

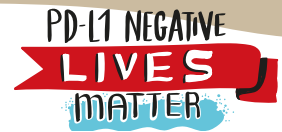
PD-L1 NEGATIVE

LIVES

MATTER

Report del Webinar Live,
26 aprile 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
<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. Hector Soto Parra

Direttore Unità Operativa Complessa Oncologia Medica, A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

FACULTY

Dott. Marco Aiello Dirigente

Medico di 1° livello, A.O.U. Policlinico San Marco, Catania

Dott. Vito Barbieri

Direttore U.O. Oncologia Medica, A.O. Pugliese-Ciaccio, Catanzaro

Dott.ssa Francesca Spinnato

Dirigente Medico di Oncologia, A.O. "Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello", Palermo

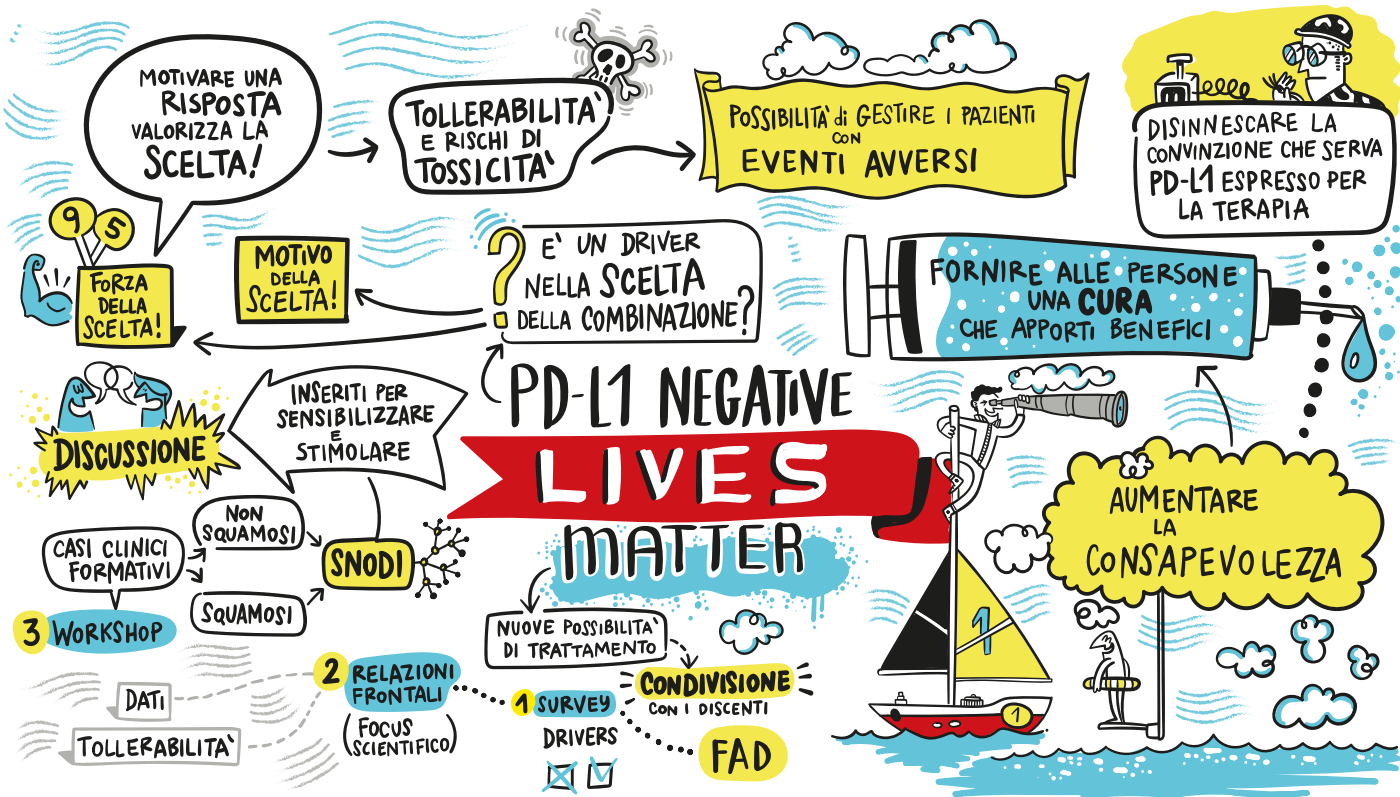
Dott. Francesco Verderame

Direttore U.O. Oncologia Medica, A.O. "Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello", Palermo



