

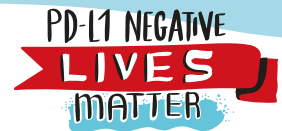
PD-L1 NEGATIVE

LIVES

MATTER

Report del Webinar Live,  
**20 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

**Dott.ssa Giulia Pasello**

Dirigente medico, Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova

## FACULTY

**Dott.ssa Alessandra Ferro**

Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS, Padova

**Dott. Alberto Pavan**

Oncologia Medica AULSS3 Serenissima, Venezia/Mestre

**Dott.ssa Valentina Polo**

U.O.C. Oncologia, Treviso, AULSS2 Marca Trevigiana

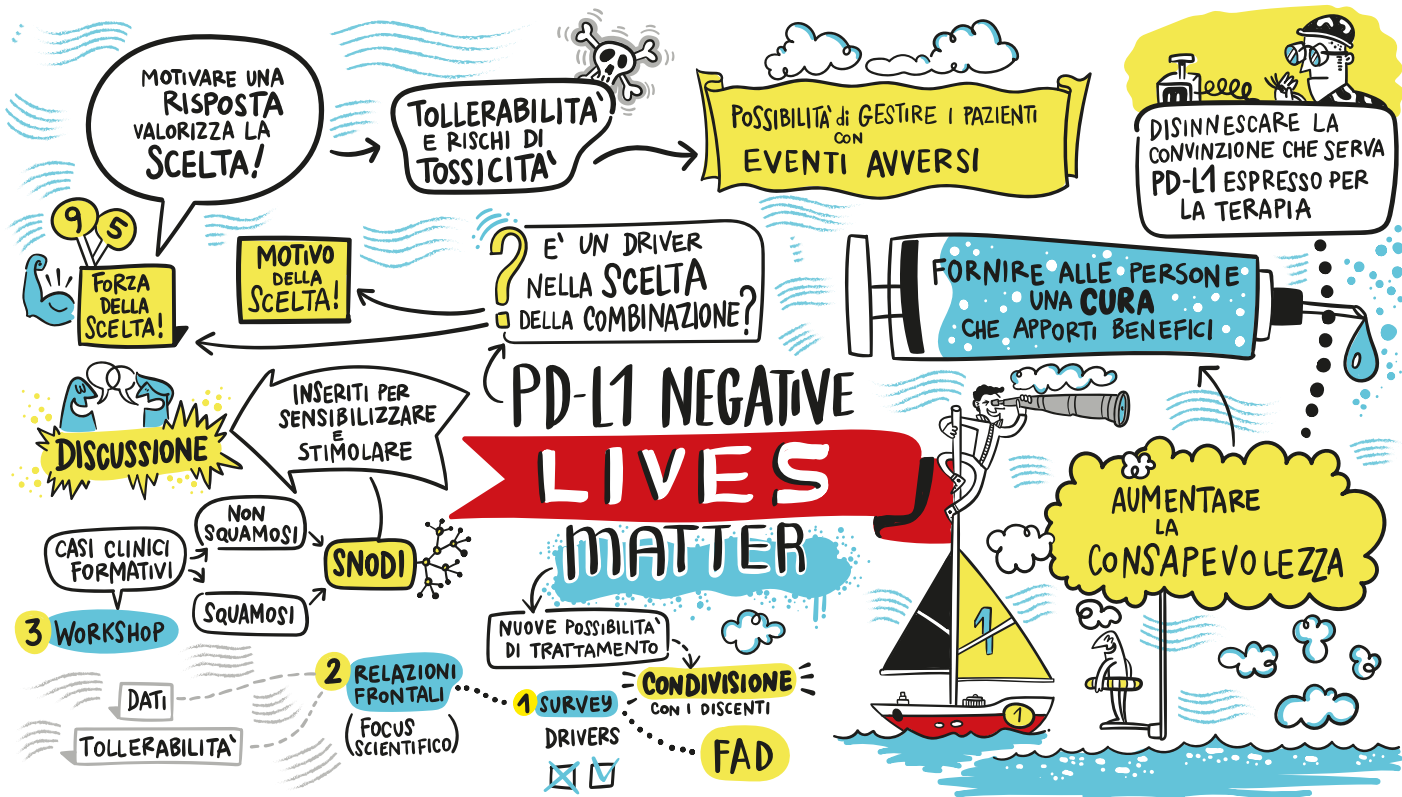
**Dott.ssa Stamatia Ziampiri**

U.O.C. Oncologia, Ospedale di Bassano del Grappa, ULSS7 Pedemontana



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>Alberto Pavan</i>	8
Nuove opportunità nel tumore al polmone squamocellulare <i>Valentina Polo</i>	17
<b>Workshop</b>	
“La gestione della terapia di combinazione nel trattamento di prima linea del paziente con NSCLC non positivo per EGFR o ALK”	23
<b>Caso formativo 1:</b> paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo <i>Alessandra Ferro</i>	23
<b>Snodo decisionale</b>	23
<b>Caso formativo 2:</b> paziente con istologia non squamosa, PD-L1 negativo <i>Stamatia Ziampiri</i>	26
<b>Snodo decisionale</b>	26
Survey	30
Conclusioni	34
Bibliografia	35

## INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELL'INCONTRO

*Con l'avvento dell'immunoterapia recentemente si sono rese disponibili nuove strategie terapeutiche per la cura del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), in particolare per quelle sottopopolazioni di pazienti senza mutazioni target che nel passato non potevano beneficiare di trattamenti altamente efficaci. I pazienti con espressione di PD-L1 negativa rappresentano un'ampia percentuale di soggetti considerati, in passato, meno responsivi ai trattamenti immunoterapici; recentemente molti studi clinici controllati hanno però dimostrato che in questo setting la combinazione di chemio-immunoterapia in prima linea consente grandi vantaggi in sopravvivenza nel*

*carcinoma con istologia squamosa nonché nell'adenocarcinoma avanzati.*

*In questo scenario in costante evoluzione l'incontro vuole favorire l'aggiornamento, l'approfondimento e il confronto fra specialisti per poter ottimizzare i percorsi clinici di cura, raccogliendo l'esperienza degli oncologi tramite una survey e un workshop dedicato a casi clinici formativi, e riflettendo 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

