linea per il NSCLC si aggiunge al successo già raggiunto in seconda linea, dove il farmaco è stato approvato anche in assenza di un biomarcatore specifico.

2.4 Atezolizumab sottocute nei pazienti con NSCLC

Nel gennaio 2024, la Commissione Europea ha approvato una nuova formulazione di atezolizumab sottocutanea, disponibile per tutte

le indicazioni già autorizzate per la somministrazione endovenosa. Questa innovazione rappresenta un importante progresso nel trattamento oncologico, promettendo di ridurre significativamente i tempi di somministrazione e migliorare l'efficienza operativa, senza compromettere la sicurezza e l'efficacia del farmaco¹¹.

Uno dei principali vantaggi della formulazione sottocutanea è la significativa riduzione dei tempi di trattamento. Questo risparmio di tempo si tradurrebbe in un miglioramento dell'efficienza per il personale sanitario, facilitando una gestione più agevole dei pazienti e offrendo vantaggi logistici nelle strutture sanitarie¹¹. Un aspetto distintivo della formulazione sottocutanea è l'inclusione di un anti-ialuronidasi, un enzima che scinde temporaneamente la matrice di acido ialuronico nel tessuto sottocutaneo, facilitando così la somministrazione del farmaco. Questa sostanza agisce in modo sicuro, permettendo una somministrazione più fluida senza danni ai tessuti, con il ripristino della matrice nei giorni successivi¹².

2.4.1 Farmacocinetica, efficacia e sicurezza di atezolizumab sottocute

L'approvazione della formulazione sottocutanea di atezolizumab si basa sui dati dello studio IMscin001, un trial multicentrico e randomizzato di fase IB/III, strutturato in due fasi e condotto con l'obiettivo di valutare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia della somministrazione sottocutanea rispetto a quella endovenosa in pazienti con NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico, che non hanno risposto a una precedente terapia a base di platino^{11,13}.

Nella prima fase dello studio, 67 pazienti sono stati suddivisi in tre coorti per determinare la dose ottimale di atezolizumab somministrato per via sottocutanea, al fine di ottenere una concentrazione minima plasmatica paragonabile a quella della formulazione endovenosa. Al termine di questo studio il profilo di sicurezza si è dimostrato favorevole, con una buona tollerabilità generale della formulazione sottocutanea¹³.

La seconda fase dello studio è stata condotta per valutare la non inferiorità in termini di sicurezza ed efficacia tra le due modalità di somministrazione nei pazienti con NSCLC in stadio avanzato pretrattato. I partecipanti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 a ricevere atezolizumab per via sottocutanea o endovenosa ogni 3 settimane¹³. I risultati hanno dimostrato un'efficacia equivalente tra le due modalità di somministrazione, sulla base di parametri farmacocinetici e clinici. In termini di efficacia, la OS mediana è risultata simile: 10,7 mesi per la somministrazione sottocutanea e 10,1 mesi per quella endovenosa (HR 0,88; IC 95%, 0,67-1,16). Anche la PFS ha evidenziato valori comparabili, con 2,8 mesi per la formulazione sottocutanea e 2,9 mesi per quella endovenosa (HR 1,05; IC 95%, 0,83-1,33). Infine, anche l'ORR è stato simile tra le due formulazioni, con l'11,0% (IC 95%, 7,4-15,6) per la somministrazione sottocutanea e il 10,5% (IC 95%, 5,7-17,3) per quella endovenosa. La DOR è stata leggermente superiore per il trattamento sottocutaneo, con una mediana di 15,1 mesi rispetto agli 11,2 mesi della formulazione endovenosa.

Il profilo di sicurezza si è rivelato comparabile tra le due modalità di somministrazione e le reazioni nel sito di iniezione nei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea sono state di natura transitoria e non ha richiesto l'interruzione del trattamento o terapia farmacologica¹¹.

2.4.2 Compliance del paziente trattato con atezolizumab sottocute e opinione dei clinici

Lo studio IMscin002, un trial di fase II *open-label* e *crossover*, ha valutato le preferenze e la soddisfazione dei pazienti riguardo alle modalità

di somministrazione sottocutanea ed endovenosa di atezolizumab. Lo studio ha coinvolto due tipologie di pazienti: quelli con NSCLC resecati PD-L1 positivo (stadio II, IIIA o IIIB), che avevano completato la chemioterapia adiuvante senza evidenza di recidiva, e quelli con NSCLC metastatico (stadio IV) ad alta espressione di PD-L1, *naïve* alla chemioterapia. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento con rapporto 1:1¹⁴. Il protocollo dello studio prevedeva l'arruolamento di pazienti suddivisi in due gruppi: uno trattato inizialmente con la formulazione sottocutanea e l'altro con quella endovenosa per 3 cicli. Successivamente, i gruppi effettuavano un *crossover*, ricevendo l'altra modalità di somministrazione per ulteriori 3 cicli. Al termine del trattamento, i pazienti potevano scegliere con quale formulazione proseguire¹⁴.

L'*endpoint* primario, valutato su un campione di 123 pazienti dopo il *crossover*, ha evidenziato una chiara preferenza per la somministrazione sottocutanea, scelta dal 70,7% dei pazienti (n=87), rispetto alla modalità endovenosa, preferita dal 21,1% (n=25); il restante 8,1% (n=10) non ha espresso alcuna preferenza. I principali motivi indicati per la preferenza verso la formulazione sottocutanea comprendevano il minor tempo richiesto in clinica (64,4%; n=56), un maggiore comfort (46,0%; n=40) e un ridotto stress emotivo (29,9%; n=26)¹⁴.

L'*endpoint* secondario, relativo alla scelta della modalità di somministrazione per il proseguimento del trattamento dopo il sesto ciclo, ha coinvolto 107 pazienti. Il 79,4% (n=85) ha preferito continuare con la somministrazione sottocutanea, mentre il 20,6% (n=22) ha scelto la formulazione endovenosa¹⁴.

Una *survey* e un questionario somministrati agli operatori sanitari hanno evidenziato un alto livello di soddisfazione nei confronti della somministrazione sottocutanea di atezolizumab.

Il 75% degli operatori (n=44) ha evidenziato un risparmio di tempo, il 79% (n=78) l'ha considerata conveniente e l'85% (n=78) si è dichiarato soddisfatto o molto soddisfatto dell'efficacia della formulazione. Inoltre, il 90% (n=78) ha giudicato la somministrazione sottocutanea come abbastanza facile o molto facile da eseguire¹¹.

La sicurezza complessiva dello studio, inclusa la transizione tra le due formulazioni, ha confermato il profilo di sicurezza già noto di atezolizumab¹⁴.