GUARDA IL VIDEO >

PD-L1 NEGATIVE
**LIVES
MATTER**



INDICE

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>Vito Barbieri</i>	8
Nuove opportunità nel tumore al polmone squamocellulare <i>Marco Aiello</i>	14
Workshop	
“La gestione della terapia di combinazione nel trattamento di prima linea del paziente con NSCLC non positivo per EGFR o ALK”	23
Caso formativo 1: paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo <i>Marco Aiello</i>	23
Snodo decisionale	23
Caso formativo 2: paziente con istologia non squamosa, PD-L1 negativo <i>Francesca Spinnato</i>	27
Snodo decisionale	27
Survey	30
Conclusioni	33
Bibliografia	34

INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELL'INCONTRO

I pazienti con espressione di PD-L1 negativa rappresentano un'ampia percentuale di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non- oncogene addicted. In passato questa popolazione era considerata meno responsiva ai trattamenti immunoterapici, ma recentemente è emerso che nei pazienti con bassa espressione di PD-L1 la combinazione di chemio-immunoterapia di prima linea ha mostrato chiari vantaggi rispetto alla sola chemioterapia nello stadio avanzato a istologia sia squamosa che non squamosa. Nel corso degli anni sono emersi sempre più spesso i limiti correlati al valore predittivo di PD-L1 e la ricerca sta indagando per identificare nuovi biomarker più affidabili.

In questo scenario in costante evoluzione l'incontro vuole favorire l'aggiornamento, l'approfondimento e il confronto tra 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

Vito Barbieri

L'esordio
 dell'immunoterapia
 nel NSCLC avanzato
 di prima linea: il trial
 KEYNOTE-024

La scoperta che il PD-1 fosse un *target* terapeutico nel trattamento dei tumori e la conseguente introduzione dell'immunoterapia come trattamento antineoplastico hanno rivoluzionato lo scenario dell'oncologia, in particolare quello del carcinoma polmonare. Importanti evidenze che sono state in grado di determinare una modifica della pratica clinica dimostrando l'efficacia dell'immunoterapia nel NSCLC con PD-L1 $\geq 50\%$ provengono dal *trial* KEYNOTE-024. Lo studio ha infatti evidenziato come in prima linea pembrolizumab sia più efficace della chemioterapia nel *setting* avanzato¹. Anche nell'ultimo *follow-up*, presentato all'ESMO 2020, pembrolizumab migliora la sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia e, nonostante l'alto tasso di *crossover*, l'OS a 5 anni risulta circa raddoppiata nei pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab rispetto a quelli del braccio di controllo (31,9% vs 16,3%) (Fig. 1).²

La combinazione
 chemio-immunoterapia

Sulla base di questi ottimi risultati si è voluto verificare se l'aggiunta di chemioterapia all'immunoterapia potesse produrre un effetto di potenziamento. Alcune evidenze hanno dimostrato infatti come la chemioterapia sia in grado di aumentare l'attività delle cellule T effettrici, di eliminare le cellule immunosoppressive e di migliorare la presentazione degli antigeni tumorali. Esistono diversi tipi di tumori, alcuni cosiddetti *inflamed*, altri *immune-desert*, altri ancora *immune-excluded* e la chemioterapia può migliorare la sensibilità all'immunoterapia nelle istologie più complesse.