Alberto Pavan

### Un po' di storia

La chemioterapia è stata per molti anni l'unica opzione terapeutica di scelta per i pazienti con NSCLC *non-oncogene addicted*. Con i citotossici si otteneva infatti un beneficio significativo rispetto alla precedente *best supportive care*, i regimi contenenti platino erano migliori delle combinazioni senza platino, ma, d'altro canto, non si raggiungeva nessun maggior *benefit* in sopravvivenza con le triplette rispetto alle doppiette e i sei cicli a base di platino non miglioravano l'OS rispetto a 3 o 4 cicli. Si era quindi raggiunto un *plateau di outcome* non superabile con questo tipo di strategia terapeutica. L'introduzione del pemetrexed prima e del bevacizumab successivamente, entrambi in associazione con la chemioterapia, ha fatto registrare miglioramenti nella sopravvivenza dei pazienti. Ma la svolta significativa è avvenuta con l'immunoterapia e l'introduzione nell'armamentario terapeutico degli anticorpi monoclonali umanizzati attivi sulla via tumorale degli *immuno-check point* PD-L1/PD-1 (Fig. 1).

### L'immunoterapia in prima linea – Il trial KEYNOTE-024

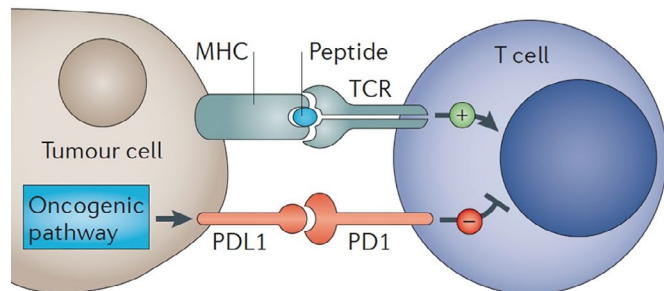
I primi risultati significativi sono stati ottenuti nei pazienti pretrattati; successivamente sono stati impostati studi di prima linea, di cui il più importante è il KEYNOTE-024 con pembrolizumab. Questo *trial*, infatti, ha modificato la pratica clinica nel trattamento di pazienti in stadio avanzato e con espressione di PD-L1  $\geq 50\%$ . La sperimentazione ha evidenziato come pembrolizumab, in questo *setting*, sia più efficace in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia contenente platino e mantenga la sua efficacia anche in *follow-up* a lungo termine, con un HR di 0,62 e una buona percentuale di pazienti ancora sopravvissuti a 5 anni (Fig. 2).<sup>1,2</sup>



## Advanced non-oncogene driven NSCLC

A big step forward

### Immune-checkpoint inhibitors



ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer



Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial



Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial

Figura 1 - Pardoll DM. Nature Rev 2012; Brahmer J et al. NEJM 2015; Borghaei H et al. NEJM 2015; Herbst RS et al. Lancet 2016; Rittmeyer A et al. Lancet 2017

**KEYNOTE-024**  
 Overall survival<sup>a</sup>

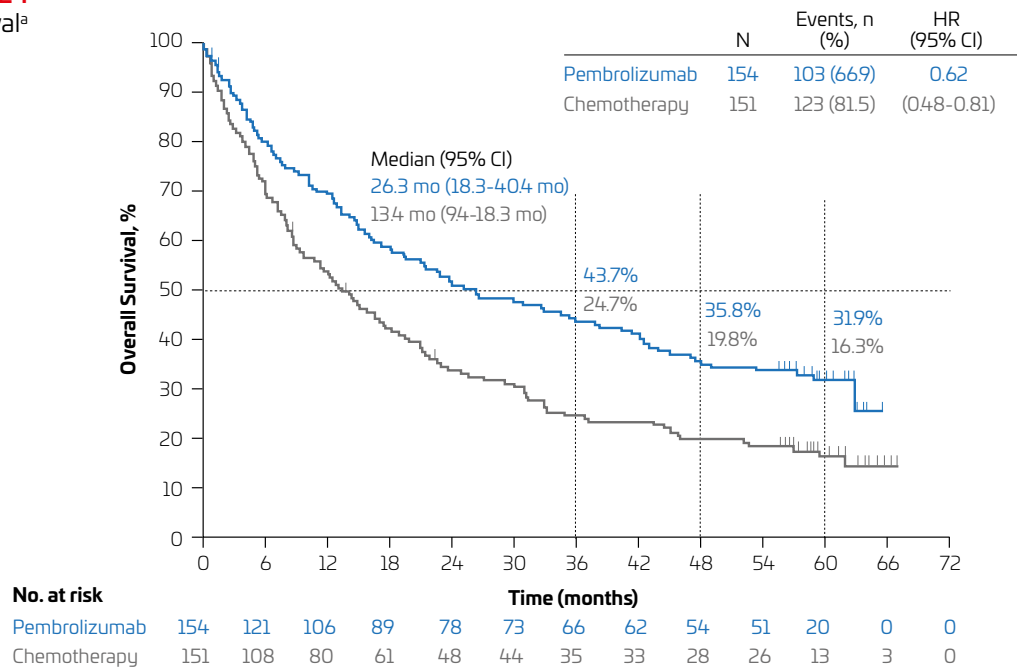


Figura 2 - Brahmer JR et al. Ann Oncol 2020;31(4):S1142-S1215

**Combinazione di chemio-immuno in prima linea – Il trial KEYNOTE-189**

Con l'intento di migliorare ulteriormente gli *outcome* e di individuare una strategia terapeutica più adeguata nei pazienti con un'espressione di PD-L1 negativa (<1%) e nei bassi espressori (PD-L1 1-49%), sono stati impostati studi clinici di combinazione chemioterapia + immunoterapia. Si è voluto verificare il razionale dell'effetto di potenziamento dell'aggiunta di chemioterapia che, infatti, ha un'azione di *debulking* e liberazione in circolo di antigeni tumorali e in questo modo, insieme all'immunoterapia, stimola il sistema immunitario. Inoltre la chemioterapia è in grado di aumentare l'attività delle cellule T effettrici della risposta immunitaria adattativa.

