

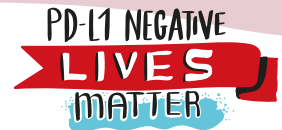
PD-L1 NEGATIVE

LIVES

MATTER

Report del Webinar Live,  
**18 maggio 2021**

Si ringrazia la Dott.ssa Luisa Frevola per la collaborazione editoriale



**Editore**

**Medica**  
EDITORIA E  
DIFFUSIONE  
SCIENTIFICA

© 2021 - Medica Editoria e Diffusione Scientifica  
C.so Buenos Aires, 43 - 20124 Milano  
tel. +39 02 76281337 Fax +39 02 93661995  
e-mail: [info@medicacom.it](mailto:info@medicacom.it)  
<http://www.medicacom.it>

**Direttore responsabile**

Paolo Delrio - MD

**Creatività e Impaginazione**

Medica Editoria e Diffusione Scientifica Srl - Milano

**Stampa**

Litogì S.r.l. - Milano

Registrazione presso il Tribunale di Milano N.459 del 17/07/2008.

Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, tradurre in altra lingua, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore.

# PD-L1 NEGATIVE LIVES MATTER

Progetto realizzato con il contributo non condizionante di:



# RINGRAZIAMENTI

## RESPONSABILE SCIENTIFICO

**Prof. Federico Cappuzzo**

Direttore U.O.C. Oncologia Medica 2, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

## FACULTY

**Dott.ssa Serena Ceddia**

Università degli Studi "La Sapienza", Roma

**Dott.ssa Lorenza Landi**

U.O.C. Oncologia Medica 2, Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma

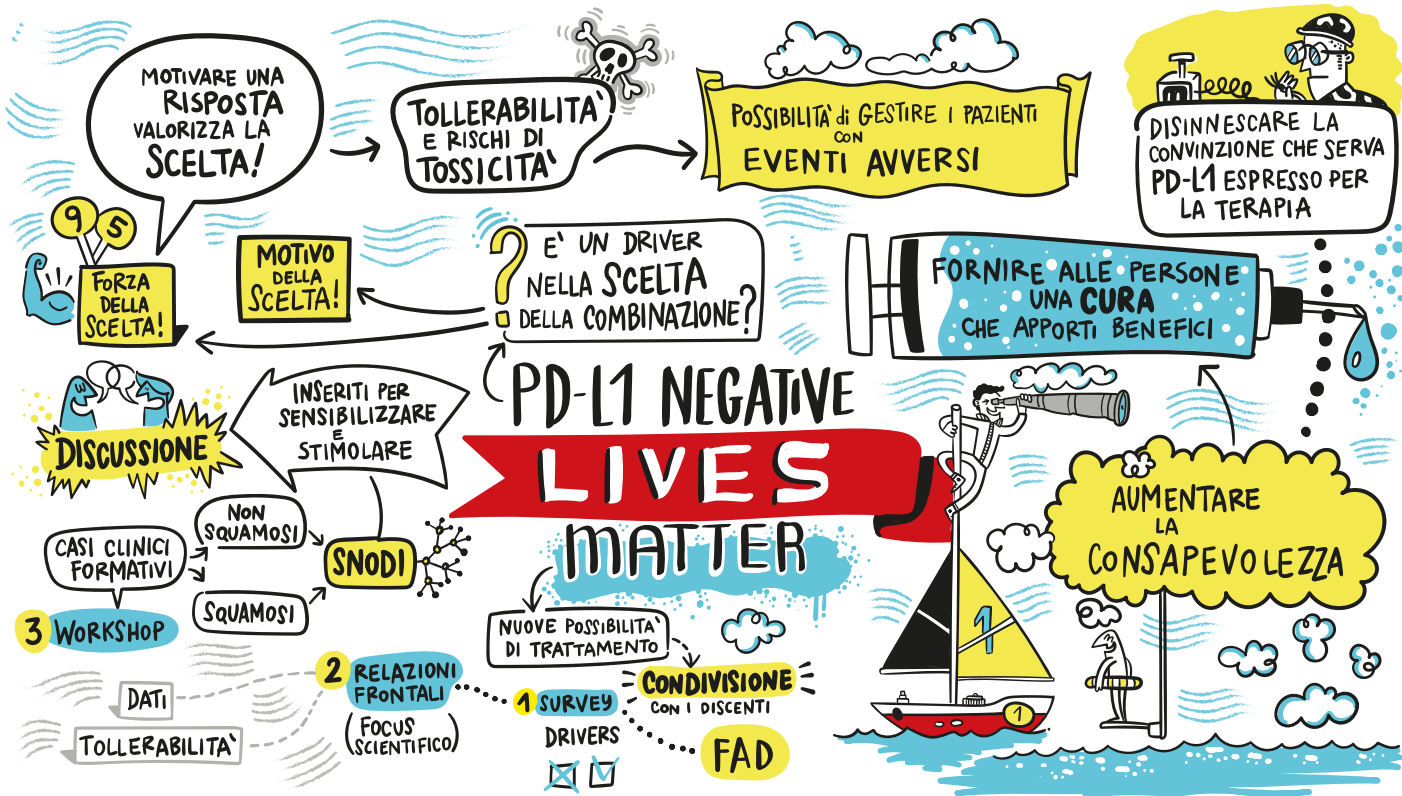
**Dott. Daniele Marinelli**

Università degli Studi "La Sapienza", Roma



GUARDA IL VIDEO >

PD-L1 NEGATIVE  
**LIVES  
MATTER**



Introduzione e obiettivi dell'incontro	7
La gestione della terapia di combinazione nel trattamento di prima linea del paziente con NSCLC non positivo per EGFR o ALK <i>Federico Cappuzzo</i>	8
Nuove opportunità nel tumore al polmone squamocellulare <i>Lorenza Landi</i>	14
<b>Workshop</b> "La gestione della terapia di combinazione nel trattamento di prima linea del paziente con NSCLC non positivo per EGFR o ALK"	20
<b>Caso formativo 1:</b> paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo <i>Daniele Marinelli</i>	20
<b>Snodo decisionale</b>	21
<b>Caso formativo 2:</b> paziente con istologia non squamosa, PD-L1 negativo <i>Serena Ceddia</i>	24
<b>Snodo decisionale</b>	24
Survey	28
Conclusioni	32
Bibliografia	33

## INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELL'INCONTRO

Con l'avvento dell'immunoterapia si sono rese disponibili nuove strategie terapeutiche per la cura del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC). I pazienti PD-L1 negativi sono stati considerati in passato meno responsivi ai trattamenti immunoterapici e ciò ha comportato, nella pratica clinica, un minor utilizzo di tale categoria di farmaci in questo setting. In realtà è noto da tempo che PD-L1 non è un biomarcatore affidabile per la sensibilità all'immunoterapia e, di fatto, anche pazienti con ridotta espressione di PD-L1 sono sensibili al trattamento immunoterapico, soprattutto nelle strategie di combinazione.