2.5 Prospettive future per i pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) ≥50%

Attualmente, la monoterapia con ICI rappresenta lo standard terapeutico di prima linea per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato e con espressione di PD-L1 ≥50%. Questo approccio è supportato da solide evidenze cliniche che ne dimostrano l'efficacia nel prolungare la sopravvivenza globale e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti e il profilo di sicurezza favorevole anche per i pazienti fragili.

Il futuro della somministrazione degli ICI sembra orientarsi verso formulazioni sottocutanee, un'opzione che sta ricevendo crescente interesse grazie al numero di studi attualmente in corso. Questa evoluzione potrebbe ridefinire l'organizzazione dei day hospital oncologici, favorendo l'adozione di soluzioni per ottimizzare i tempi di somministrazione e semplificare la gestione dei trattamenti. L'obiettivo è migliorare sia l'efficienza operativa sia l'esperienza complessiva del paziente.

Sebbene il panorama terapeutico per il NSCLC con PD-L1 ≥50% sia attualmente in un momento di stallo, si intravedono promettenti prospettive future. Tra le strategie in fase di studio emergono l'associazione degli anti-PD-1/PD-L1 con i farmaci anti-TIGIT, anti-CLA-4 o anti-LAG-3 e lo sviluppo di anticorpi bispecifici.

2.5.1 Farmaci anti-TIGIT e ICI

I farmaci anti-TIGIT sono molecole co-inibitorie che agiscono legandosi al recettore TIGIT espresso sui linfociti T CD8+ e che svolge un ruolo fondamentale nel modulare negativamente le risposte immunitarie antitumorali. Studi preclinici su modelli tumorali hanno infatti dimostrato che la doppia inibizione di TIGIT e PD-L1 può agire sinergicamente, rafforzando la funzione effettrice dei linfociti T CD8+ e favorendo una significativa riduzione della massa tumorale.

Questa ipotesi è stata esplorata nello studio di fase II Cityscape, uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, che ha confrontato l'efficacia della combinazione tiragolumab (anti-TIGIT) + atezolizumab rispetto alla monoterapia con atezolizumab + placebo, in 135 pazienti con NSCLC metastatico *naïve* al trattamento, senza possibilità di *crossover* tra i bracci di studio. Gli *endpoint* co-primari erano ORR e PFS. Al *follow-up* fino alla progressione di malattia o all'insorgenza di tossicità inaccettabili, è stato evidenziato un ORR più elevato per l'associazione tiragolumab-atezolizumab rispetto alla monoterapia con atezolizumab-placebo in tutti i pazienti con differente espressione di PD-L1 (37,3% (95% IC, 25,0-49,6) vs 20,6% (95% IC, 10,2-30,9)) e una PFS di 5,6 mesi (95% IC, 4,2-10,4) per tiragolumab-atezolizumab vs 3,9 mesi (95% IC, 2,7-4,5) per atezolizumab-placebo, lasciando supporre una maggiore efficacia della combinazione anti-TIGIT e ICI rispetto al solo ICI¹⁵.

La superiorità dell'associazione tra anti-TIGIT e ICI rispetto alla monoterapia con ICI non è stata confermata dallo studio di fase III Skyscraper-01, che ha valutato l'efficacia di tiragolumab in combinazione con atezolizumab in pazienti con NSCLC PD-L1 ≥50%. Lo studio prevedeva come *endpoint* primari la PFS e la OS, ed è stato condotto senza possibilità di *crossover* tra i gruppi di trattamento. L'aggiunta di tiragolumab ad atezolizumab non ha determinato benefici significativi in termini di PFS, mentre l'*endpoint* di OS non è stato raggiunto all'analisi finale. I dati completi dello studio verranno presentati nel 2025¹⁶.

2.5.2 Farmaci anti-CTLA-4 e ICI

I farmaci anti-CTLA-4 rappresentano una classe di immunoterapici che agiscono inibendo l'interazione tra la molecola CTLA-4, espressa sulla superficie dei linfociti T e i suoi ligandi presenti sulle cellule presentanti l'antigene. Questa inibizione rimuove un freno fisiologico alla risposta immunitaria, promuovendo l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T, con conseguente potenziamento della capacità del sistema immunitario di riconoscere e distruggere le cellule tumorali.

Lo studio Keynote-598, uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia della combinazione di pembrolizumab con l'anti-CTLA-4 ipilimumab rispetto a pembrolizumab più placebo in pazienti con NSCLC con espressione di PD-L1 ≥50% e assenza di alterazioni attivanti di EGFR o ALK. I risultati non hanno evidenziato differenze significative in termini di OS, con un *hazard ratio* di 1,08 (IC 95%, 0,85-1,37), e hanno dimostrato un incremento degli eventi avversi con la combinazione. Questi dati suggeriscono un mancato impatto dall'aggiunta di ipilimumab a pembrolizumab, senza un miglioramento tangibile degli *outcomes* clinici¹⁷.

Questi risultati evidenziano la complessità delle combinazioni immunoterapiche e sottolineano la necessità di ulteriori studi per identificare i contesti clinici ottimali e le popolazioni di pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente di tali approcci.

2.5.3 Farmaci anti-LAG-3 e ICI

I farmaci anti-LAG-3 interagiscono con la proteina LAG-3, una molecola espressa sulla superficie delle cellule T effettrici e regolatorie. Questa

interazione inibisce l'attività soppressiva mediata da LAG-3, eliminando un meccanismo di freno immunitario e attivando le cellule T contro le cellule tumorali che presentano antigeni specifici. Questo meccanismo potenzia l'efficacia degli inibitori del checkpoint immunitario anti-PD-1, migliorando la risposta immunitaria contro il tumore.

Lo studio di fase II Relativity-104 ha coinvolto pazienti con tumore in stadio IV in prima linea di trattamento, privi di mutazioni attivanti, confrontando per la prima volta l'associazione di un anti-LAG-3 (relatlimab) con un anti-PD-1 (nivolumab) e la chemioterapia rispetto al trattamento con solo nivolumab e chemioterapia. Dal punto di vista della sicurezza, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi, indicando una tollerabilità comparabile. Tuttavia, i risultati clinici evidenziano un miglioramento degli *outcomes* nel braccio combinato. La mediana di PFS è risultata pari a 6,7 mesi (90% IC, 5,6-8,4) nel gruppo trattato con nivolumab, relatlimab e chemioterapia, rispetto a 6,0 mesi (90% IC, 5,5-6,9) nel gruppo trattato con nivolumab e chemioterapia, mentre l'ORR è stato del 51,3% contro il 43,7%, con una differenza del 7,6%¹⁸. Nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, la mediana di PFS è salita a 9,8 mesi (90% IC, 5,9-13,8) nel braccio combinato, rispetto a 6,1 mesi (90% IC, 4,2-7,0) nel gruppo con solo nivolumab e chemioterapia, con un HR di 0,63 (90% IC, 0,45-0,88). Nei pazienti con PD-L1 $< 1\%$, invece, non sono state osservate differenze rilevanti. Un'analisi dei sottogruppi ha mostrato che nei pazienti con tumore non squamoso, la mediana di PFS è stata di 8,3 mesi (90% IC, 5,6-9,8) nel braccio di combinazione, rispetto a 6,0 mesi (90% IC, 4,6-7,0) nel braccio con solo nivolumab e chemioterapia (HR 0,86; 90% IC, 0,65-1,13). Complessivamente nei pazienti con PD-L1 $> 1\%$ e istologia non squamosa, la mediana di PFS per il braccio combinato è risultata essere di 11,6 mesi (90% IC, 6,9-NR), rispetto a 6,9 mesi (90% IC, 4,2-7,1) nel braccio con solo nivolumab e chemioterapia, con un miglioramento di quasi 5 mesi. In pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$, i risultati sono ancora più significativi: la mediana di PFS è stata di 13,8 mesi (90% IC, 4,6-NE) nel braccio combinato, quasi il doppio rispetto ai 7,1 mesi (90% IC, 4,2-13,9) nel braccio con solo nivolumab e chemioterapia¹⁸.