KEYNOTE-024
Overall Survival

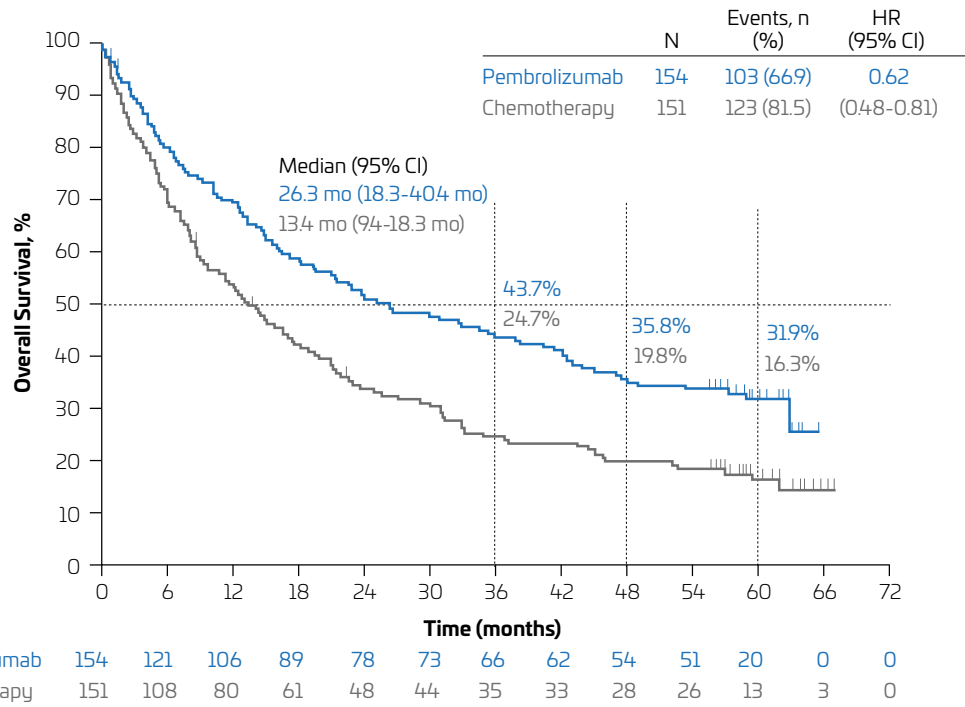


Figura 1 - Brahmer JR et al. Ann Oncol 2020

Il primo studio che ha valutato la combinazione chemio-immuno in prima linea nell'adenocarcinoma è stato l'IMpower150, un complesso *trial* randomizzato, di fase III, 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 sopravvivenza libera da progressione (PFS) che di OS, a favore del braccio ABCP rispetto a BCP, con una riduzione del rischio di progressione del 38% e del rischio di morte del 22%.³

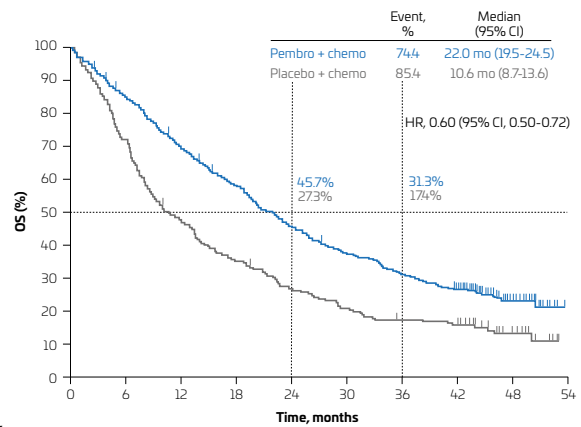
Il *trial* KEYNOTE-189

Lo studio che però ha determinato la modifica della pratica clinica in prima linea è il KEYNOTE-189, un *trial* 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) e un andamento della curva che prefigura di poter mantenere risultati molto positivi anche per *follow-up* successivi (Fig. 2).^{4,5}

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 PD-L1 negativi, un vantaggio in OS maggiore, con un HR della curva di sopravvivenza di 0,52.⁵

Per ciò che riguarda la chemioterapia di combinazione, i pazienti sottoposti a cisplatino hanno mostrato una sopravvivenza maggiore rispetto a quelli trattati con carboplatino.⁶

Chemo + Immunotherapy in first line advanced NSCLC - KEYNOTE-189



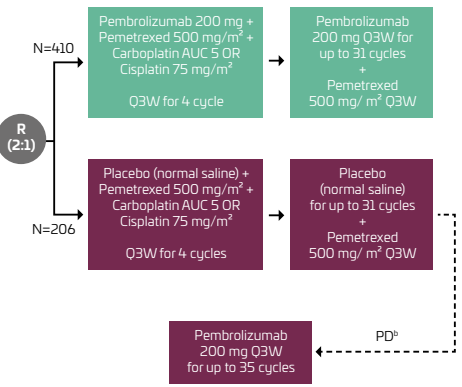
No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembro + chemo	410	347	283	234	184	149	125	99	28	0
Placebo + chemo	206	149	98	72	55	42	34	29	10	0

Data cutoff: August 28, 2020.