In questo scenario in costante evoluzione l'incontro vuole favorire un momento di aggiornamento, approfondimento e confronto tra specialisti per ottimizzare i percorsi clinici di cura, con focus sui risultati dei più recenti studi clinici nelle diverse sottopopolazioni di pazienti a differente istologia ed espressione di PD-L1.

## LA GESTIONE DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE NEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA DEL PAZIENTE CON NSCLC NON POSITIVO PER EGFR O ALK

Federico Cappuzzo

### Lo scenario attuale

I pazienti affetti da NSCLC nel 25% dei casi presentano una malattia *oncogene addicted*: essi sono portatori di mutazioni per EGFR, BRAF o riarrangiamenti di ALK, RET, ROS1 e NTRK e sono candidati alle *target therapy*. Per ciò che riguarda i pazienti con tumore *non-oncogene addicted*, la maggior parte dei soggetti affetti da NSCLC, la terapia *standard* di prima linea è, per i PD-L1 negativi o inferiori al 50%, la combinazione chemio-immunoterapia con o senza bevacizumab, mentre per quelli con PD-L1  $\geq 50\%$  la strategia terapeutica prevede la mono-immunoterapia oppure la combinazione chemio-immuno (Fig. 1).

### La combinazione chemio-immuno: il trial KEYNOTE-189

Concentrandosi sui pazienti *non-oncogene addicted* e valutando gli studi i cui risultati hanno portato all'implementazione dell'attuale algoritmo terapeutico, è necessario ricordare il KEYNOTE-189, un *trial* randomizzato e controllato in pazienti in IV stadio con istologia non squamosa. Esso prevedeva il trattamento con chemioterapia + pembrolizumab in confronto a chemioterapia + placebo, seguito dal mantenimento con pembrolizumab + pemetrexed oppure da placebo + pemetrexed. Gli aggiornamenti, con *follow-up* a lungo termine (4 anni), confermano i dati del *trial*, con l'OS nel braccio sperimentale significativamente maggiore rispetto al controllo (HR 0,60) e un andamento della curva che prefigura di poter mantenere risultati molto positivi anche per *follow-up* successivi (Fig. 2).<sup>1,2</sup>

Sotto-analisi hanno dimostrato che la combinazione è efficace anche nei pazienti con metastasi cerebrali ed epatiche. Gli effetti positivi del trattamento sperimentale si sono dimostrati significativi in modo trasversale, indipendentemente dall'espressione di PD-L1; è evidente però, nei pazienti



### Options for metastatic NSCLC in 2021

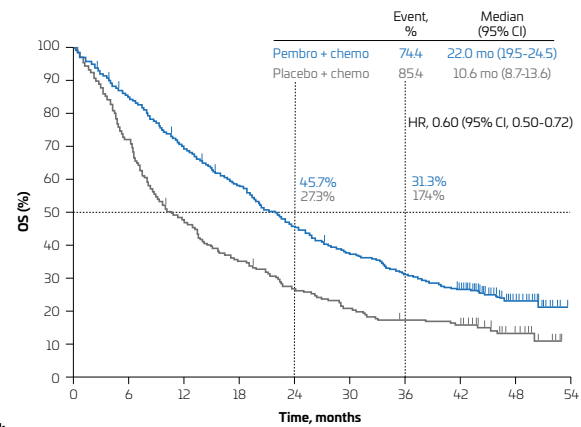
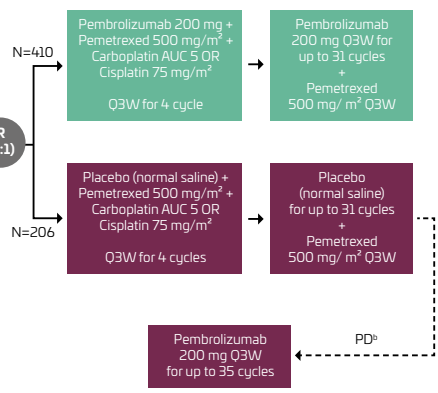
	Non-oncogene addicted: 75%			Oncogene addicted: 25%	
	1\3 PD-L1	1\3 PD-L1 (1-49%)	1\3 PD-L1 (≥50%)	EGFR mutated ALK rearranged RET rearranged	BRAF mutated ROS1 rearranged NTRK rearranged
1st line treatment	IO-CT combo +/- beva		IO mono or IO-CT combo +/-beva	Target therapy	
2nd line treatment	Docetaxel +/- nintedanib		Platinum-based CT or Docetaxel +/- nintedanib	Target therapy or pemetrexed-based CT	

Figura 1

## Immunotherapy plus platin-pemetrexed in non-squamous NSCLC KEYNOTE-189

OS with 4-year follow-up

- Key Eligibility Criteria**
- Untreated stage IV nonsquamous NSCLC
  - No sensitizing EGFR or ALK alteration
  - ECOG PS 0 or 1
  - Provision of a sample for PD-L1 assessment
  - No symptomatic brain metastases
  - No pneumonitis requiring systemic steroids
- Stratification Factors**
- PD-L1 expression (TPS<sup>a</sup> <1% VS ≥ 1%)
  - Platinum (cisplatin vs carboplatin)
  - Smoking history (never vs former/current)



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembro + chemo	410	347	283	234	184	149	125	99	28	0
Placebo + chemo	206	149	98	72	55	42	34	29	10	0

<sup>a</sup>Percentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining assessed using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay.  
<sup>b</sup>Patients could crossover during the combination therapy or monotherapy. To be eligible for crossover, PD must have been verified by blinded, independent central radiologic review and all safety criteria had to be met.