Questi dati suggeriscono che l'associazione di relatlimab e nivolumab con chemioterapia potrebbe rappresentare un'opzione promettente per migliorare gli *outcomes* clinici in questa popolazione di pazienti, a condizione che ulteriori studi di fase III confermino la validità di questi risultati.

2.5.4 Anticorpi bispecifici e ICI

Lo studio HARMONI-2, un trial randomizzato, doppio cieco di fase III condotto in Cina, ha confrontato l'efficacia dell'anticorpo bispecifico anti-VEGF ivonescimab rispetto a pembrolizumab¹⁹.

I risultati ottenuti sono stati particolarmente incoraggianti. La mediana di PFS è risultata pari a 11,14 mesi (IC 95%, 7,33-NE) nel gruppo ivonescimab, contro 5,82 mesi (IC 95%, 5,03-8,21) nel gruppo pembrolizumab, con un miglioramento di 5,3 mesi. Il valore dello *stratified hazard ratio* è stato 0,51 (IC 95%, 0,38-0,69), sottolineando un vantaggio statisticamente significativo a favore di ivonescimab. L'analisi dei sottogruppi basata sull'espressione di PD-L1 ha ulteriormente confermato questi risultati. Nei pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$, lo *stratified hazard ratio* è sceso a 0,46 (IC 95%, 0,28-0,75), dimostrando un beneficio clinicamente rilevante per ivonescimab rispetto a pembrolizumab in questa popolazione. Anche il *Disease Control Rate* (DCR) ha evidenziato un netto vantaggio per ivonescimab, raggiungendo l'89,9% (IC 95%, 84,9-93,7) rispetto al 75% (IC 95%, 63,7-76,7) osservato con pembrolizumab¹⁹.

Questi dati suggeriscono che ivonescimab potrebbe offrire un significativo vantaggio nel trattamento oncologico, sia in termini di PFS che di controllo della malattia. Tuttavia, ulteriori studi saranno essenziali per confermare questi risultati, in particolare su popolazioni più ampie e diversificate.

3. FATTORI DI SCELTA CLINICA PER ATEZOLIZUMAB

Nell'ambito della prima *survey* condotta nel primo incontro del Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High in Italia, i 12 oncologi polmonari provenienti da tutto il territorio nazionale hanno analizzato i principali punti di forza e le criticità che influenzano la scelta e l'utilizzo di atezolizumab nei pazienti con NSCLC avanzato con elevata espressione di PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ sulle TC o $\geq 10\%$ sulle IC) nella pratica clinica quotidiana.

3.1 I pazienti trattati con atezolizumab: le casistiche dei centri

Secondo i risultati raccolti dalla *survey*, la maggior parte dei centri (10 su 12) ha trattato tra i 5 e i 20 pazienti con NSCLC avanzato con elevata espressione di PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$ sulle TC o $\geq 10\%$ sulle IC) nel corso del 2023, con una distribuzione equa tra maschi e femmine.

Un terzo dei centri ha indicato che il 10-30% dei pazienti trattati aveva più di 70 anni. Nei restanti due terzi, i pazienti con età superiore ai 70 anni rappresentavano una quota significativa, superiore al 30%. Questo dato evidenzia una popolazione *real-world* che si discosta in parte dai pazienti arruolati negli studi. Nella pratica clinica, i pazienti anziani, inclusi quelli oltre gli 80 anni, sono frequentemente candidati al trattamento, con decisioni basate principalmente sullo stato di salute complessivo e sulle comorbidità, più che sull'età cronologica. L'esperienza accumulata ha favorito un approccio più aperto all'immunoterapia in questa fascia di età, mostrando risultati superiori rispetto alla chemioterapia tradizionale quando non sono presenti controindicazioni specifiche. Le risposte alla *survey* indicano che il 50% dei pazienti trattati in pratica clinica presentava un ECOG *Performance Status* (PS) ≥ 2 . Questo dato sottolinea ulteriormente la differenza tra la popolazione *real-world* e quella tipicamente inclusa negli studi clinici. Le evidenze dell'efficacia dell'immunoterapia nei pazienti con PS ≥ 2 derivano infatti prevalentemente dalla pratica clinica. È importante considerare che il PS può essere influenzato non solo dalla malattia oncologica, ma anche da comorbidità come patologie cardiache o respiratorie, che non necessariamente rappresentano un'esclusione al trattamento.

Tra i pazienti trattati, fumatori ed ex fumatori sono risultati predominanti. Per la metà dei partecipanti, oltre il 70% dei loro pazienti rientrava in questa categoria. Per l'altra metà, la percentuale di fumatori o ex fumatori si attestava comunque su livelli elevati, tra il 50 e il 70%.

La maggior parte dei centri partecipanti (7 su 12) ha indicato che i pazienti con istologia squamosa rappresentano tra il 20 e il 30% dei casi trattati. Solo 4 centri su 12 hanno riportato invece un'incidenza di pazienti con istologia squamosa compresa tra il 10 e il 20%. Dai dati della *survey* emerge che il profilo istologico dei pazienti trattati in *real world* riflette quello dei pazienti trattati negli studi clinici.

3.1.1 Confronto tra i pazienti degli studi clinici e i pazienti real world

Il confronto tra le risposte della *survey* e i dati di letteratura mette in evidenza quindi che i pazienti trattati nella pratica quotidiana sono molto diversi rispetto a quelli rappresentati all'interno degli studi clinici. Nello studio IMpower110, i pazienti selezionati per ricevere atezolizumab avevano un'età mediana di 63 anni, con una netta prevalenza di sesso maschile (74%). Per quanto riguarda l'ECOG PS, lo studio ha incluso esclusivamente pazienti con punteggi PS 0 e PS 1, escludendo quelli con PS ≥ 2 . Inoltre, la maggior parte dei partecipanti era composta da fumatori o ex fumatori, con solo l'8% di non fumatori. Dal punto di vista istologico, il 75% dei pazienti presentava un istotipo non squamoso e il 25% un istotipo squamoso. Questi dati mettono in luce la scarsità di rappresentazione nei trial clinici di alcune categorie di pazienti, tra cui i soggetti fragili, gli over 75 anni, le donne e i non fumatori^{5,20}.