I primi e più importanti risultati che, anche in questo caso, hanno determinato un cambiamento nella pratica clinica corrente sono derivati dal *trial* KEYNOTE-189, uno studio randomizzato e controllato in pazienti in IV stadio con istologia non squamosa. Esso prevedeva il trattamento con chemioterapia a base di platino + pemetrexed + pembrolizumab in confronto allo stesso schema chemioterapico + 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 (hazard ratio [HR] 0,60) (Fig. 3) unitamente ad un profilo di *safety* gestibile e sovrapponibile a quello ottenuto con la sola chemioterapia.<sup>3,4</sup> Gli effetti positivi del trattamento sperimentale si sono dimostrati significativi in modo trasversale, in tutti i gruppi di espressione del PD-L1 (<1%, 1-49% e ≥50%); è evidente però, nei pazienti PD-L1 negativi, un vantaggio in OS maggiore, con un HR della curva di sopravvivenza di 0,52.<sup>4</sup>

**Altri trial clinici di combinazione in prima linea**

Lo studio IMpower132, che ha valutato una combinazione simile ma con un diverso immunoterapico, non ha mostrato un vantaggio in OS a favore del braccio sperimentale che prevedeva l'aggiunta di atezolizumab a platino + pemetrexed. Il *trial* IMpower130 sempre con atezolizumab, ma con il regime carboplatino + nab paclitaxel, ha raggiunto invece gli *endpoint*

### Advanced non-oncogene driven non-squ-NSCLC

The path of CT-10

2018: KN-189 -> 2021 updates

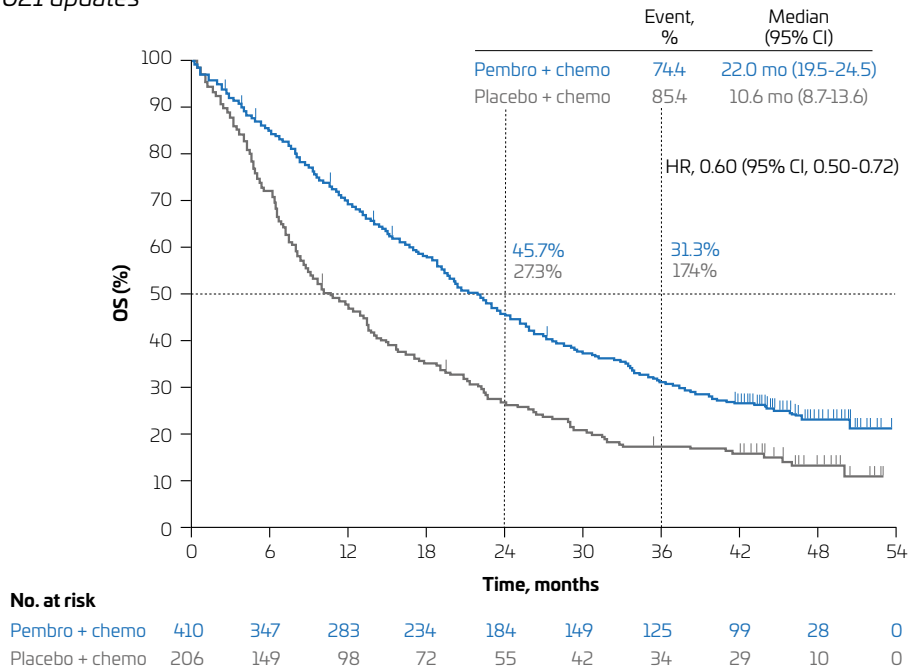


Figura 3 - Gandhi I. NEJM 2018; Gray Y. WCLC 2021

di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di OS.<sup>5,6</sup> L'andamento in OS per i sottogruppi di espressione di PD-L1 mostra un vantaggio in sopravvivenza in tutte e tre le categorie, anche se meno importante di quello ottenuto con il KEYNOTE-189. La tossicità, in termini di eventi di grado  $\geq 3$  però è risultata maggiore di quella riscontrata sia nel KEYNOTE-189 che nell'IMpower 132.

Un'altra strategia terapeutica è quella dell'aggiunta, alla combinazione chemio-immunoterapia, di bevacizumab, un antiangiogenetico già utilizzato nel NSCLC; il composto ha un'azione di normalizzazione della vascolarizzazione tumorale e di modifica del microambiente (riduce l'attività delle cellule immunosoppressive, aumenta l'infiltrazione delle cellule T e la maturazione delle dendritiche). L'ipotesi terapeutica è stata valutata nell'IMpower150, un complesso *trial* randomizzato, di fase III, nel NSCLC non squamoso *wild-type* avanzato di prima linea, 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 vantaggio, risultato maggiore in termini di PFS che di OS, a favore del braccio ABCP rispetto a BCP, ma nei pazienti PD-L1 bassi espressorori il vantaggio è minore di quello raggiunto con lo studio KEYNOTE-189.<sup>7</sup>

Lo studio CheckMate 227 ha invece indagato la possibilità di somministrare in prima linea una combinazione *chemo-free* di immunoterapici. Il *trial* di fase III, randomizzato, a tre bracci, ha arruolato pazienti in stadio IV stratificati per espressione di PD-L1 (<1% e  $\geq 1\%$ ). I soggetti venivano randomizzati a ricevere nivolumab + ipilimumab, chemioterapia (definita sulla base dell'istologia) oppure nivolumab in monoterapia nei PD-L1  $\geq 1\%$  e nivolumab + chemioterapia nei PD-L1 <1%. Gli obiettivi primari era no l'OS nei pazienti con un PD-L1 >1% e la PFS nei pazienti con un alto TMB (*Tumor Mutational Burden*). Il trattamento con nivolumab +

ipilimumab, nei pazienti con PD-L1  $\geq 1\%$  si è dimostrato in grado di ottenere una riduzione del rischio di morte del 21%, mentre nei pazienti 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. Da un punto di vista di profilo di *safety* la combinazione dei due immunoterapici ha fornito risultati soddisfacenti.<sup>8</sup>