Data cutoff: August 28, 2020.

Figura 2 - Gandhi L et al. NEJM 2018; Gray JE WCLC 2021

PD-L1 negativi, un maggiore vantaggio in OS, con un HR della curva di sopravvivenza di 0,52.<sup>2</sup> Questa combinazione è stata approvata dalle Autorità Regolatorie determinando una modifica della pratica clinica corrente.

Altri trial clinici di  
 chemio-immunoterapia  
 in prima linea

Altro studio significativo, sempre in questo *setting*, è l'IMpower150, un *trial* randomizzato a tre bracci: il primo gruppo di trattamento prevedeva la somministrazione della combinazione bevacizumab + carboplatino + paclitaxel (BCP), il secondo di atezolizumab + carboplatino + paclitaxel (ACP), il terzo di atezolizumab + bevacizumab + carboplatino + paclitaxel (ABCP), seguiti ciascuno da terapia di mantenimento con i soli farmaci biologici degli schemi. Si è evidenziato un chiaro vantaggio, sia in termini di PFS che di OS, a favore del braccio ABCP rispetto a BCP che, anche in questo caso, è indipendente dall'espressione di PD-L1.<sup>3</sup> Da notare che in questo studio sono stati arruolati pazienti EGFR/ALK positivi, che hanno tratto anch'essi un vantaggio significativo dall'aggiunta di atezolizumab alla terapia.

Nel *trial* CheckMate 9LA è stata indagata l'efficacia di un'altra combinazione che prevedeva una riduzione del numero di cicli di chemioterapia. Lo studio, randomizzato e in aperto, ha arruolato pazienti in stadio IV che sono stati stratificati per istologia (squamosa e non squamosa) ed espressione di PD-L1 ( $\geq 1\%$  o  $< 1\%$ ). Sono stati quindi randomizzati a ricevere, in prima linea, chemioterapia *standard* o chemioterapia (2 cicli) + nivolumab + ipilimumab, con un successivo trattamento di mantenimento con nivolumab + ipilimumab. *Endpoint* primario era l'OS e i dati, presentati all'ASCO del 2020, hanno dimostrato una superiorità dello schema sperimentale, chemioterapia + nivolumab + ipilimumab, rispetto al controllo, con una riduzione del rischio di morte del 34%.<sup>4</sup> L'analisi per sottogruppi ha mostrato un vantaggio della combinazione sperimentale che è indipendente dall'istologia del tumore e dall'espressione di PD-L1; anche in questo studio i pazienti PD-L1 negativi hanno un vantaggio maggiore degli altri. Tuttavia, l'obiettivo di somministrare uno schema che avesse un profilo di *safety* migliore, data la brevità del regime chemioterapico, non è stato raggiunto, in quanto nel braccio sperimentale si è

registrato un numero di eventi avversi seri correlati al trattamento maggiori rispetto al braccio di controllo.<sup>4</sup>

Lo studio CheckMate 227 ha invece indagato la possibilità di somministrare combinazioni differenti. Il *trial* randomizzato a tre bracci ha arruolato pazienti in stadio IV stratificati per espressione di PD-L1 (<1% e ≥1%). I soggetti venivano randomizzati a ricevere nivolumab + ipilimumab, chemioterapia (definita sulla base dell'istologia) oppure nivolumab in monoterapia nei PD-L1 >1% e nivolumab + chemioterapia nei PD-L1 <1%. Il trattamento con nivolumab + ipilimumab, nei pazienti con PD-L1 ≥1% si è dimostrato in grado di ottenere una riduzione del rischio di morte del 21%, mentre nei soggetti con un PD-L1 <1% il vantaggio è stato maggiore, con una riduzione del rischio di morte del 36% (dato superiore anche a quello ottenuto con la combinazione nivolumab + chemioterapia). I risultati a 36 mesi confermano la superiorità del braccio con due immunoterapici rispetto alla chemioterapia, soprattutto nel gruppo con un PD-L1 <1%.<sup>5</sup> Questi risultati sono, di fatto, gli unici positivi, con un'associazione che prevede un anti-PD-L1 e un anti-CTLA4, in quanto altri studi come il KEYNOTE-598, il MYTIC e il NEPTUNE non hanno evidenziato vantaggi del trattamento immuno-immuno rispetto alla mono-immunoterapia o alla chemioterapia *standard*, particolarmente nei pazienti PD-L1 positivi o con elevato *Tumor Mutational Burden* (TMB).

**Scelte terapeutiche  
 per i pazienti  
 con PD-L1 positivi**

Per i pazienti con espressione di PD-L1 ≥50% lo *standard* di trattamento prevede generalmente l'impiego della mono-immunoterapia; diversi sono gli studi che hanno dimostrato un vantaggio del trattamento immunoterapico rispetto alla chemioterapia con platino. In alcuni *trial* però il grafico delle curve di sopravvivenza evidenzia una loro sovrapposizione all'inizio del trattamento. Ciò significa che un gruppo di pazienti, circa il 20-30%, non trae beneficio dall'immunoterapia. Sarebbe estremamente importante poter identificare questi soggetti, ma purtroppo, ad oggi, non sono disponibili parametri che lo consentano. Da diversi confronti indiretti emerge però che la strategia di combinazione potrebbe essere più efficace, in termini di sopravvivenza, rispetto alla mono-immunoterapia anche nei forti espressori. Nella pratica clinica, quindi, si assiste alla tendenza a utilizzare la combinazione

chemio-immuno anche in questo *setting* (nonostante le attuali restrizioni imposte in Italia dal regime di rimborsabilità, che prevedono il rimborso di pembrolizumab in combinazione solamente nei pazienti con PD-L1 <50%): i pazienti giovani con *performance status* (PS) buono e con malattia aggressiva sono i soggetti che possono trarre più beneficio dalla combinazione, mentre nei pazienti anziani con comorbidità e malattia indolente si preferisce usare la mono-immunoterapia. Tra i forti espressor, i pazienti con PD-L1  $\geq 90\%$  sono maggiormente responsivi alla mono-immunoterapia e per essi può essere considerato non appropriato somministrare la combinazione.<sup>6</sup> Uno studio retrospettivo recentemente presentato all'ESMO Virtual 2021, il *trial* ETOP, ha valutato pazienti con NSCLC forti espressor per PD-L1, trattati con mono-immunoterapia oppure con chemio-immunoterapia. Il *trial* non ha mostrato differenze tra i due trattamenti, a parte nel gruppo non-fumatori dove la combinazione è stata significativamente più efficace dell'agente singolo.<sup>7</sup>