In pratica clinica, i pazienti trattati con immunoterapia tendono a essere mediamente più anziani e vi è una maggiore equità nella distribuzione di genere. Inoltre, si osserva una propensione a includere nei trattamenti anche pazienti con PS ≥ 2 , che risultano sistematicamente esclusi dagli studi clinici. Per quanto riguarda l'abitudine al fumo e l'istologia, i dati della pratica clinica risultano in linea con quanto riportato in letteratura^{5,20}.

Lo studio IPSOS è l'unico che ha incluso pazienti con NSCLC avanzato definiti come "unfit", ossia con PS ECOG pari a 2-3, età superiore ai 70 anni, comorbidità significative o controindicazioni alla chemioterapia standard. I risultati ottenuti hanno portato all'approvazione da parte dell'EMA di atezolizumab come monoterapia di prima linea per il trattamento di adulti con NSCLC avanzato non idonei alla chemioterapia a base di platino, contribuendo inoltre all'aggiornamento delle linee guida cliniche²¹.

3.2 Potenziali punti deboli di atezolizumab in prima linea

3.2.1 Minore esperienza clinica rispetto al competitor pembrolizumab

Atezolizumab presenta alcuni punti deboli nella pratica clinica rispetto a pembrolizumab, soprattutto nel contesto della prima linea terapeutica. La principale debolezza risiede nella minore esperienza clinica accumulata con atezolizumab, poiché pembrolizumab è stato il primo farmaco introdotto in questo *setting* e ha consolidato il suo utilizzo grazie a un *follow-up* più lungo e a una maggiore abitudine da parte dei clinici nell'impiegarlo. La sua precoce introduzione sul mercato e la comprovata gestibilità delle tossicità lo rendono la scelta di riferimento. Questo scenario rende difficile per i farmaci introdotti successivamente emergere in modo significativo. Inoltre, la mancanza per atezolizumab di dati di sopravvivenza a lungo termine derivanti dalla letteratura rappresenta un fattore che viene considerato in questo contesto.

Di conseguenza, atezolizumab tende a essere utilizzato in contesti più specifici. In prima linea, trova applicazione nei pazienti fragili, un sottogruppo per il quale ha dimostrato dati molto positivi. In seconda linea, invece, è spesso scelto per i pazienti PD-L1 negativo, dove presenta risultati solidi e rappresenta una valida opzione terapeutica. Tuttavia, questa collocazione in sottogruppi circoscritti limita l'esperienza complessiva con il farmaco e ne riduce la diffusione su larga scala. Fattori come la maggiore sicurezza e il potenziale vantaggio nei costi potrebbero, in futuro, spingere verso un maggiore utilizzo di

atezolizumab in prima linea. Tuttavia, il parametro chiave che indirizza le decisioni terapeutiche rimane la confidenza del clinico con il farmaco, e in questo momento pembrolizumab domina il panorama grazie alla sua consolidata presenza nella pratica clinica.

3.2.2 Metastasi cerebrali e steroidi

Le metastasi cerebrali rappresentano la complicanza neurologica più comune associata al cancro, con un impatto negativo rilevante sulla qualità della vita, sulle funzioni neurocognitive e sulla prognosi complessiva. Dalla *survey* emerge che i pazienti con metastasi encefaliche al basale costituiscono una percentuale minoritaria della popolazione trattata (in nessun caso è stato riportato più del 30% di pazienti con metastasi encefaliche).

Lo studio ATEZO-BRAIN, uno studio di fase II condotto su pazienti con malattia avanzata di tipo non squamoso con metastasi cerebrali non trattate al basale, ha valutato il trattamento con atezolizumab in associazione alla chemioterapia a base di carboplatino e pemetrexed, seguito da una fase di mantenimento con atezolizumab e pemetrexed con un duplice *endpoint* primario: sicurezza e PFS a livello intracranico. In questo contesto, la combinazione atezolizumab più chemioterapia ha mostrato un tasso di risposta intracranica superiore al 40%, dato che suggerisce che tale associazione potrebbe essere un'opzione terapeutica efficace per questa popolazione di pazienti particolarmente vulnerabile²².

Gli steroidi sono frequentemente impiegati per gestire i sintomi associati all'edema cerebrale e alle metastasi encefaliche. Tuttavia, il loro utilizzo dovrebbe essere limitato alla dose minima efficace, al fine di ridurre il rischio di effetti collaterali a lungo termine. L'eventuale impatto negativo dell'assunzione di steroidi sull'efficacia dell'immunoterapia merita una valutazione clinica attenta. In uno studio retrospettivo del 2018 su pazienti con NSCLC mai trattati in precedenza, si osservava che i pazienti che assumevano più di 10 mg al giorno di equivalente di prednisone al momento dell'avvio dell'immunoterapia con PD-(L)1 in monoterapia sembravano avere una PFS e un OS peggiore rispetto a quelli che non erano in trattamento con steroidi o che li assumevano a dosaggi inferiori ai 10 mg. Studi successivi hanno suggerito che non è tanto l'uso degli steroidi in sé a influenzare negativamente la prognosi, quanto la motivazione clinica che ne giustifica l'impiego. In particolare, quando i corticosteroidi vengono prescritti per sintomi legati direttamente alla malattia oncologica, come dispnea o metastasi cerebrali, i pazienti tendono ad avere un andamento clinico peggiore. Al contrario, quando l'assunzione di steroidi è dovuta a cause non oncologiche, la prognosi appare paragonabile a quella dei pazienti che non ricevono corticosteroidi²³. Un'analisi esplorativa dello studio ATEZO-BRAIN ha mostrato che, nei pazienti in trattamento con corticosteroidi al basale, la combinazione di chemio-immunoterapia sembrava essere meno influenzata dagli effetti negativi associati alla terapia steroidea, rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con sola immunoterapia negli studi di confronto²².