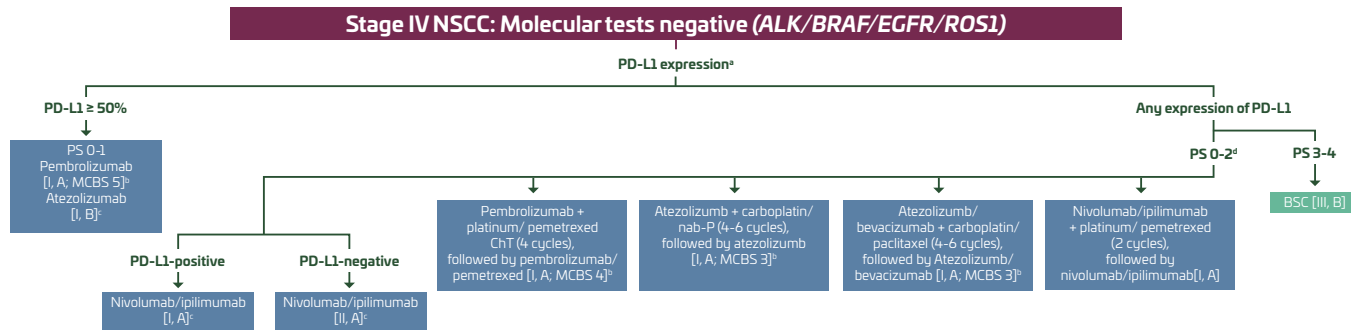
Nel *trial* CheckMate 9LA è stata indagata l'efficacia di una combinazione di chemio-immunoterapia che prevedeva una riduzione del numero di cicli di chemioterapia. Lo studio di fase III, randomizzato, in aperto ha arruolato pazienti *non-oncogene addicted* in stadio IV che sono stati stratificati per 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. Lo studio aveva come *endpoint* primario 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>9</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. La combinazione chemio-immunoterapia è risultata efficace anche sulla PFS, con una riduzione del rischio di progressione del 31%. Per quanto riguarda la tollerabilità si osserva che l'aggiunta della chemioterapia alla combinazione immuno-immuno, come prevedibile, peggiora leggermente il profilo di *safety*, che resta comunque accettabile.

Le LG ESMO nel  
 non squamoso e le  
 Network Metanalyses

La Figura 4 mostra l'algoritmo terapeutico per il NSCLC *non-oncogene addicted* non squamoso riportato nelle Linee Guida 2020. In questo articolato panorama terapeutico non ci sono studi clinici che abbiano paragonato testa a testa i diversi regimi. È possibile però orientarsi tramite confronti effettuati con particolari mezzi statistici come le *network metanalyses*.

## Advanced non-oncogene driven non-squ-NSCLC

Tools to choose



No head-to-head clinical trials between different regimens

Possible comparison performed using statistical means such Network Meta-analysis

<sup>a</sup>In absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy will be preferred to platinum-based ChT in patients with PS 0-1 and PD-L1 < 50%. Alternatively, if TMB can accurately be evaluated, and conditioned by the registration and accessibility, nivolumab plus ipilimumab should be preferred to platinum-based standard ChT in patients with NSCLC. <sup>b</sup>ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee. <sup>c</sup>Not EMA-approved. <sup>d</sup>PS > 2 patients were not enrolled in available randomised clinical trials platinum doublet or monotherapy gemcitabine, vinorelbine or docetaxel is sometimes alternatively proposed according to investigators' assessment [I, B]. Elderly patients are under-represented in available clinical trials, and frail or comorbid patients ≥ 70 years old should be evaluated with caution.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; IO, immuno-oncology; Mb, megabase; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; nab-P, albumin-bound paclitaxel; nab-PC, albumin-bound paclitaxel and carboplatin; NSCC, non-squamous cell carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PS, performance status; TMB, tumour mutation burden.

Figura 4 - ESMO Guidelines 2020

La prima di esse ha valutato l'efficacia di pembrolizumab + pemetrexed + platino rispetto ad altri regimi come prima linea nel trattamento del NSCLC non squamoso IV stadio, evidenziando che tale regime è probabilmente la prima linea più efficace in questo *setting*.<sup>10</sup>

Una seconda ha rilevato che la combinazione di chemioterapia con pembrolizumab o con atezolizumab mostra un'efficacia superiore alla chemioterapia o a qualsiasi altra combinazione di immunoterapia o alla mono-immunoterapia, in particolare nei pazienti non squamosi.<sup>11</sup> L'ultima, la più esaustiva, ha indicato che la combinazione pembrolizumab + chemio-immunoterapia e quella nivolumab + ipilimumab + chemioterapia sembrano essere strategie terapeutiche superiori all'immunoterapia in prima linea per i pazienti NSCLC avanzati con espressione PD-L1 1-49% e negativa, rispettivamente. L'analisi ha mostrato inoltre che, nonostante il trattamento atezolizumab-bevacizumab-chemioterapia abbia fornito i migliori PFS e tasso di risposta globale (ORR), l'aggiunta della chemioterapia all'immunoterapia aumenta la tossicità.<sup>12</sup>



## NUOVE OPPORTUNITÀ NEL TUMORE AL POLMONE SQUAMOCELLULARE

Valentina Polo

Il trial KEYNOTE-407:  
 combinazione  
 chemio-immuno  
 in prima linea

La patologia squamosa ha una prognosi più infausta di quella dell'adenocarcinoma. Prima dell'avvento dell'immunoterapia l'OS mediana di questi pazienti in stadio IV trattati con la chemioterapia si aggirava intorno ai 10-12 mesi e quella a 5 anni era intorno al 2%. Non esistono ad oggi farmaci *target* in quest'istologia, anche se è noto che essa presenta un elevato carico mutazionale legato prevalentemente al fumo di sigaretta. L'avvento dell'immunoterapia ha migliorato gli *outcome* a partire dalle seconde linee di terapia. Il trial CheckMate 017, che ha valutato nivolumab rispetto alla chemioterapia *standard* (docetaxel) nei pazienti con tumore squamoso, ha mostrato un vantaggio in OS (indipendente dall'espressione di PD-L1) anche nel recente aggiornamento dopo 5 anni di *follow-up*, con il 12% di pazienti lungo-sopravvivenuti.<sup>13</sup> A seguire anche pembrolizumab e atezolizumab hanno dimostrato di essere efficaci nei pazienti pretrattati.