Oltre PD-L1:  
 il biomarcatore KRAS

Per ciò che riguarda altri marcatori nel NSCLC, oggi KRAS sta assumendo sempre maggior rilevanza, in quanto è stato evidenziato che la sua presenza è associata a una migliore risposta all'immunoterapia. Lo studio IMpower150 ha mostrato come la sopravvivenza globale fosse maggiore nei pazienti trattati nel braccio ABCP rispetto a quelli degli altri gruppi, quando era presente la mutazione per KRAS, e come un maggior beneficio ne hanno tratto i pazienti senza co-mutazioni STK11/KEAP1.<sup>8</sup>

### Concludendo....

La chemio-immunoterapia è la strategia terapeutica *standard* nel NSCLC metastatico di prima linea *non-oncogene addicted*, indipendentemente dall'istologia del tumore e dall'espressione di PD-L1. Evidenze cliniche hanno dimostrato che, in caso di PD-L1 elevato, la mono-immunoterapia o la chemio-immunoterapia sono superiori alla sola chemioterapia. La chemio-immunoterapia, in questo *setting*, dovrebbe essere preferita alla mono-immunoterapia in presenza di malattia aggressiva, pazienti giovani con un buon PS e in soggetti che non hanno mai fumato.

# NUOVE OPPORTUNITÀ NEL TUMORE AL POLMONE SQUAMOCELLULARE

Lorenza Landi

**L'immunoterapia nel NSCLC squamoso**

Circa il 25% dei pazienti affetti da NSCLC presenta un'istologia squamocellulare, patologia complessa sia per la gestione clinica che per il profilo molecolare estremamente vario. Non è stato possibile, finora, utilizzare in questo *setting* alcun farmaco *target*, ma negli ultimi 20 anni la sopravvivenza dei pazienti è comunque migliorata. In particolare, considerando l'OS di *trial* che comprendevano la sola chemioterapia, lo studio KEYNOTE-407 che prevedeva l'aggiunta di pembrolizumab ha determinato un raddoppio dell'OS mediana. È noto infatti che l'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento del NSCLC anche nell'istologia squamosa: l'attuale algoritmo di trattamento dei pazienti in questo *setting* è riportato in Figura 3.

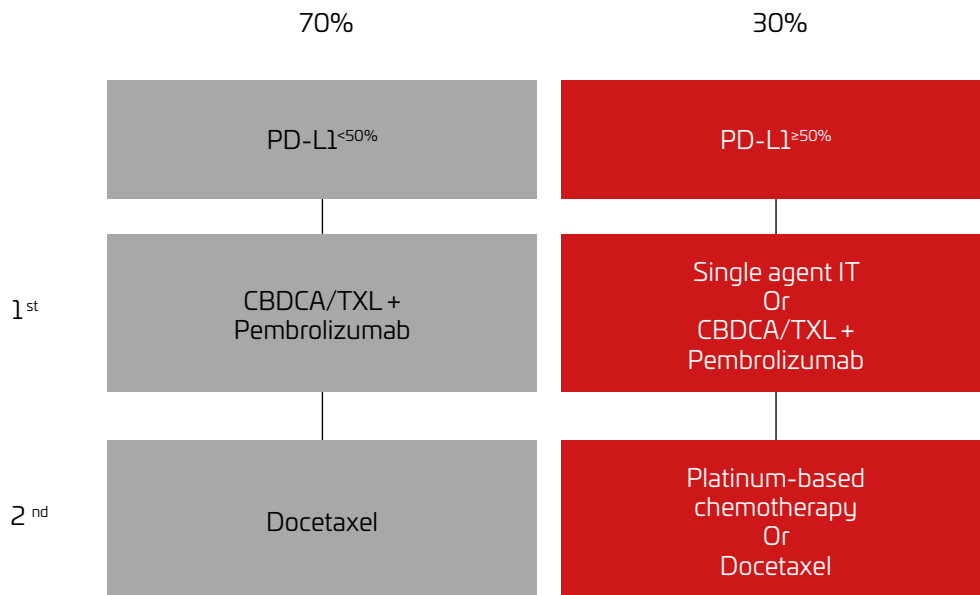
**Trial di combinazione chemio-immuno**

È interessante ripercorrere quali sono stati gli studi più importanti che hanno determinato la definizione di tale algoritmo. Fra i *trial* di combinazione in prima linea devono essere ricordate due sperimentazioni, l'IMpower131 e il KEYNOTE-407. Lo studio di fase III randomizzato IMpower131 ha indagato la combinazione di chemio-immunoterapia con atezolizumab nell'istologia squamosa in stadio IV. Il disegno dello studio prevedeva tre bracci: carboplatino + nab-paclitaxel, verso carboplatino + nab-paclitaxel + atezolizumab oppure carboplatino + paclitaxel + atezolizumab. Il *trial* non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di OS tra gruppi di trattamento, anche se si è manifestato un *trend* per la combinazione atezolizumab + chemioterapia (Fig. 4)?