3.3 Potenziali punti di forza di atezolizumab

3.3.1 Efficacia

Dalle risposte alla *survey* emerge che, nelle casistiche dei centri coinvolti, la percentuale di risposte parziali o complete all'immunoterapia tra i pazienti con alta espressione di PD-L1 è in linea a quella registrata nello studio IMpower110 (38%). In 5 dei 12 centri, infatti, il tasso di risposta è stato superiore al 30%, ma va considerata la maggiore presenza di pazienti fragili nella pratica clinica, i quali hanno una

probabilità più elevata di ottenere *outcomes* peggiori dalla terapia. Le risposte confermano comunque 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 al 50% in 11 centri partecipanti su 12, e in 7 di questi supera il 70%. A titolo di confronto, nello studio Impower110, nel sottogruppo di pazienti con elevata espressione di PD-L1 (107 soggetti), la PFS a 3 mesi è risultata del 69%⁵. Lo stesso vale per la percentuale di pazienti liberi da progressione a 6 mesi dall'inizio del trattamento: superiore al 50% in 9 centri e circa 60% nello studio registrativo. In generale, comunque, il profilo di efficacia non dovrebbe essere considerato un fattore determinante nella scelta tra pembrolizumab e atezolizumab: sebbene manchino dati di confronto diretto, la percezione nella pratica clinica conferma quanto emerso dagli studi, indicando una sostanziale sovrapposibilità degli *outcomes*.

3.3.2 Safety

Nella *survey*, la maggior parte dei centri partecipanti ha riferito che la percentuale di pazienti che ha manifestato effetti collaterali immunomediati durante il trattamento con atezolizumab è stata inferiore al 20%, ricalcando i dati di letteratura. La sicurezza dell'immunoterapia è ben consolidata, sia in prima che in seconda linea, grazie ai numerosi studi disponibili. Gli eventi avversi di grado 3 e 4 correlati all'immunoterapia si verificano in circa il 13% dei pazienti, un dato che conferma il profilo di sicurezza favorevole di queste terapie. In particolare, atezolizumab è risultato associato al rischio più basso di eventi avversi rispetto ad altri trattamenti, e gli effetti collaterali legati a questo farmaco tendono a manifestarsi dopo un intervallo di tempo maggiore rispetto ad altre opzioni²⁴. Pertanto, la sicurezza può essere considerata uno dei punti di forza di atezolizumab.

3.3.3 Pazienti fragili

Lo studio IPSOS, uno studio di prima linea di fase III condotto su pazienti fragili, ha messo a confronto atezolizumab con la chemioterapia. Nella popolazione trattata, il 32% aveva almeno 80 anni (età mediana 75 anni), la quota di pazienti con PS 2 era del 75,5% e si osservava un'alta incidenza di tumori a istologia squamosa (42,7%). L'immunoterapia in monoterapia ha ottenuto risultati migliori rispetto alla chemioterapia in monoterapia (vinorelbina o gemcitabina). La OS mediana è stata di 10,3 mesi (IC 95%, 9,4-11,9) nel braccio atezolizumab rispetto a 9,2 (IC 95%, 5,9-11,2) nel braccio della chemioterapia (HR 0,78; IC 95%, 0,63-0,97). Il tasso di sopravvivenza a 2 anni è risultato del 24,3% (IC 95%, 19,3-29,4) con atezolizumab, rispetto al 12,4% (IC 95%, 6,7-18,0) con la chemioterapia, un risultato non trascurabile. Per quanto riguarda la sicurezza, atezolizumab ha dimostrato un ottimo profilo nella popolazione fragile, con un'incidenza del 16,3% di eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-4 e del 11,7% di eventi avversi severi, sebbene il tempo di esposizione sia stato breve (3,5 di valore mediano)²¹.

In pratica clinica, nei pazienti con alta espressione di PD-L1, l'immunoterapia è generalmente preferita, poiché ha dimostrato risultati superiori in termini di OS rispetto alla chemioterapia in monoterapia. Tuttavia, ci sono comunque sottogruppi di pazienti che risultano più difficili da trattare, come quelli con metastasi cerebrali, un alto carico di malattia e pazienti molto anziani.

4. SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA E CAPACITÀ OSPEDALIERA

Nell'ambito della seconda *survey* condotta nel secondo incontro del Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High in Italia, i 12 professionisti in oncologia polmonare provenienti da tutta Italia hanno analizzato diversi aspetti legati alla capacità ospedaliera e all'attività dei day hospital, in particolare sotto la prospettiva dell'introduzione di atezolizumab in formulazione sottocutanea nei protocolli di trattamento per il NSCLC.

4.1 Situazione attuale: organizzazione dei day hospital e impiego di dispositivi di accesso venoso

La maggior parte dei centri coinvolti nella *survey* adotta un modello organizzativo trasversale, privo di una suddivisione specifica per patologia o per via di somministrazione. Questo approccio, ampiamente diffuso, non sembra essere influenzato dal volume settimanale di somministrazioni, che si attesta mediamente tra 250 e 350 terapie endovenose e tra 25 e 35 mono-immunoterapie per il trattamento dell'NSCLC.

I centri che adottano modelli organizzativi basati su day hospital dedicati a specifiche patologie hanno ottenuto benefici concreti, sia in termini di ottimizzazione dei processi organizzativi che di miglioramento dell'efficienza operativa. Un elemento chiave di questo approccio è l'introduzione di giornate dedicate, pensate per gruppi di pazienti con esigenze comuni, che ha permesso di semplificare la gestione dei percorsi terapeutici e ridurre i tempi di attesa.

Dai commenti emersi durante la *survey* emerge un parere unanime: creare ambienti distinti e adeguati per le terapie sottocutanee migliorerebbe significativamente la gestione dei percorsi, riducendo i tempi di attesa e ottimizzando l'organizzazione complessiva del day hospital.

Uno degli obiettivi principali dell'immunoterapia in monoterapia è evitare l'utilizzo di dispositivi di accesso venoso centrale. Questo è possibile quando la valutazione preliminare del patrimonio venoso periferico, effettuata durante la visita basale prima dell'inizio del trattamento e generalmente affidata al personale infermieristico, risulta positiva. In tali casi, il trattamento può essere somministrato con successo in circa l'85-90% dei pazienti senza ricorrere all'impianto di *device*. Quando il patrimonio venoso non è idoneo, si procede con l'impianto di un dispositivo di accesso venoso, come PICC o *port-a-cath*. In generale, questa procedura non presenta difficoltà rilevanti né comporta tempi di attesa significativi. I dati della *survey* confermano questa tendenza nella pratica clinica: solo una piccola percentuale di pazienti in monoterapia (10-20%) necessita di un dispositivo di accesso venoso. L'approccio condiviso è quello di evitarne l'utilizzo ogni volta che è possibile, al fine di preservare la qualità della vita del paziente, ridurre la necessità di gestione domiciliare e minimizzare il rischio di eventi avversi. Le complicanze legate al PICC, come trombosi o infezioni, risultano rare e sono spesso attribuibili a una gestione domiciliare non ottimale.

Eccezioni a questo approccio includono pazienti con caratteristiche cliniche che suggeriscono una possibile evoluzione verso terapie più complesse o con patrimonio venoso *borderline*. In tali situazioni, l'impianto di un dispositivo centrale può essere anticipato, anche se si tratta di una percentuale limitata, inferiore al 5%. Inoltre, nei pazienti che dispongono già di un dispositivo centrale per altre indicazioni, come nutrizione o terapie di supporto, l'immunoterapia viene somministrata attraverso quel dispositivo.