KEYNOTE-189 Study Design (NCT02578680)

- 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 < 1% VS ≥ 1%)
 - Platinum (cisplatin vs carboplatin)
 - Smoking history (never vs former/current)



*Percentage of tumor cells with membranous PD-L1 staining assessed using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay.
 †Patients could crossover during the induction or maintenance phases. To be eligible for crossover, PD must have been verified by blinded, independent central radiologic review and all safety criteria had to be met.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer

L. Gandhi, D. Rodriguez-Abreu, S. Gadgeel, E. Esteban, E. Felip, F. De Angelis, M. Domine, P. Clingan, M.J. Hochmair, S.F. Powell, S.Y.-S. Cheng, H.G. Bischoff, N. Peled, F. Grossi, R.R. Jennes, M. Reck, R. Hui, E.B. Garon, M. Boyer, B. Rubio-Viqueira, S. Novello, T. Kurata, J.E. Gray, J. Vida, Z. Wei, J.-Yang, H. Ralloopoulos, M.C. Pietanza, and M.C. Garassino, for the KEYNOTE-189 Investigators*

Figura 2 - Gandhi L et al. N Engl J Med 2018

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

Lo studio CheckMate 227 ha invece indagato la possibilità di somministrare combinazioni differenti. Il *trial* randomizzato a tre bracci ha arruolato pazienti non pretrattati 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 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, soprattutto nel gruppo con PD-L1 <1%.⁷

Nel *trial* CheckMate 9LA è stata indagata l'efficacia di una combinazione che prevedeva una riduzione del numero di cicli di chemioterapia. Lo studio, randomizzato e in aperto, ha arruolato pazienti in stadio IV stratificati per istologia (squamosa e non squamosa) ed espressione di PD-L1 (≥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. L'*endpoint* primario era l'OS e i dati, presentati all'ASCO del 2020, hanno dimostrato la superiorità dello schema sperimentale, chemioterapia + nivolumab + ipilimumab, rispetto al controllo, con una riduzione del rischio di morte del 34%.⁸ 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 ottenuto un vantaggio maggiore degli altri.⁸

**Il valore di PD-L1
 nell'attuale contesto
 terapeutico**

Il PD-L1 può essere ancora considerato un marcatore predittivo di risposta all'immunoterapia? In realtà le evidenze hanno dimostrato che anche i pazienti con PD-L1 negativo ottengono benefici clinici con il trattamento immunoterapico. Il *biomarker* quindi sembrerebbe presentare alcuni limiti. Gli approcci utilizzati per individuare l'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali

sono stati, nel corso degli anni, molteplici e differenti; il diverso metodo utilizzato, problemi legati al campionamento (tempo o sede di prelievo) o, ancora, una sensibilità incompleta al *biomarker* possono essere stati la causa di questo fenomeno. Comunque l'efficacia dell'immunoterapia nei pazienti con PD-L1 negativo è stata osservata in moltissimi studi; anche recentemente un'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 nel NSCLC avanzato, mantenendo un profilo di sicurezza gestibile.⁹

Una recente indagine di *immune-profiling* e di cellule tumorali circolanti ha evidenziato che, oltre all'espressione di PD-L1 e al *Tumor Mutational Burden* (TMB), il livello delle cellule T CD8 periferiche sembra avere un ruolo rilevante nella risposta al trattamento immunoterapico: se in qualche distretto corporeo esiste un infiltrato linfocitario importante, le CD8 in periferia sono più basse e questo sembra essere un dato predittivo di maggiore risposta all'immunoterapia. Altra evidenza interessante, emersa sempre da questo studio, è il ruolo del livello di DNA tumorale circolante: se dopo 4 settimane di trattamento c'è una riduzione >50%, ci si può aspettare una risposta; al contrario, se ciò non si verifica, probabilmente il paziente progredirà. Nel complesso, questi risultati dimostrano che il DNA tumorale circolante, integrato con il profilo delle cellule immunitarie circolanti, può fornire una previsione accurata, non invasiva e precoce degli *outcome* per i pazienti NSCLC che ricevono immunoterapia. Tutto ciò apre nuovi scenari relativi ai fattori predittivi di risposta al trattamento immunoterapico, indipendenti dal livello di PD-L1.¹⁰

Concludendo....

Il PD-L1 è l'unico biomarcatore disponibile nel NSCLC *non-oncogene addicted* anche se, ad oggi, presenta molte limitazioni. Dalle evidenze emerge che l'efficacia della combinazione di chemio-immunoterapia non è legata all'espressione di PD-L1 e i pazienti con PD-L1 negativo non devono essere esclusi dal trattamento di combinazione di prima linea.

NUOVE OPPORTUNITÀ NEL TUMORE AL POLMONE SQUAMOCELLULARE

Marco Aiello

La terapia SOC nello squamocellulare

Attualmente la tripletta di chemio-immunoterapia carboplatino + paclitaxel + pembrolizumab è il nuovo *standard* di trattamento nel carcinoma squamocellulare avanzato in prima linea. Le evidenze di ciò derivano dai risultati dello studio KEYNOTE 407, che aveva dimostrato, con dati già pubblicati nel 2018, come l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia migliorasse la sopravvivenza in questo *setting*.¹¹ I risultati sono stati confermati dopo un *follow-up* mediano più prolungato (14,3 mesi) e l'aggiornamento è stato pubblicato nel 2020.¹²

Un po' di storia...