**Il trial KEYNOTE-407**

Risultati più convincenti sono invece emersi dal *trial* KEYNOTE-407, studio di fase III, randomizzato e controllato, che ha valutato l'aggiunta di pembrolizumab (35 cicli) a un trattamento chemioterapico *standard* a base di carboplatino (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) oppure nab-

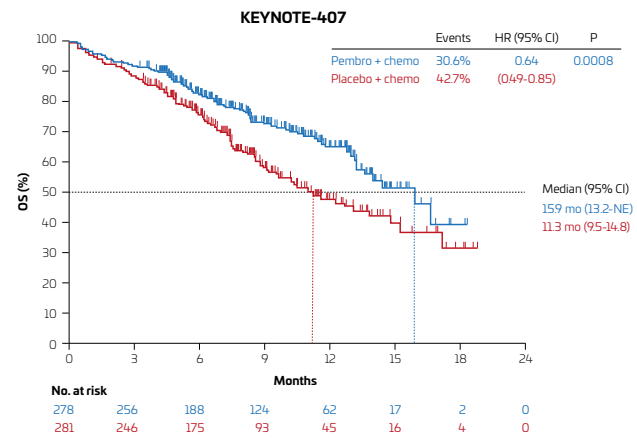
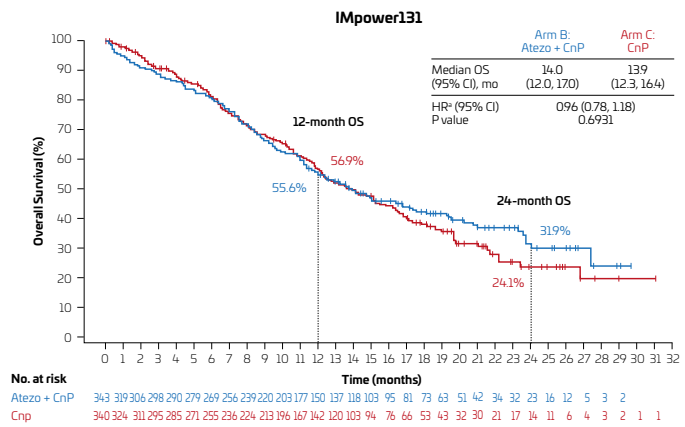
### Options for metastatic LUSC patients\* in 2021



\* Fit for systemic therapy

Figura 3

## Immunotherapy plus chemotherapy in LUSC: OS



Data cutoff date: Apr 3, 2018.

Figura 4 - Jotte R et al. ASCO 2018; Paz Ares L, et al. NEJM 2018



paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> settimanale) per 4 cicli. La terapia poteva proseguire con pembrolizumab o placebo di mantenimento. Il trattamento con pembrolizumab + chemioterapia ha fatto registrare un effetto in termini di OS significativamente migliore rispetto a placebo + chemioterapia (Fig. 4).<sup>10</sup> Il vantaggio è risultato trasversale in tutti i sottogruppi analizzati, indipendentemente dalla chemioterapia utilizzata (paclitaxel o nab-paclitaxel) e dall'espressione di PD-L1. I risultati del KEYNOTE-407 hanno determinato una modifica della pratica clinica corrente. Per ciò che riguarda lo schema chemioterapico associabile a pembrolizumab nell'istologia squamosa, il KEYNOTE407 prevede carboplatino e taxolo, che quindi è quello approvato dalle Autorità Regolatorie. Poter utilizzare in prima linea questo regime chemioterapico è utile per mantenere la possibilità di trattare in seconda linea con gemcitabina i casi che progrediscono. Per capire come integrare i dati degli studi clinici con la realtà ambulatoriale quotidiana, sono state valutate le ragioni dello *screen failure* nello studio KEYNOTE-407. Le ragioni principali sono state il PS, la funzionalità d'organo e le comorbidità.

Conferme che la combinazione chemio-immuno sia più efficace della sola chemioterapia nell'istologia squamosa provengono anche dallo studio CheckMate 9LA, che ha valutato nivolumab + ipilimumab + chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. Il *trial* ha mostrato un beneficio in sopravvivenza con la combinazione chemio-immuno anche nell'istologia squamosa (30% dei pazienti), che è indipendente dall'espressione di PD-L1.<sup>4</sup>

**Trial con  
 mono-immunoterapia**

Per ciò che riguarda la mono-immunoterapia, uno studio importante è inoltre il *trial* KEYNOTE-024 di fase III, randomizzato, che ha indagato, nei pazienti con un PD-L1 >50%, l'effetto di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia in prima linea, sia nell'istologia squamosa (20% dei pazienti) sia in quella non squamosa. Il dato è a favore di pembrolizumab, con una sopravvivenza globale che a 24 mesi è del 51,5% nel braccio sperimentale verso il 34,5% del braccio di controllo.<sup>11</sup> L'evidenza è stata confermata anche dal *trial* IMpower110 con atezolizumab, che aveva arruolato il 30% dei pazienti con istologia squamosa.<sup>12</sup> I risultati di aggiornamento dello studio KEYNOTE-024, presentati

all'ESMO 2020 e successivamente pubblicati, hanno evidenziato l'ottimo *outcome* dei pazienti che sono stati trattati per 2 anni con pembrolizumab (35 cicli) (Fig. 5).<sup>13</sup>

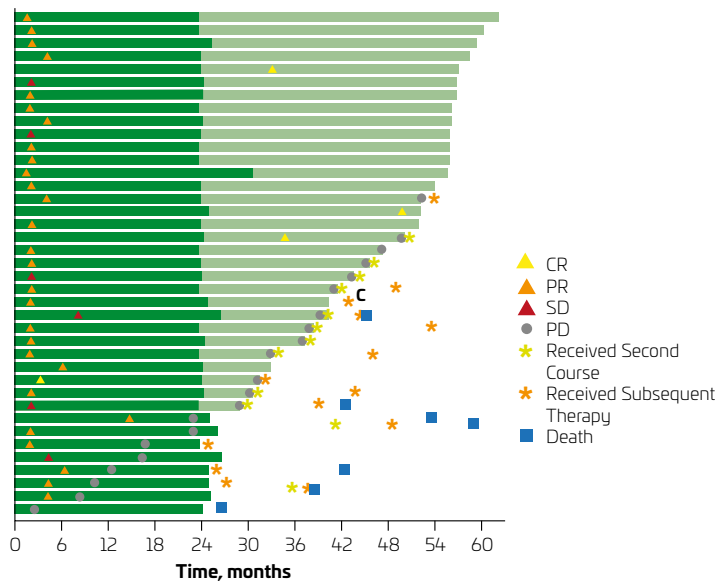
Sembra addirittura che il vantaggio nel trattare con pembrolizumab sia presente anche dopo progressione. Tuttavia, i pazienti con istologia squamosa che sono riusciti a completare i due anni di trattamento sono stati un numero esiguo rispetto a quelli con istologia non squamosa, inducendo la riflessione che forse la combinazione chemio-immuno dia maggiori vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla mono-immunoterapia in questo *setting*. In particolare, pensando ai pazienti non fumatori (che rappresentano una quota abbastanza rilevante dell'istologia squamosa), essi si giovano maggiormente della combinazione di chemio-immunoterapia. Infine lo studio EMPOWER-Lung 1 ha arruolato pazienti molto vicini a quelli che si seguono nella pratica clinica e in particolare con NSCLC avanzato *naïve* al trattamento, PD-L1  $\geq 50\%$ , nessuna mutazione EGFR, ALK o ROS1, ECOG PS 0 o 1, metastasi del SNC trattate e clinicamente stabili ed epatite B o C o HIV controllate. La percentuale di pazienti con istologia squamosa arruolati era superiore al 40%. Il braccio sperimentale con cemiplimab si è dimostrato significativamente superiore, in termini di OS, al trattamento chemioterapico.<sup>14</sup>