4.2 Benefici dell'uso della formulazione sottocutanea

4.2.1 Caratteristiche del farmaco

La formulazione sottocutanea di atezolizumab consente una significativa riduzione dei tempi di trattamento. Mentre la somministrazione endovenosa richiede dai 30 ai 60 minuti per ogni infusione, la somministrazione sottocutanea riduce il tempo di trattamento a circa 7 minuti, con una durata che varia tra 4 e 8 minuti per la maggior parte delle iniezioni.¹¹ Questo risparmio di tempo si tradurrà in un miglioramento dell'efficienza operativa per il personale sanitario e in una gestione più agile dei pazienti, con evidenti benefici logistici per i day hospital.

Un ulteriore vantaggio della somministrazione sottocutanea di atezolizumab riguarda la semplificazione del processo di allestimento del farmaco, che richiede meno tempo al personale della farmacia rispetto alla preparazione delle sacche per l'infusione endovenosa. La stabilità del farmaco, inoltre, assume un ruolo chiave nella gestione. Se preparato in un ambiente sterile e conservato a temperatura adeguata, il farmaco può mantenere la stabilità per diversi giorni, garantendo una maggiore flessibilità operativa. Al contrario, se la preparazione avviene in un ambiente non sterile, è raccomandabile un utilizzo immediato per preservarne la sicurezza e l'efficacia. Alla luce di queste considerazioni, dai commenti alla *survey*, si propongono due alternative: la prima è di far preparare alla farmacia, in base alle agende programmate, un quantitativo di farmaco sufficiente per coprire le necessità della settimana in anticipo; la seconda è di affidare la preparazione estemporanea del farmaco agli infermieri direttamente al momento della somministrazione. Questa soluzione potrebbe ottimizzare ulteriormente i tempi di attesa e ridurre il carico di lavoro della farmacia; tuttavia, richiederebbe al contempo un'implementazione del personale infermieristico per garantire un'adeguata gestione della preparazione e somministrazione del farmaco.

Per quanto riguarda la gestione post-somministrazione, non sono previste indicazioni specifiche per un periodo di osservazione nei pazienti trattati con la formulazione sottocutanea. In assenza di reazioni avverse o problematiche durante l'iniezione, appare ragionevole considerare che un periodo di osservazione successivo non sia strettamente necessario, riducendo ulteriormente i tempi di permanenza dei pazienti in day hospital.

4.2.2 Miglioramento dell'efficienza del personale

L'introduzione della terapia sottocutanea riducendo i tempi di trattamento, non solo ottimizzerà il processo clinico, ma consentirà anche una gestione più efficace delle risorse infermieristiche. Gli infermieri, infatti, saranno in grado di gestire un numero maggiore di terapie senza generare ritardi nei trattamenti, migliorando così l'aderenza alle tempistiche di somministrazione.

Inoltre, grazie a un'adeguata organizzazione che deriverà dall'esperienza pratica, sarà possibile ottimizzare anche l'efficienza del personale di farmacia. L'allestimento e la gestione degli agenti terapeutici e delle terapie settimanali saranno migliorati, contribuendo a una pianificazione più precisa e a una gestione ottimale delle risorse e a ridurre i ritardi nelle agende.

4.2.3 Miglioramento dell'esperienza dei pazienti

La somministrazione sottocutanea dei trattamenti oncologici rappresenta una significativa innovazione nel percorso terapeutico dei pazienti, offrendo numerosi benefici in termini di praticità, sicurezza e qualità della vita. Studi clinici, tra cui il trial IMscin002,

hanno evidenziato che questa modalità è ampiamente preferita dai pazienti rispetto alla somministrazione endovenosa, grazie alla minore invasività e alla riduzione dei tempi di trattamento e di permanenza in ospedale¹⁴.

Un aspetto di particolare rilievo riguarda il miglioramento dell'aspetto psicologico ed emotivo dei pazienti con NSCLC. Per questi pazienti, il passaggio dalla chemioterapia tradizionale, spesso caratterizzata da effetti collaterali debilitanti, a un'immunoterapia sottocutanea rappresenta un progresso significativo. La possibilità di ricevere il trattamento tramite un'iniezione sottocutanea, anziché mediante un'infusione endovenosa, contribuisce a ridurre l'ansia legata agli effetti collaterali e migliora il benessere generale durante il percorso terapeutico. Dal punto di vista della sicurezza, la somministrazione sottocutanea presenta un rischio inferiore di complicanze rispetto alle infusioni endovenose. La riduzione delle problematiche legate a complicanze vascolari e ad altri effetti avversi associati alle infusioni incrementa la sicurezza complessiva del trattamento, migliorando ulteriormente l'esperienza del paziente.

4.3 Potenziali sfide dell'uso della formulazione sottocutanea

4.3.1 Caratteristiche del farmaco

Accanto agli evidenti vantaggi legati all'introduzione della formulazione sottocutanea, emergono alcune criticità che richiedono una verifica nella pratica clinica.

Nonostante il risparmio di tempo nella somministrazione, la terapia sottocutanea potrebbe comportare alcune sfide organizzative. L'immunoterapia endovenosa, una volta individuata la vena e avviata la somministrazione (3-4 minuti), non richiede una supervisione costante. Questo consente agli infermieri di gestire contemporaneamente più pazienti, monitorandoli durante il trattamento in poltrona e dedicando solo pochi minuti alle attività iniziali per ciascun paziente. Al contrario, la somministrazione sottocutanea richiede un impegno continuativo da parte degli infermieri, con una durata di 4-8 minuti per ciascun paziente¹¹. Questa maggiore richiesta di tempo per ogni trattamento limita la possibilità di gestire trattamenti multipli in parallelo, potenzialmente riducendo l'efficienza operativa complessiva. La valutazione di questa differenza organizzativa nella pratica quotidiana è essenziale per comprendere l'impatto effettivo sul flusso di lavoro e sull'ottimizzazione delle risorse.

4.3.2 Necessità di riorganizzazione del day hospital e delle agende

L'implementazione day hospital per dare spazio alle terapie sottocutanee richiederà una profonda riorganizzazione strutturale e operativa. I principali fattori da considerare sono il personale dedicato e la gestione degli spazi disponibili. Per ottimizzare la somministrazione di queste terapie, sarà fondamentale aumentare il numero di infermieri e farmacisti, introdurre un programma di formazione specifico per il personale infermieristico, focalizzandosi sulla gestione e somministrazione delle terapie sottocutanee, e riorganizzare gli spazi e le agende in modo da conciliare le attività con quelle dei medici.