Ma qual era lo *standard* di trattamento nel carcinoma squamoso avanzato prima dei risultati del *trial* KEYNOTE-407?

Nel recente passato il regime più usato in Europa era cisplatino + gemcitabina, mentre negli Stati Uniti (US) era carboplatino + taxolo. Se andiamo ancora più indietro nel tempo, negli anni 2000, tutti i pazienti con NSCLC in stadio avanzato venivano trattati con doppiette contenenti platino e con un eventuale chemioterapico di terza generazione (ad es. gemcitabina, paclitaxel, docetaxel). Con queste terapie si era raggiunto un *plateau* di *outcome* oltre il quale non si riusciva a progredire (20-30% di risposte obiettive, 8-9 mesi di OS mediana e 3-4 mesi di PFS mediana) e questi trattamenti erano accompagnati da una percentuale elevata di tossicità, soprattutto midollare, renale, gastroenterica e neurologica. Nel 2008 uno studio di non-inferiorità coordinato dal Prof. Scagliotti ha confrontato cisplatino + gemcitabina, regime *standard* per il trattamento di prima linea del NSCLC avanzato in quegli anni, con la combinazione cisplatino + pemetrexed che aveva precedentemente mostrato attività in questo *setting*. Il *trial* non ha rilevato differenze

tra i due bracci di trattamento, ma sottoanalisi hanno dimostrato una superiorità di cisplatino + pemetrexed nell'istologia non squamosa, mentre cisplatino + gemcitabina si è dimostrato più efficace nel carcinoma squamocellulare.¹³

**Il trial KEYNOTE-407
 Il disegno dello studio**

L'avvento dell'immunoterapia ha rivoluzionato il panorama terapeutico oncologico, in particolare nel NSCLC e il trial KEYNOTE-407, disegnato negli US, ha voluto indagare se, nel carcinoma squamocellulare avanzato, l'aggiunta di pembrolizumab alla prima linea di chemioterapia migliorasse i risultati in termini di OS e PFS (*endpoint* co-primari). Lo studio di fase III, randomizzato e controllato prevedeva il trattamento con pembrolizumab e chemioterapia a base di carboplatino (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m²) oppure nab-paclitaxel (100 mg/m² 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 $< 1\%$). Per la valutazione della risposta sono stati utilizzati i criteri RECIST 1.1 quando effettuata centralmente da un comitato di revisione indipendente, mentre gli investigatori, durante il trattamento, potevano utilizzare i criteri irRECIST: nel caso quindi di sospetta progressione, ma con il paziente che presentava un vantaggio clinico, l'immunoterapia veniva mantenuta e doveva essere effettuata una rivalutazione entro le 4 settimane. Dopo 35 cicli di immunoterapia il trattamento veniva interrotto; alla successiva progressione era possibile riassumere pembrolizumab. Nel caso di tossicità era necessario attribuire l'evento avverso al trattamento specifico: se dovuto all'immunoterapico, pembrolizumab doveva essere sospeso fino a risoluzione dell'evento stesso o definitivamente nel caso di evento grave; se dovuto a chemioterapia, la dose del citotossico doveva essere ridotta. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono risultate ben bilanciate tra i due gruppi di trattamento e ben rispettavano le caratteristiche di un tipico paziente con istologia squamosa. Sono stati inseriti pazienti con metastasi cerebrali stabilizzati e anche con istotipo adenosquamoso. Un terzo dei pazienti era PD-L1 negativo.

Il trial KEYNOTE-407
 L'efficacia

Il *trial* ha avuto uno *screening failure* piuttosto basso e ciò significa che nella pratica clinica esiste una maggiore probabilità di trattare questo tipo di pazienti con la tripletta. 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). Il beneficio in OS è stato indipendente dal livello di espressione di PD-L1. 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).¹¹ 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. 3).¹²

Il beneficio della tripletta poteva essere maggiore se non ci fosse stato *crossover* (effettuato in circa il 50% dei pazienti): infatti la curva di OS aggiustata ha un HR di 0,59. Dato molto interessante e positivo riguarda la PFS2 (progressione alla successiva linea di trattamento) che evidenzia come il vantaggio ottenuto con l'aggiunta di pembrolizumab si mantenga nel tempo anche dopo un successivo trattamento antineoplastico, con una mediana di tempo alla progressione di 13,8 mesi verso 9,1 mesi (Fig. 4).¹²