### Concludendo...

Il NSCLC a istologia squamosa è una malattia complessa sia per la sintomatologia sia per l'elevata frequenza di mutazioni e alterazioni genetiche; è quindi necessario migliorare le conoscenze e le competenze nella sua gestione anche con l'individuazione di nuovi biomarcatori molecolari che permettano di identificare gruppi di pazienti responsivi ai diversi trattamenti. In quest'ottica potrebbe essere molto utile l'effettuazione di *routine* dei test di *Next Generation Sequencing* (NGS) anche per questa istologia, oltre che per l'adenocarcinoma. L'immunoterapia da sola o in combinazione con la chemioterapia è attualmente lo *standard* di trattamento in prima linea in questo *setting*.

KEYNOTE 024: treatment duration and time to response

35 Cycles (2 Years) of Pembrolizumab Completed



	n = 39
3-year OS rate from completion of pembrolizumab, %	81
Objective response, n (%)	32 (82)
Best objective response, n (%)	
Complete response	4 (10)
Partial response	28 (72)
Stable disease	6 (15)
Progressive disease	1 (3)

- At data cutoff, 18/39 patients (46%) were alive without PD or subsequent therapy for NSCLC per investigator assessment
  - 1 patient developed a secondary malignancy and was treated accordingly

<sup>a</sup> Dark green bars indicate first course treatment duration and light green bars indicate first course follow-up duration. Follow-up was defined as the time to progression or last non-progression assessment by investigator. Response was assessed by RECIST version 1.1 per investigator review. <sup>b</sup> 7 patients died, all due to PD; 2 did not receive any additional treatment. <sup>c</sup> 1 patient developed a secondary malignancy. Data cutoff June 1, 2020

Figura 5 - Brahmer JR et al. Ann Oncol 2020

## WORKSHOP “LA GESTIONE DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE NEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA DEL PAZIENTE CON NSCLC NON POSITIVO PER EGFR O ALK”

Caso formativo I: paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo

*Daniele Marinelli*

- Uomo di 57 anni, fumatore attivo con inizio in giovane età, ex tossicodipendente con infezione da HIV ed epatopatia cronica HBV e HCV correlata, entrambe controllate e in terapia, pregresso e attivo infarto del miocardio con posizionamento di *stent* medicati;
  - **tempo 0 nel 2018:** riscontro, durante il ricovero per infarto, di neoplasia polmonare lobare superiore sinistra; stadiazione cT4 cN2 M0; diagnosi istologica di carcinoma squamoso scarsamente differenziato, PD-L1 TPS <1%, CEA 2 ng/ml; ecocardiogramma: ipocinesia del setto interventricolare inferiore, FEV 50%; terapia domiciliare importante;
- dopo 2 mesi dalla diagnosi:** avvio al trattamento chemio-radioterapico sequenziale con carboplatino e paclitaxel e irradiazione su lesione polmonare sinistra e sulle adenopatie mediastiniche, ben tollerati;
- un anno e 4 mesi dopo la diagnosi:** recidiva radiologica di malattia per comparsa di numerose lesioni in sede polmonare bilateralmente.

**Snodo decisionale:**

- 1) Combinazione di chemioterapia + pembrolizumab
- 2) Mono-chemioterapia
- 3) Doppietta di chemioterapia

In un paziente con istologia squamosa in stadio avanzato, PD-L1 negativo e buon PS, attualmente le Linee Guida (LG) nazionali e internazionali raccomandano il trattamento in prima linea con pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel o nab-paclitaxel e, a seguire, mantenimento con pembrolizumab (Fig. 6).

Il paziente del caso clinico però, per comorbidità, è molto complesso e rappresenta una casistica che non viene arruolata negli studi clinici. Evidenze mostrano che, se trattati con la combinazione chemio-immuno, questi soggetti complessi hanno *outcome* sfavorevoli. Un'eventuale doppietta di chemioterapia potrebbe comportare eventi avversi difficilmente gestibili in un paziente pretrattato. La discussione sulla possibilità di somministrare la combinazione è molto dibattuta. L'immunoterapia crea preoccupazioni per le comorbidità infettive, anche se controllate. Si decide quindi, correttamente, per l'opzione 2, con somministrazione di gemcitabina.

**Caso formativo 1: Paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo**

Quali alternative terapeutiche?

NEOPLASIE DEL POLMONE

LINEE GUIDA  
 2020



**QUESITO 21 GRADE:** *Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

**RACCOMANDAZIONE:**

Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia squamosa in stadio avanzato con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di carboplatino, paclitaxel o nabpaclitaxel, e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Figura 6

**Un anno e 5 mesi dopo la diagnosi:** inizio di terapia con gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> giorni 1, 8 q21; ECOG PS 0, condizioni generali discrete; stabilità di malattia dopo il trattamento chemioterapico;

**due anni e 6 mesi dopo la diagnosi:** progressione su lesione primitiva con secondarismi polmonari e linfonodali.

### Discussione

Questo caso clinico formativo di un paziente molto complesso pone in evidenza la questione delle comorbilità e di quanto esse possano incidere sulla scelta terapeutica. Il paziente esordisce con una malattia localmente avanzata subito dopo un infarto, quindi una situazione particolarmente complicata. È comunque un paziente su cui investire in termini di somministrazione di un trattamento efficace, in quanto si stabilizza ed è giovane. L'immunoterapia crea preoccupazioni per le sue comorbilità infettive. Fondamentale è la gestione multidisciplinare con lo specialista del settore, in questo caso, con un infettivologo.