La prevista crescita del numero di pazienti rende complessa la possibilità di creare fasce orarie dedicate o ambulatori esclusivi per le terapie sottocutanee nella maggior parte delle strutture, rendendo necessario ripensare l'organizzazione dei day hospital. Tra le proposte emerse dalla *survey* figura l'introduzione di "drug day" dedicati esclusivamente alla somministrazione delle terapie sottocutanee, un

modello che permetterebbe di concentrare gli accessi in fasce orarie specifiche. Questo approccio faciliterebbe la pianificazione del lavoro del personale e migliorerebbe l'efficienza complessiva.

La terapia sottocutanea non offrirà verosimilmente benefici sostanziali in termini di tempo per il personale medico in quanto i pazienti dovranno sempre essere visitati e sottoposti ad esami prima di essere sottoposti al trattamento. Sarà necessario organizzare le agende in modo tale che i trattamenti non vengano programmati in orari in cui la presenza del medico è richiesta anche in reparto, così da non lasciare il paziente senza il riferimento principale.

La transizione verso un'organizzazione più flessibile e focalizzata sulle terapie sottocutanee comporterà inevitabilmente un periodo di adattamento, ma i benefici attesi in termini di efficienza del day hospital e di miglioramento della qualità dell'assistenza ai pazienti giustificano ampiamente lo sforzo richiesto.

4.3.3 Potenziale criticità dell'esperienza dei pazienti

Come evidenziato dallo studio IMscin002 e confermato nella pratica clinica, solo una bassa percentuale di pazienti preferisce la somministrazione endovenosa rispetto a quella sottocutanea. Questa scelta è spesso legata a due fattori principali. Da un lato, i pazienti che hanno ricevuto trattamenti endovenosi per lungo tempo tendono a sentirsi più a loro agio con questa modalità, considerandola parte consolidata del loro percorso terapeutico. Dall'altro, può persistere l'erronea percezione che la somministrazione sottocutanea sia meno efficace rispetto a quella endovenosa, nonostante le evidenze scientifiche dimostrino chiaramente la loro equivalenza in termini di farmacocinetica, efficacia e sicurezza^{13,14}. Questi aspetti sottolineano l'importanza di un dialogo aperto e trasparente tra oncologi e pazienti, per chiarire i benefici della formulazione sottocutanea e supportare una scelta informata e consapevole.

Un altro aspetto critico che incide sull'esperienza dei pazienti riguarda i tempi richiesti per i prelievi ematici effettuati prima della somministrazione della terapia. Questi possono rappresentare un ostacolo alla riduzione del tempo di permanenza in clinica promesso dalla somministrazione sottocutanea. Attualmente, i pazienti devono attendere 2-3 ore per ottenere i risultati degli esami condotti il giorno stesso del trattamento. Sebbene alcune strutture abbiano adottato la pratica di eseguire i prelievi 1-2 giorni prima, questa soluzione non sempre si allinea all'obiettivo di ridurre il tempo complessivo richiesto dal percorso terapeutico grazie alla somministrazione sottocutanea. Una soluzione potenzialmente efficace potrebbe essere l'introduzione di prelievi domiciliari, che permetterebbero di distribuire le attività su più giorni e di ottimizzare i tempi, riducendo l'impatto delle attese sull'organizzazione generale.

4.3.4 Attitudini prescrittive

Come emerge dalle risposte della survey, la decisione di scegliere atezolizumab come trattamento di prima linea per il NSCLC avanzato, in particolare nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, si basa su diversi fattori. Tra questi, il profilo di efficacia e di sicurezza è fondamentale, specialmente nei pazienti più fragili. Inoltre, il costo

del farmaco, che risulta leggermente inferiore rispetto agli altri trattamenti, viene valutato in relazione alle alternative terapeutiche disponibili nello stesso contesto. 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 NSCLC e che trattano un numero più ristretto di pazienti con le caratteristiche considerate, con l'utilizzo di pembrolizumab. Le attuali attitudini prescrittive, insieme alla mancanza di dati a lungo termine sulla sopravvivenza e sull'efficacia del trattamento, fanno sì che pembrolizumab sia al momento preferito nelle prescrizioni. Tuttavia, con una maggiore educazione dei clinici e l'acquisizione di esperienza pratica, si prevede che atezolizumab, insieme alla nuova formulazione sottocutanea, possa essere introdotto più ampiamente nella *routine* terapeutica.

5. CONSIDERAZIONI FINALI

L'analisi condotta nell'ambito del progetto Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High in Italia ha sottolineato come atezolizumab rappresenti una solida opzione terapeutica nella gestione dell'NSCLC con PD-L1 ($\geq 50\%$). La sua efficacia e tollerabilità si dimostrano comparabili a quelle di altri inibitori del checkpoint immunitario, confermando il suo ruolo in prima linea anche per sottogruppi di pazienti spesso trascurati negli studi clinici, come soggetti anziani e con *performance status* compromesso.

La recente introduzione della formulazione sottocutanea segna un importante passo avanti, consentendo di ridurre significativamente i tempi di somministrazione e migliorare la qualità dell'esperienza del paziente. Tale innovazione offre anche una rilevante opportunità per ripensare l'organizzazione dei day hospital oncologici, ottimizzando le risorse e snellendo i flussi operativi. Tuttavia, la sua implementazione richiederà un adeguamento organizzativo, con investimenti nella formazione del personale e nella riorganizzazione delle agende cliniche. Nonostante i vantaggi, rimangono alcune barriere nella pratica clinica, tra cui la minore esperienza rispetto a farmaci già consolidati come pembrolizumab e la necessità di dati a lungo termine per rafforzare la fiducia dei clinici e dei pazienti. È quindi fondamentale continuare a promuovere iniziative di formazione, supportate da evidenze *real-world*, per favorire un'adozione più ampia e consapevole di atezolizumab.

Le prospettive future sono promettenti, con lo sviluppo di combinazioni terapeutiche innovative, come quelle con anti-TIGIT, anti-LAG-3, anti-CTLA-4 e gli anticorpi bispecifici anche se bisognerà attendere i dati degli studi clinici.

In conclusione, atezolizumab, grazie alla sua efficacia, tollerabilità e alle nuove opportunità offerte dalla formulazione sottocutanea, rappresenta una risorsa strategica per il trattamento del NSCLC con elevata espressione di PD-L1. Con una maggiore esperienza clinica e un'organizzazione sanitaria più efficiente, il suo ruolo potrebbe consolidarsi ulteriormente, integrandosi nella *routine* terapeutica quotidiana e contribuendo in modo significativo al miglioramento della qualità delle cure per i pazienti oncologici.