Ma la grande novità nell'istologia squamosa è rappresentata dallo studio KEYNOTE-407 che ha valutato in prima linea, specificamente nello squamocellulare avanzato, pembrolizumab con la chemioterapia. Il trattamento previsto da questo *trial* ha modificato la pratica clinica corrente diventando lo *standard of care* in questo *setting*. Lo studio di fase III, randomizzato e controllato prevedeva il trattamento con pembrolizumab e chemioterapia a base di carboplatino (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) oppure nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup> settimanale) per 4 cicli oppure placebo e lo stesso regime chemioterapico. La terapia poteva proseguire con mantenimento in pembrolizumab (35 cicli) o placebo. Era previsto *cross-over* nel caso di progressione e i pazienti sono stati stratificati per espressione di PD-L1 ( $\geq 1\%$  e  $< 1\%$ ). I primi dati, con un *follow-up* mediano di 7,8 mesi, hanno evidenziato un'OS mediana di 15,9 mesi nel gruppo pembrolizumab-

combinazione e di 11,3 mesi nel gruppo placebo-combinazione (HR 0,64;  $P < 0,001$ ). Anche la PFS mediana è stata di 6,4 mesi nel gruppo pembrolizumab-combinazione e di 4,8 mesi nel gruppo placebo-combinazione (HR 0,56;  $P < 0,001$ ).<sup>14</sup> I risultati a un *follow-up* mediano di 14,3 mesi, confermano il vantaggio in PFS e OS del braccio sperimentale, con una mediana di sopravvivenza di 17,1 mesi rispetto a 11,6 mesi (HR 0,71) (Fig. 5).<sup>15</sup> Nella sottopopolazione PD-L1 negativa (il 35% dei pazienti arruolati) il vantaggio è risultato inferiore, seppure presente, rispetto a quello ottenuto nei pazienti con espressione  $\geq 1\%$  (Fig. 5).<sup>15</sup> Per ciò che riguarda il profilo di *safety*, la combinazione risulta ben tollerata e anche i dati di qualità della vita sono a favore del braccio sperimentale.<sup>16</sup>

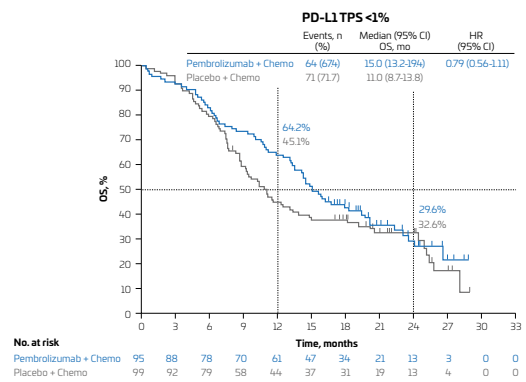
Altri trial clinici  
di combinazione  
in prima linea

Un secondo grande studio nel NSCLC in stadio IV a istologia squamosa ha valutato la combinazione di chemio-immunoterapia in prima linea. Si tratta del *trial* di fase III randomizzato IMpower131, che ha indagato il trattamento con atezolizumab e chemioterapia a base di platino. Il disegno dello studio prevedeva tre bracci, carboplatino + nab-paclitaxel, verso carboplatino + nab-paclitaxel + atezolizumab oppure carboplatino + paclitaxel + atezolizumab. Lo studio è risultato negativo in quanto non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in termini di OS fra gruppi di trattamento, anche se si è manifestato un trend per la combinazione atezolizumab + chemioterapia. Per quanto riguarda l'OS in base all'espressione di PD-L1, essa è risultata statisticamente significativa nei pazienti con un'espressione del biomarcatore elevata, mentre nei pazienti PD-L1 negativi o nei bassi espressor si è evidenziato solo un trend a favore della combinazione con atezolizumab.<sup>17</sup> La percentuale di pazienti PD-L1 negativi nell'IMpower131 è stata del 47% e forse questo dato dà ragione del fatto che lo studio non abbia raggiunto l'*endpoint* di OS. È stato anche ipotizzato che atezolizumab, agendo solo su PD-L1, possa essere meno efficace di pembrolizumab che invece è in grado di agire sia su PD-L1 che su PD-L2.

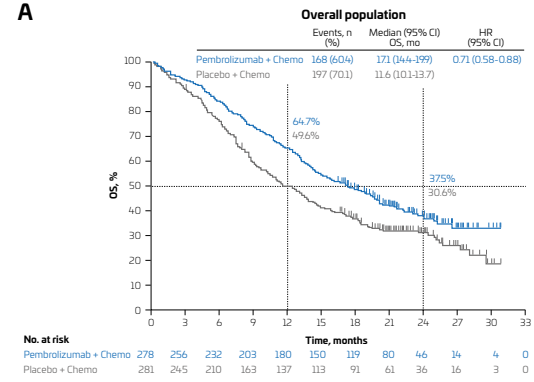
Le metanalisi, anche se imperfette, aiutano ad orientarsi tra le diverse strategie terapeutiche. Una di queste, che ha esaminato 3112 pazienti con istologia squamosa trattati con immunoterapia,

KEYNOTE-407 trial: OS in the TPS <1% subgroup

C



A



B

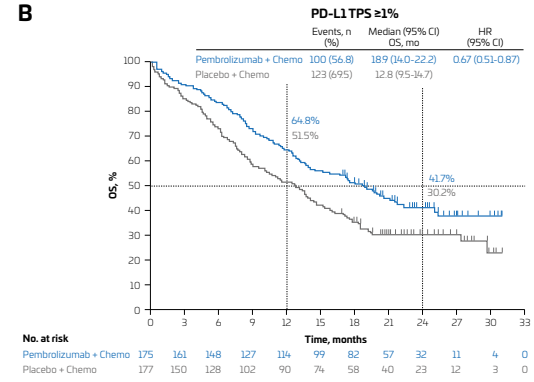


Figura 5 -Paz-Ares L et al, J Thorac Oncol 2020

ha messo in evidenza che il beneficio dell'immunoterapia, da sola o in combinazione, si conferma in tutte le linee di trattamento, sia in pazienti con espressione di PD-L1 negativa che positiva; nivolumab e pembrolizumab sono i due composti che forniscono i maggiori vantaggi (Fig. 6).<sup>18</sup> Un'altra metanalisi ha esaminato i dati di studi randomizzati che confrontano la prima linea con inibitori di PD-1/PD-L1 + chemioterapia verso la sola chemioterapia esclusivamente nei pazienti con PD-L1 <1%.<sup>19</sup> I risultati mostrano che anche in questo *setting* l'immunoterapia apporta vantaggi, sebbene minori di quelli che si ottengono nei pazienti con elevata espressione di PD-L1.