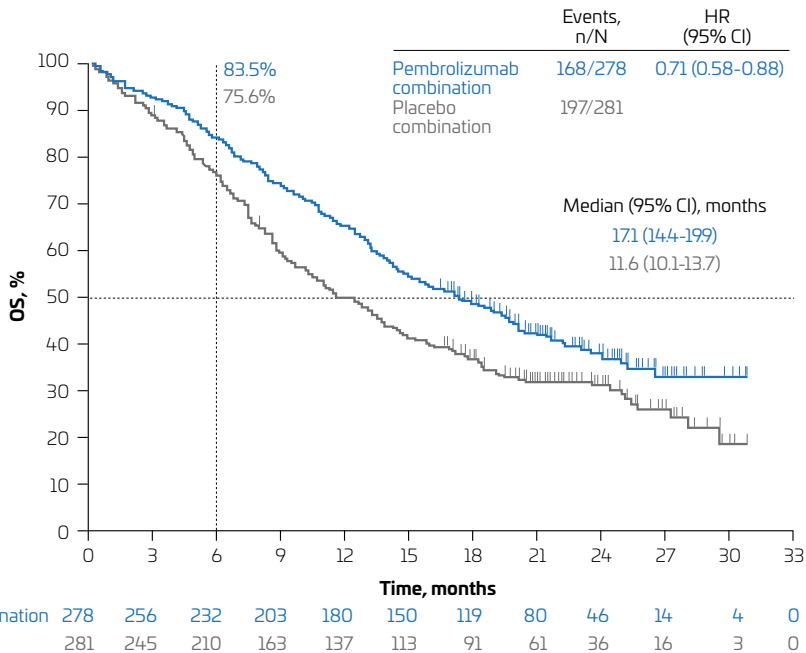
Analisi esplorative hanno evidenziato che il beneficio della tripletta è indipendente dal livello di PD-L1 in tutti gli *endpoint* considerati inclusa la PFS2, anche considerando i tre sottogruppi di espressione (PD-L1 ≥50%, PD-L1 <1% e da 1 a 49%).¹²

Il trial KEYNOTE-407
 La tollerabilità

Gli eventi avversi del braccio sperimentale di qualunque grado, ma anche di grado 3-5, sono risultati sovrapponibili a quelli riscontrati nel braccio di controllo e paragonabili a quella emersi nel *trial* KEYNOTE-189 (Figg. 5 e 6).¹¹ Il regime con taxolo sembra essere meglio tollerato e permette di ottenere una maggiore *dose-intensity* e una migliore compliance rispetto a nab-paclitaxel. Il vantaggio in sopravvivenza associato ai due chemioterapici è comunque simile. L'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia ha mantenuto o migliorato la qualità di vita rispetto al basale e in particolare rispetto alla sola chemioterapia alle settimane 9 e 18.¹⁴

Kaplan-Meier Estimates of OS in the Total Population (ITT) KEYNOTE-407

Median follow-up: 14.3 mos (0.1-31.3)



49.1% pts in the placebo arm received subsequent anti-PD-[L]1 therapy on study/outside of crossover