**Caso formativo 2: paziente con istologia non squamosa, PD-L1 negativo**

**Serena Ceddia**

- Uomo di 68 anni, ex-fumatore attivo con inizio in giovane età, iperteso, pregresso infarto del miocardio con posizionamento di *stent* medicati, iperplasia prostatica benigna;
- **tempo 0 nel 2020:** tosse, dispnea, affaticamento e successiva diagnosi confermata istologicamente di adenocarcinoma polmonare del lobo superiore destro, ALK e ROS1 negativo, PD-L1 <1%, EGFR *wild type*; stadiazione cT2a cN0 cM1b (metastasi encefalica asintomatica).

**Snodo decisionale:**

- 1) Combinazione di chemioterapia + pembrolizumab
- 2) Chemioterapia



In un paziente con istologia non squamosa in stadio avanzato, PD-L1 negativo e buon PS, le Linee Guida AIOM ed ESMO raccomandano la combinazione chemio-pembrolizumab (Fig. 7). Quindi i partecipanti scelgono correttamente l'opzione 1.



### Therapeutic Strategy

**Pembrolizumab** in combination with **pemetrexed and a platinum-based ChT** should be considered a standard option in newly diagnosed metastatic non-squamous NSCLC PD-L1 negative, non oncogene-addicted

**QUESITO 20 GRADE:** *Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa in stadio avanzato senza mutazioni attivanti di EGFR/BRAF o riarrangiamenti di ALK/ROS1, con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1), un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, è raccomandato (rispetto alla chemioterapia)?*

#### RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da NSCLC a istologia non-squamosa in stadio avanzato, senza mutazioni attivanti l'EGFR/BRAF o riarrangiamenti di ALK/ROS1, con espressione di PD-L1 < 50% e con buon performance status (0-1) un trattamento di prima linea a base di platino, pemetrexed e pembrolizumab, seguito da una terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab in caso di risposta o stabilità di malattia dopo 4 cicli di trattamento, dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta.

- **Due mesi dopo la diagnosi:** radioterapia stereotassica sulla lesione encefalica e avvio a prima linea con pembrolizumab + chemioterapia;
- **quattro mesi dopo la diagnosi:** stabilizzazione della malattia sulla lesione primaria e risposta completa su quella encefalica; comparsa di eruzione maculopapulare G2 e prurito G1;
- è necessario interrompere la chemio-immunoterapia e trattare il paziente con prednisone orale 50 mg/die per 3 giorni + ebastina 10 mg; completa regressione dell'eruzione cutanea;
- **cinque mesi dopo la diagnosi:** riprende la combinazione chemio-pembrolizumab;
- **sette mesi dopo la diagnosi:** dopo 4 cicli di combinazione il paziente mostra una risposta parziale sulla lesione primaria e mantiene la risposta completa su quella cerebrale; inizia la terapia di mantenimento con pemetrexed e pembrolizumab;
- **dieci mesi dopo la diagnosi:** dopo 3 cicli di mantenimento, ricomparsa di rash maculopapulare trattato con prednisone 50 mg/die per 3 giorni;
- **undici mesi dopo la diagnosi:** interruzione del prednisone e riaccutizzazione dell'eruzione cutanea con diversa localizzazione e prurito G1; confermata la risposta parziale; consulto dermatologico con diagnosi di psoriasi; il paziente deve iniziare un trattamento dedicato, sospendere pembrolizumab mantenendo pemetrexed.

### Discussione

Questo è il caso clinico formativo di un paziente in ottime condizioni generali, PD-L1 negativo, con un'unica comorbilità vascolare. Dopo due cicli di combinazione il paziente sviluppa un evento

avverso immuno-correlato (irAE). Con il trattamento immunoterapico l'attivazione immunitaria, come risultato della modulazione dell'attività delle cellule T, può portare a reazioni avverse immuno-mediate che interessano tutti gli organi. Circa il 30% dei pazienti trattati con nivolumab o pembrolizumab e fino al 45% di quelli trattati con ipilimumab può sviluppare irAE. I più comuni sono eritema, prurito, rash maculopapulare e pustoloso, vitiligine. Diversi studi hanno descritto una significativa associazione tra irAE e migliori risultati clinici con immunoterapia. Anche nella discussione sono riportate esperienze di pazienti con ottime risposte all'immunoterapia dopo aver sviluppato irAE anche seri. Infatti, il paziente del caso formativo risponde alla terapia; il trattamento con pembrolizumab deve essere sospeso per l'esacerbazione dell'evento cutaneo. Questa decisione ha un suo peso, ma è necessario sottolineare che l'efficacia dell'immunoterapia si mantiene per un lungo periodo e il trattamento può essere ripreso successivamente. Da sottolineare come una corretta gestione degli AE correlati al trattamento si basa sul loro riconoscimento precoce, sull'educazione del paziente e su una articolata gestione multidisciplinare.

Pembrolizumab in combinazione con pemetrexed e chemioterapia a base di platino deve essere considerato l'opzione standard nel NSCLC non squamoso metastatico di nuova diagnosi, non-oncogene-addicted. OS e PFS sono state migliorate indipendentemente dall'espressione PD-L1. Nei pazienti con buon PS e senza particolari comorbidità la combinazione è raccomandata, mentre i pazienti con PS non ottimale (ad es. PS ECOG 2) sono una categoria generalmente esclusa dai trial clinici. Quindi la domanda su quale strategia terapeutica intraprendere in questi pazienti è molto sentita dagli specialisti. L'impostazione della terapia dipende dall'obiettivo che ci si pone: la prima questione è capire cosa determina il PS. Se il PS scadente è attribuibile alla patologia neoplastica e il paziente non ha comorbidità significative, si può somministrare la combinazione. Per i soggetti con PS 2 per plurime comorbidità bisogna prevedere la monoterapia o addirittura nessun trattamento, in quanto probabilmente il paziente non tollererà né la combinazione né altro. Da notare che se un paziente è candidato alla doppietta con platino, allora senz'altro può assumere anche l'immunoterapia, a meno di controindicazioni specifiche.