Il tumore squamocellulare  
in altri setting

Per capire meglio come si comporta l'istologia squamosa, si può riflettere anche sui dati dello studio PACIFIC, un *trial* di fase III, controllato con placebo, condotto nella malattia localmente avanzata che ha valutato durvalumab di consolidamento dopo chemio-radioterapia. Il 57% dei pazienti arruolati aveva istologia squamosa. Il trattamento del braccio sperimentale con durvalumab è stato associato a miglioramenti significativi in OS. Anche le analisi esplorative aggiornate dimostrano una PFS durevole e un beneficio sostenuto in OS, con il 49,6% dei pazienti randomizzati a durvalumab che sono ancora vivi a 4 anni (nel braccio placebo sono il 36,3%). Il beneficio per i tumori squamocellulari non è così significativo come per le altre istologie. Nei PD-L1 negativi non si è riscontrato vantaggio con l'immunoterapia.<sup>20</sup>

Anche nel *setting* neoadiuvante si è indagata l'efficacia dell'immunoterapia e anche qui si può avere un'idea dell'andamento dei pazienti con istologia squamosa. Lo studio CheckMate 816 ha valutato l'aggiunta di nivolumab alla chemioterapia nel NSCLC operabile. Il *trial* ha dimostrato che nivolumab + chemioterapia consente di raggiungere tassi di risposta patologica completa maggiori rispetto alla sola chemioterapia. In questo studio i vantaggi forniti dall'aggiunta di nivolumab alla chemioterapia sono indipendenti dall'istologia (più del 50% di pazienti presentava istologia squamosa) e dall'espressione di PD-L1.<sup>21</sup>

Quello che risulta evidente da tutti questi dati è che non è possibile basarsi solo sull'espressione di PD-L1 per l'impostazione della strategia terapeutica: sono da tenere presenti anche altri

parametri clinici e sono necessari nuovi marcatori predittivi che aiutino nell'individuazione del trattamento più efficace. È inoltre necessario produrre evidenze più aderenti alla pratica clinica, con dati provenienti da pazienti che per età, PS e comorbidità siano più simili ai soggetti che si vedono negli ambulatori medici. Resta aperta anche la questione di cosa somministrare in seconda linea dopo la tripletta. Inoltre, in particolare in un *setting* complesso come quello del tumore squamocellulare, è necessario porsi obiettivi terapeutici sempre più elevati in modo da consentire al paziente di trarre il maggior beneficio dalla terapia.

The efficacy of PD-1 / PD-L1 inhibitors in advanced squamous-cell lung cancer: a meta-analysis of 3112 patients

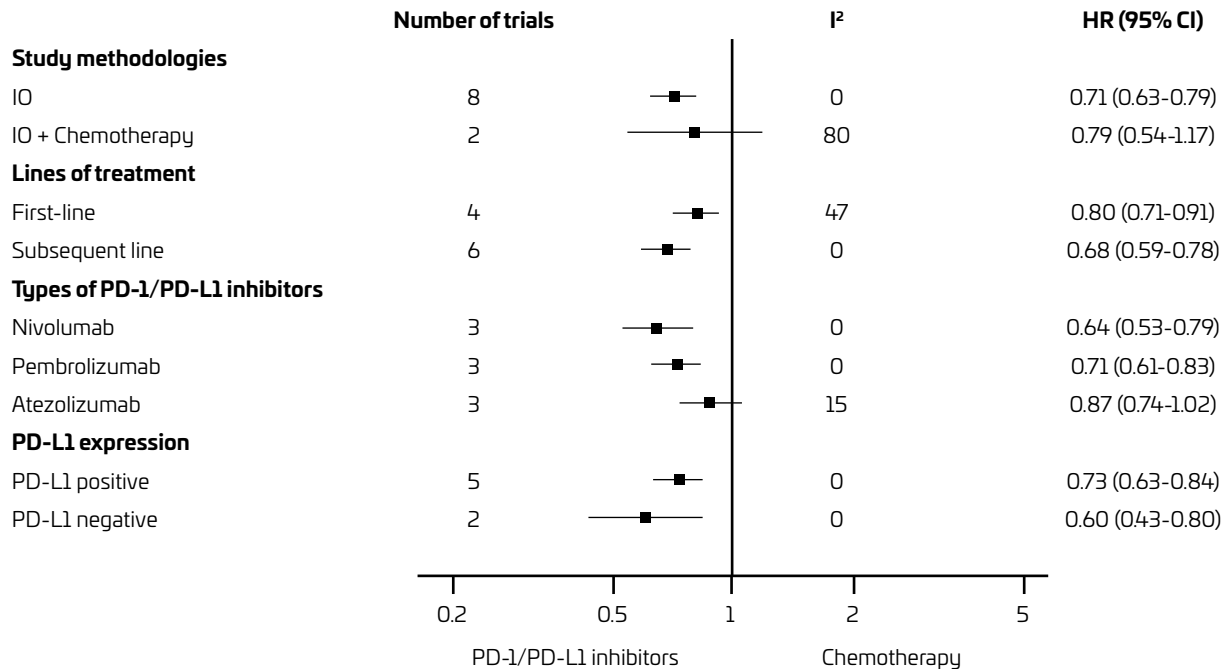


Figura 6 - Chen RL, Immunotherapy 2019

**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**

**Alessandra Ferro**

- Uomo di 62 anni, ex fumatore; precedente tumore alla glottide eradicamente trattato con radioterapia; nessuna comorbidità né allergie;
- **tempo 0 nel 2020:** esordio di tosse e dispnea progressiva; la TAC torace documenta lesioni polmonari bilaterali con coinvolgimento dei linfonodi ilari; broncoscopia: NSCLC squamoso PD-L1 negativo; TAC addome: lesioni epatiche millimetriche sospette; stadio IVa, PS ECOG 0.

**Snodo decisionale:**

- 1) Prima linea con chemioterapia e successivamente immunoterapia
- 2) Prima linea con la combinazione chemio-immunoterapia



I partecipanti scelgono correttamente l'opzione n° 2. Il paziente è giovane e senza comorbidità, la combinazione pembrolizumab + chemioterapia è la migliore scelta terapeutica che si possa offrire al paziente.