Figura 3 - Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020

Kaplan-Meier Estimates of PFS2 in the Total Population (ITT) KEYNOTE-407

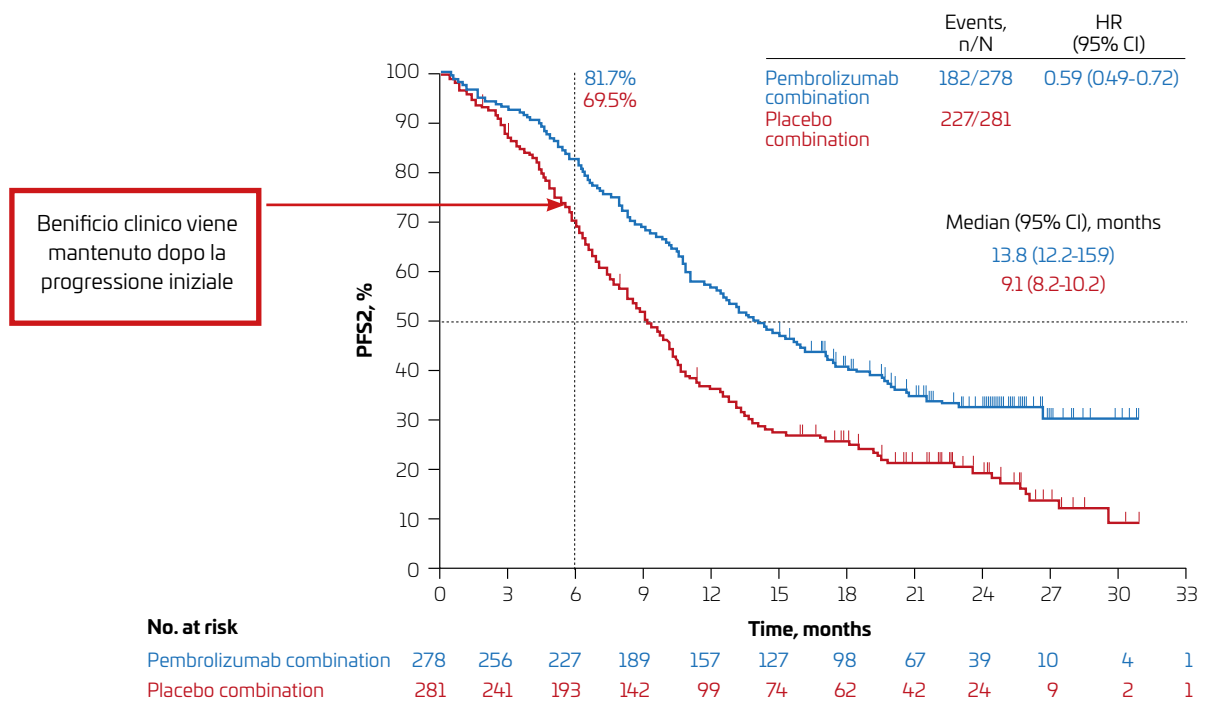


Figura 4 - Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020

KN-407: All-cause AEs With Frequency $\geq 20\%$

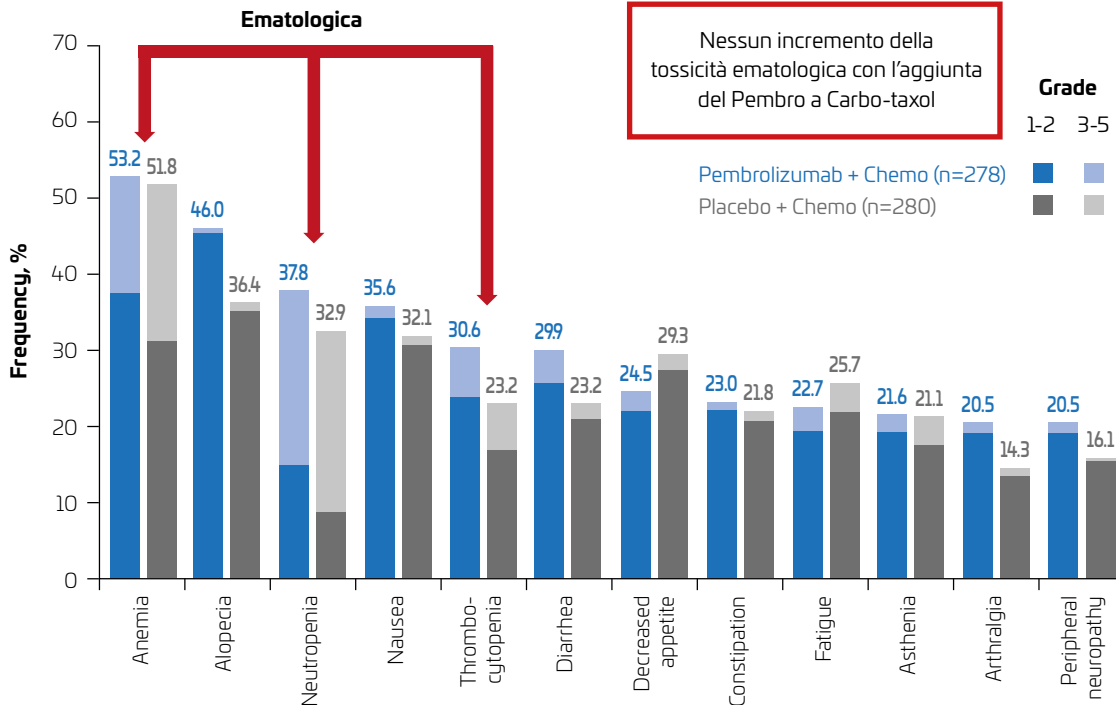


Figura 5 - Elaborazione grafica da Tabella 2 in Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018