MESSAGGI CHIAVE

- Atezolizumab dimostra risultati clinici comparabili a quelli dei principali competitor nei pazienti con NSCLC PD-L1 $\geq 50\%$, mostrando efficacia anche in popolazioni spesso sottorappresentate negli studi clinici, come pazienti fragili, anziani e performance status compromesso.
- Atezolizumab è associato a un basso rischio di eventi avversi gravi, con un'incidenza inferiore rispetto ad altre immunoterapie.
- La formulazione sottocutanea di atezolizumab permetterà una somministrazione più rapida, riducendo il carico operativo nei day hospital e migliorando la compliance dei pazienti.
- La transizione verso un'organizzazione di day hospital più flessibile e orientata alle terapie sottocutanee offrirà un'opportunità per ripensare i modelli organizzativi, ottimizzando risorse e percorsi terapeutici nei centri oncologici.

Bibliografia

- Gurevici nen G, Matulion  J, Po kien  L, et al. PD-L1 Expression and tumour microenvironment patterns in resected non-small-cell lung cancer. *Medicina (Kaunas)* 2024;60:482. <https://doi.org/10.3390/medicina60030482>.
- 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>.
- Reck M, Rodr guez-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 $\geq 50\%$. *J Clin Oncol* 2021;39:2339-2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.
- Bramher JR, Rodr guez-Abreu D, Robinson AG, et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol* 2020;31:S1181-S1182.
- Sezer A, Kilickap S, G m  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,  zg roglu 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. *JTO* 2024;19(Suppl 35). <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.064>.
- 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>.
- 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>. Erratum in: *Ann Oncol* 2024;35:482. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.12.005>.
- Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:427-440. <https://doi.org/10.1517/17425247.4.4.427>.
- Felip E, Burotto M, Zvirbule Z, et al. Results of a dose-finding phase 1b study of subcutaneous atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2021;10:1142-1155. <https://doi.org/10.1002/cpdd.936>.
- 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. *Ann Oncol* 2024;9(Suppl 3):102706. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102706>.
- Abreu DR, Johnson MJ, Hussein MA, et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (Cityscape). *JCO* 2020;38;(15 Suppl). https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9503.
- Pelosci A. Skyscraper-1 trial does not meet end point of PFS with tiragolumab plus atezolizumab in NSCLC. 2022. <https://www.cancernetwork.com/view/skyscraper-1-trial-does-not-meet-end-point-of-pfs-with-tiragolumab-plus-atezolizumab-in-nsclc>
- Boyer M,  ndur MAN, Rodr guez-Abreu D, et al. Keynote -598 investigators. pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic Non-Small-Cell lung cancer with PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$: randomized, double-blind phase III Keynote-598 study. *J Clin Oncol* 2021;39:2327-2338. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03579>.
- Girard N, Burotto M, Paz-Ares LG. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab with platinum-doublet chemotherapy (PDCT) vs NIVO + PDCT as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV or recurrent NSCLC: Results from the randomized phase II RELATIVITY-104 study. Presented at: 2024 ESMO Congress, September 13-17, 2024. Barcelona, Spain (Abstract LBA53).
- Zhou C, Chen J, Wu L, et al. PL02.04 Phase 3 Study of Ivonescimab (AK112) vs. Pembrolizumab as first-line treatment for PD-L1-positive advanced NSCLC: primary analysis of HARMONI-2. *J Thorac Oncol* 2024;19(Suppl 1).
- 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>.
- 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 (IPSO): 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). Erratum in: *Lancet* 2023;402:450. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01580-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01580-5).
- Nadal E, Rodr guez-Abreu D, Sim  M, et al. Phase II trial of atezolizumab combined with carboplatin and pemetrexed for patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with untreated brain metastases (Atezo-Brain, GECP17/05). *J Clin Oncol* 2023;41:4478-4485. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02561>.
- Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2872-2878. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0006>.
- Spiegel R, Rothschild S, Kalla R. Supportive care to control nausea and dizziness in malignant tumours: a systematic review. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 9). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz434.030>.

SOMMARIO

1. Introduzione e obiettivi	2	3.2.1 Minore esperienza clinica rispetto al competitor pembrolizumab	7
1.1 Introduzione	2	3.2.2 Metastasi cerebrali e steroidi	7
1.2 Obiettivi	2	3.3 Potenziali punti di forza di atezolizumab	7
2. Stato dell'arte e background	2	3.3.1 Efficacia.....	7
2.1 Pembrolizumab in prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) \geq 50%: lo studio Keynote-024.....	3	3.3.2 Safety.....	8
2.2 Cemiplimab in prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) \geq 50%: lo studio Empower-Lung 1.....	3	3.3.3 Pazienti fragili.....	8
2.3 Atezolizumab in prima linea di trattamento nei pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) \geq 50%: lo studio IMpower110	4	4. Somministrazione sottocutanea e capacità ospedaliera	8
2.4 Atezolizumab sottocute nei pazienti con NSCLC.....	4	4.1 Situazione attuale: organizzazione dei day hospital e impiego di dispositivi di accesso venoso.....	8
2.4.1 Farmacocinetica, efficacia e sicurezza di atezolizumab sottocute	4	4.2 Benefici dell'uso della formulazione sottocutanea.....	9
2.4.2 Compliance del paziente trattato con atezolizumab sottocute e opinione dei clinici.....	4	4.2.1 Caratteristiche del farmaco	9
2.5 Prospettive future per i pazienti con NSCLC PD-L1 (TPS) \geq 50%	5	4.2.2 Miglioramento dell'efficienza del personale.....	9
2.5.1 Farmaci anti-TIGIT e ICI	5	4.2.3 Miglioramento dell'esperienza dei pazienti	9
2.5.2 Farmaci anti-CTLA-4 e ICI.....	5	4.3 Potenziali sfide dell'uso della formulazione sottocutanea	9
2.5.3 Farmaci anti-LAG-3 e ICI.....	5	4.3.1 Caratteristiche del farmaco	9
2.5.4 Anticorpi bispecifici e ICI.....	6	4.3.2 Necessità di riorganizzazione del day hospital e delle agende	9
3. Fattori di scelta clinica per atezolizumab	6	4.3.3 Potenziale criticità dell'esperienza dei pazienti	10
3.1 I pazienti trattati con atezolizumab: le casistiche dei centri	6	4.3.4 Attitudini prescrittive	10
3.1.1 Confronto tra i pazienti degli studi clinici e i pazienti real world.....	7	5. Considerazioni finali	10
3.2 Potenziali punti deboli di atezolizumab in prima linea	7	Messaggi chiave.....	11
		Bibliografia.....	11

Realizzato con il supporto non condizionato di



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: Rocco D, Tagliamento M, Aiello MM, et al. Atezolizumab in prima linea nel NSCLC a elevata espressione di PD-L1. Progetto Clinical Review in 1L NSCLC PD-L1 High in Italia. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2025;(2 Suppl 1):2-12. https://doi.org/10.82061/2532-7593/2974-5578/2025_3



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, giugno 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>