- **Un mese dopo la diagnosi:** inizio della combinazione chemio-immunoterapia con pembrolizumab;
- **due mesi e mezzo dopo la diagnosi:** dopo 4 cicli di chemio-immuno, riscontro di beneficio clinico; la TAC rileva risposta parziale in tutte le sedi (lesioni polmonari e ai linfonodi mediastinici); prosegue con pembrolizumab di mantenimento;
- **sei mesi dopo la diagnosi:** PS 1, dispnea, TAC che documenta ripresa di malattia (polmone, linfonodi, rene, fegato, osso).

**Snodo decisionale:**

- 1) Docetaxel
- 2) Cisplatino + gemcitabina
- 3) Studio clinico



I partecipanti scelgono correttamente l'opzione n° 2.  
 Il paziente, quindi, inizia il trattamento con cisplatino in associazione a gemcitabina.

- **Nove mesi dopo la diagnosi:** dopo 4 cicli di chemioterapia di seconda linea, PS 2, *fatigue*, peggioramento della dispnea, TAC che documenta ulteriore progressione in sede epatica e ossea; ricaratterizzazione della malattia con biopsia epatica: conferma di NSCLC squamoso BRCA 2 mutato;
- **dieci mesi dopo la diagnosi:** inizio di olaparib (*off-label*) con a seguire *exitus*.



## Discussione

Questo caso clinico formativo dimostra che l'istologia squamocellulare è un *setting* particolarmente complesso che, per giunta, non dispone di molte scelte terapeutiche. La strategia della tripletta all'esordio della neoplasia dà al paziente la migliore opportunità di trattamento. I dati sulla PFS2 dello studio KEYNOTE-407 (nonostante il *cross-over* di circa il 50% dei pazienti) indicano chiaramente come i trattamenti immunoterapici d'induzione e di mantenimento impattino positivamente sulle performance delle linee successive. Infatti il paziente ha potuto essere sottoposto a chemioterapia di seconda. La possibilità di continuare l'immunoterapia di mantenimento è un vantaggio che nel passato non si aveva a disposizione.

È importante, al di là delle raccomandazioni delle LG, effettuare una caratterizzazione molecolare del tumore per capire se il paziente presenta mutazioni target. L'individuazione di nuovi *biomarker* che permettano una selezione più accurata del paziente da candidare a terapie specifiche, oltre il PD-L1 che ha diverse limitazioni, sarebbe fondamentale soprattutto in questo *setting*.

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

**Stamatia Ziampiri**

- Donna di 65 anni, fumatrice attiva, dispnea modesta, tosse persistente, dimagrimento, PS ECOG 0/1, ipertensione in trattamento, gozzo nodulare in eutiroidismo, anemia G2;
- **tempo 0 nel 2019:** TAC che evidenzia una formazione al lobo inferiore sinistro con metastasi epatiche centimetriche; biopsia epatica: adenocarcinoma *non-oncogene addicted* PD-L1 <1%.

**Snodo decisionale:**

- 1) Cisplatino / pemetrexed
- 2) Carboplatino / pemetrexed / pembrolizumab
- 3) Cisplatino / pemetrexed / pembrolizumab
- 4) Monochemioterapia
- 5) Ipilimumab / nivolumab / carboplatino o cisplatino / pemetrexed

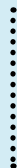
⋮

I partecipanti scelgono correttamente l'opzione n° 3. La paziente ha un PS 0/1 dovuto a malattia, è giovane e non ha importanti comorbilità; inizia cisplatino / pemetrexed / pembrolizumab (*flat dose*).

- **Dopo 4 mesi dalla diagnosi:** dopo 4 cicli di combinazione, la TAC documenta una risposta completa in tutte le sedi; inizia lo schema della chemio-immuno di mantenimento;
- **dopo sette mesi dalla diagnosi:** comparsa di colite G2 e riduzione della *clearance* della creatinina; sospensione di terapia di mantenimento e ulteriori accertamenti; avvio di prednisone 1 mg/kg per qualche giorno;
- **dopo otto mesi dalla diagnosi:** miglioramento del quadro clinico e ripresa di pembrolizumab, ma non di pemetrexed (per insufficienza renale), prosegue cortisonici a basse dosi;
- **dopo dieci mesi dalla diagnosi:** oligoprogressione epatica.

**Snodo decisionale:**

- 1) Prosecuzione di pembrolizumab e terapia locale su metastasi
- 2) Passare a seconda linea di trattamento



Visto l'ottimo risultato dello schema di combinazione i partecipanti scelgono correttamente l'opzione n° 1. La paziente continua con pembrolizumab e riceve una termoablazione sulla lesione epatica.

- **Tredici mesi dopo la diagnosi:** ottima risposta alla termoablazione, continua pembrolizumab.

## Discussione

Il caso clinico formativo presenta una paziente con NSCLC non squamoso PD-L1 negativo trattata con la tripletta chemio-immunoterapica con pembrolizumab. Il trattamento consente un beneficio duraturo in termini di risposta che si traduce poi in guadagno in sopravvivenza, come già dimostrato dai dati dello studio KEYNOTE-189. Anche una recente analisi combinata dei dati dei pazienti con espressione di PD-L1 negativa provenienti dagli studi KEYNOTE-021, 189 e 407 ha confermato che pembrolizumab + chemioterapia migliora la risposta e la sopravvivenza in questo *setting*, mantenendo un profilo di sicurezza gestibile.<sup>22</sup>

Il PS all'esordio era influenzato dalla patologia. In casi come questo, di PS 1 o anche 2, è importante valutare attentamente se la condizione è determinata dalla patologia o dalle comorbidità. Se il PS è correlato alla neoplasia è necessario procedere con tutti gli interventi possibili che possano migliorare le condizioni del paziente, inclusa la somministrazione del trattamento più efficace e *standard*, che in questo *setting* è pembrolizumab + chemioterapia. Viene fatto notare che, se il paziente è candidabile ad una doppietta con platino, può assolutamente assumere la tripletta della combinazione chemio-immuno, a meno di specifiche controindicazioni all'immunoterapia.