## Survey

### Quesito 1

Quale delle seguenti definizioni descrive meglio la tua pratica clinica:

- a. I pazienti affetti da NSCLC con PD-L1 negativo sono una entità trascurabile nella mia esperienza
- b. I pazienti affetti da NSCLC con PD-L1 negativo rappresentano circa un terzo di tutti i pazienti con NSCLC avanzato nella mia esperienza
- c. I pazienti affetti da NSCLC con PD-L1 negativo rappresentano circa la metà di tutti i pazienti con NSCLC avanzato nella mia esperienza

**Risultati:** La maggioranza dei partecipanti al sondaggio ha scelto l'opzione b. Dalla discussione emerge che in alcuni centri i pazienti PD-L1 completamente negativi sono un numero ristretto. Infatti, il risultato del test dipende anche dall'approccio metodologico utilizzato. Questo dà l'idea dei limiti legati al livello di espressione di PD-L1 come biomarcatore.

### Quesito 2

Il PD-L1 è un driver importante nella scelta dell'indicazione terapeutica di prima linea nel NSCLC:

- a. Sì
- b. Sì, molto
- c. No

- d. No, non molto
- e. Sì, insieme ad altri driver quali età, PS, carico di malattia

**Risultati:** La maggioranza dei partecipanti al sondaggio ha scelto l'opzione e.

### Quesito 3

*Quando ti trovi di fronte ad un caso di NSCLC avanzato PD-L1 negativo con quale forza di convinzione prescrivi la combinazione chemio-immunoterapia?*

- a. 0-25%
- b. 25-50%
- c. 50-75%
- d. 75-100%

**Risultati:** La maggioranza dei votanti ha scelto l'opzione c, quindi mostra una buona convinzione nel prescrivere la combinazione. Il 29% ha scelto l'opzione d, quindi dimostra di essere completamente convinta. Il 14% ha scelto la risposta b. L'efficacia della strategia di trattamento è chiara ed evidente, la problematica è solo quella di identificare, con *biomarker* affidabili, i pazienti che ne possono trarre maggior beneficio. Spesso, soprattutto nell'istologia squamosa in cui la condizione clinica del paziente impatta maggiormente, la scelta è resa difficile dalla doppietta di chemioterapici e non dall'immunoterapia.

### Quesito 4

*Quali sono i motivi che ti limitano nel prescrivere la combinazione chemio-immunoterapia nei pazienti affetti da NSCLC avanzato?*

- a. Età
- b. PS
- c. Carico di malattia
- d. Istologia
- e. Possibilità di prescrivere immunoterapia in seconda linea

**Risultati:** La maggioranza dei partecipanti al sondaggio ha scelto l'opzione b. Le altre condizioni, inclusa l'espressione di PD-L1, giocano un ruolo non fondamentale.

### Quesito 5

*Quali sono i motivi che ti stimolano a prescrivere la combinazione chemio-immunoterapia nei pazienti affetti da NSCLC avanzato?*

- a. Possibilità di effettuare da subito l'immunoterapia e la possibilità del mantenimento (es. nel carcinoma squamoso)
- b. Riduzione dei fallimenti iniziali

- c. In caso di elevato carico di malattia, maggiore probabilità di risposta
- d. Tossicità contenuta anche se si tratta con 3 farmaci

**Risultati:** La maggioranza dei partecipanti al sondaggio ha scelto l'opzione c. Anche l'opzione b può essere un motivo, che infatti qualche partecipante ha indicato. I fallimenti iniziali, intesi come riduzione precoce del trattamento per cause diverse dalla progressione, possono effettivamente avvenire; soprattutto se il paziente non è stato correttamente selezionato, possono esserci casi di scadimento clinico.

## CONCLUSIONI

I pazienti con espressione di PD-L1 negativa rappresentano un'ampia percentuale dei soggetti affetti da NSCLC *non-oncogene addicted*. La combinazione di prima linea chemioterapia+pembrolizumab nel *setting* avanzato ha mostrato chiari vantaggi rispetto alla sola chemioterapia, sia nel carcinoma squamoso che nell'adenocarcinoma. Inoltre tutti gli studi clinici hanno dimostrato che la combinazione chemio-immunoterapia è efficace indipendentemente dall'espressione di PD-L1, attualmente ritenuto un *biomarker* poco affidabile per la previsione della risposta al trattamento immunoterapico. Molto più importante per la scelta terapeutica è il PS del paziente, che va valutato attentamente per capire se sia determinato dalla malattia stessa o dalle comorbilità.



## BIBLIOGRAFIA

1. Gandhi L et al. N Engl J Med 2018;378:2078-2092
2. Gray JE et al. Abstract FP13.02 2020 *World Conference on Lung Cancer Singapore*. 27-31/1/2021
3. Socinski MA et al. N Engl J Med 2018;378:2288-2301
4. Reck M et al. J Clin Oncol 2020;38(15):9501
5. Ramalingam SS et al. J Clin Oncol 2020;38(15\_suppl):9500
6. Aguilar EJ et al. Annals of Oncology 2019;30:1653-1659
7. Peters S. ESMO virtual plenary 2021
8. West H et al. ESMO 2020
9. Jotte R et al. J Thorac Oncol 2020;15(8):1351-1360
10. Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018;379(21):2040-2051
11. Reck M et al. J Clin Oncol 2019; (37).537-546
12. Herbst RS et al. N Engl J Med 2020;383(14):1328-1339
13. Brahmer JR et al. Ann Oncol 2020;31(4):S1142-S1215
14. Sezer A et al. ESMO Virtual 2020 Abstract LBA52

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia S.r.l.  
 Ogni prodotto menzionato deve essere in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto fornito dalla ditta produttrice.  
 IT-LAM-00027-NL-10-2023