Questa paziente del caso simulato nel corso del trattamento di combinazione sviluppa una colite G2 considerata immunorelata: è stata quindi prevista la sospensione di pembrolizumab e la somministrazione di corticosteroidi ad alte dosi con successiva risoluzione dell'evento e prosecuzione del corticosteroide a basse dosi. L'immunoterapia ha, in questo modo, potuto essere ripresa in quanto non c'è una controindicazione specifica in questo senso. La paziente sviluppa anche sofferenza renale, evento piuttosto frequente con la tripletta: è fondamentale in questi casi distinguere se ciò sia dovuto all'immunoterapia oppure alla chemioterapia. Solitamente le tempistiche dell'evento sono diverse, con la nefrite immunorelata che si manifesta tardivamente

nel corso del trattamento immuniterapico, mediamente intorno alla trentesima settimana. Gli accertamenti che sono stati previsti nel caso clinico hanno permesso di associare con alta probabilità l'evento di necrosi tubulare renale a chemioterapia (nessuna presenza di proteinuria, né di ematuria, la frazione di escrezione del sodio era al di sotto dell'1%). La chemioterapia con pemetrexed è stata quindi interrotta.

La possibilità di utilizzare un mantenimento con due farmaci (pembrolizumab e pemetrexed) è un'opportunità interessante sia per l'efficacia del trattamento (potenziamento sinergico che si mantiene) sia per la flessibilità dello schema che consente di sospendere l'uno o l'altro trattamento nel caso di eventi avversi. Anche il mantenimento con solo pembrolizumab ha evidenziato di consentire un buon controllo della malattia.

La sospensione dopo 35 cicli di pembrolizumab, prevista dallo studio KEYNOTE-189, ma che in pratica clinica è possibile evitare, deve essere valutata in base alla risposta all'immunoterapico e alla sua entità. Se si ritiene che il paziente possa trarre beneficio in termini di sopravvivenza da un proseguimento con pembrolizumab, si può continuare con uno schema, per esempio, dilazionato.

I partecipanti concordano che il fattore di scelta per la terapia non dovrebbe essere il PD-L1, ma il PS, le condizioni generali, l'età e la valutazione del rischio della tossicità della combinazione rispetto al singolo paziente considerando anche le comorbilità. Anzi, si sottolinea che avrebbe molto senso, da un punto di vista di vantaggio clinico, poter somministrare la combinazione chemio-immuno (nello schema previsto dallo studio KEYNOTE-189 o in quello del KEYNOTE-407) anche a pazienti con espressione di PD-L1  $\geq 50\%$ . È infatti noto che fra i pazienti forti espressori ci sia una quota che non beneficia della mono-immunoterapia. Purtroppo in Italia pembrolizumab è rimborsabile in associazione con la chemioterapia solo nei pazienti con espressione di PD-L1  $< 50\%$  e ciò ne limita molto l'utilizzo.

## 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.

### 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. Tra i parametri, quello che impatta maggiormente nella scelta terapeutica per la chemio-immunoterapia è il PS.

### 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:** I votanti hanno distribuito le scelte equamente fra le 4 opzioni. È stata scelta anche l'opzione a, cosa che denota molta prudenza soprattutto in alcuni pazienti più fragili.

### 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 votanti ha scelto l'opzione b. A seguire è stata scelta l'opzione e. Dalla discussione emerge che è necessario però valutare attentamente il PS per capire se sia correlato alla malattia di base oppure a comorbidità. Nel primo caso candidare il paziente alla combinazione è consigliabile.

### 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 votanti ha scelto l'opzione a. Il mantenimento è considerato di particolare valore nei pazienti con carcinoma squamocellulare che hanno prognosi generalmente infausta e sono privi di alternative terapeutiche. Particolarmente in questo *setting* viene rilevato che, se il paziente è candidato ad una doppietta di chemioterapia, è senz'altro possibile somministrare la tripletta della combinazione.

## CONCLUSIONI

La riflessione sulle alternative terapeutiche nei pazienti con NSCLC *non-oncogene addicted* è particolarmente utile in quanto, per questa categoria di pazienti, si sono recentemente aperte nuove prospettive di miglioramento della sopravvivenza legate ai risultati di recenti studi clinici effettuati sia nell'istologia non squamosa che in quella squamosa. In particolare in quest'ultimo *setting*, tradizionalmente meno rappresentato nei *trial* clinici, più complesso e con minori alternative terapeutiche, recentemente si è resa disponibile la combinazione chemio-immunoterapia con pembrolizumab. Ciò ha determinato una svolta importante che apporta *benefit* in sopravvivenza per questi soggetti che purtroppo di solito hanno prognosi infausta.

Gli studi clinici che hanno valutato la combinazione hanno inoltre dimostrato che la strategia chemioterapia + pembrolizumab è efficace indipendentemente dall'espressione di PD-L1, che attualmente è ritenuto un *biomarker* poco affidabile per la predizione della risposta al trattamento immunoterapico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reck M et al. N Engl J Med 2016;375:1823-1833
2. Brahmer JR et al. Ann Oncol 2020;31(4):S1142-S1215
3. Gandhi L et al. N Engl J Med 2018;378:2078-2092
4. Gray JE et al. Abstract FP13.02 2020 World Conference on Lung Cancer Singapore. 27-31/1/2021
5. Cappuzzo F ESMO 2018. Abstract 2887
6. West H et al. Lancet 2019;20(7):P924-P937
7. Socinski M et al. N Engl J Med 2018;378:2288-2301
8. Ramalingam SS et al. J Clin Oncol 2020;38(15\_suppl):9500
9. Reck M et al. J Clin Oncol 2020;38(15\_suppl):9501
10. Frederickson AM et al. Immunotherapy 2019;11(5):407-428
11. Dafni U et al. Lung Cancer 2019;134:127-140
12. Liu L et al. Published online: April 08, 2021 Journal of Thoracic Oncology April 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.03.016>
13. Borghaei H et al. J Clin Oncol 2021;39(7):723-733
14. Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018;379(21):2040-2051
15. Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020;15(10):1657-1669
16. Mazieres J et al. J Clin Oncol 2020;38(3):271-280
17. Jotte R et al. J Thorac Oncol 2020;15(8):1351-1360
18. Chen RL et al. Immunotherapy 2019;11(17):1481-1490
19. Landre T et al. J Cancer Res Clin Oncol 2020;146(2):441-448
20. Faivre-Finn C et al. J Thorac Oncol 2021;16(5):860-867
21. Forde PM et al. Presented at: AACR Annual Meeting; April 10-15, 2021; Virtual. Abstract CT003
22. Borghaei H et al. J Thorac Oncol 2019;14(10S):S350
- 23.

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