KN-407: imAEs and Infusion Reactions

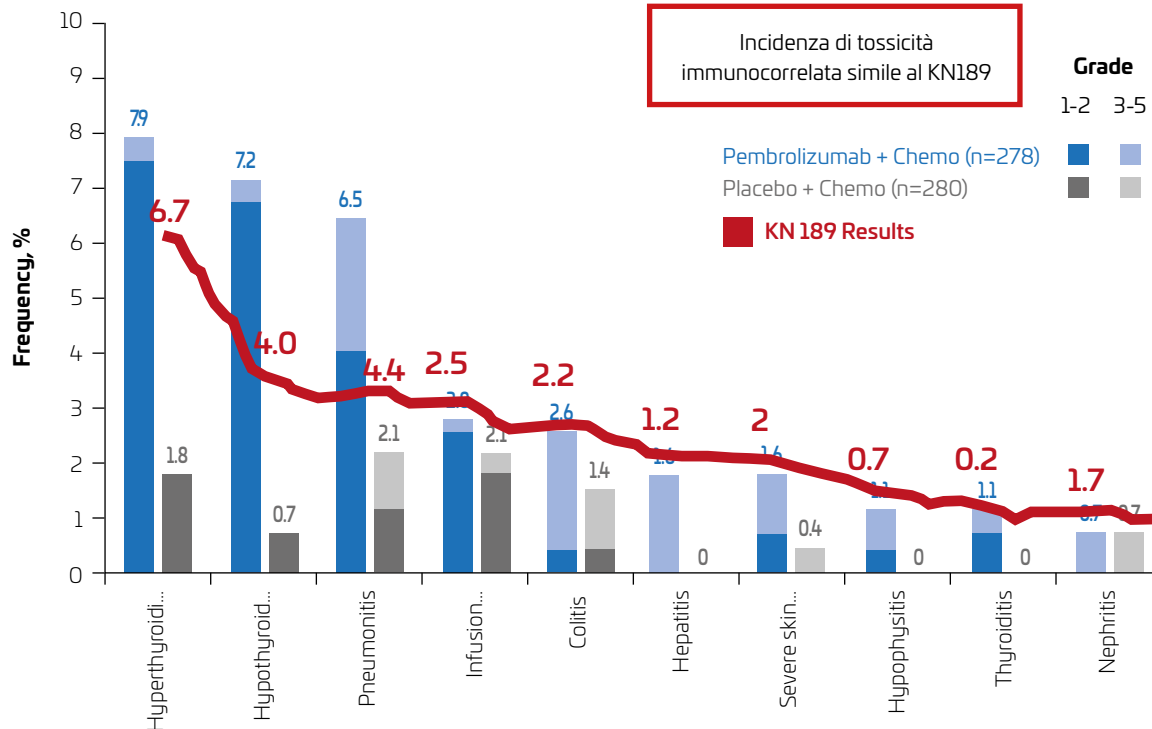


Figura 6 - Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018

Per concludere...

I risultati del *trial* KEYNOTE-407 dimostrano come la combinazione di pembrolizumab e chemioterapia in pazienti affetti da NSCLC avanzato ad istologia squamosa non pretrattati consenta un duraturo beneficio clinico legato ad un miglioramento significativo di OS, PFS, PFS2, tassi di risposta globale (ORR) e durata della risposta rispetto alla doppietta di platino. I risultati sono consistenti a prescindere dal livello di PD-L1, con beneficio anche in pazienti con PD-L1 <1%. Inoltre è emerso che pembrolizumab in combinazione a carboplatino e paclitaxel/nab-paclitaxel presenta un profilo di *safety* maneggevole. Quindi, questa combinazione di pembrolizumab+chemioterapia è il nuovo *standard of care* nel trattamento di prima linea in pazienti affetti da NSCLC avanzato ad istologia squamosa, a prescindere dal livello di espressione del PD-L1.

Discussione

L'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia nel NSCLC *non-oncogene addicted* si è dimostrata una strategia vincente. I partecipanti condividono l'opinione che sia importante somministrare i migliori farmaci all'esordio della malattia e gli studi KEYNOTE-189 e 407 hanno chiaramente dimostrato questo principio teorico. Il vantaggio in PFS2, evidenziatosi in entrambi i *trial*, dimostra che il paziente che riceve la tripletta ha un beneficio tale da poter essere sottoposto ad un trattamento di seconda linea con successo. Il vantaggio della tripletta chemio-immuno è infatti significativamente maggiore della sola chemioterapia: gli HR delle curve sono per il KEYNOTE-189 di 0,49 e per il KEYNOTE-407 di 0,59.^{12,15}

Ciò può essere probabilmente spiegato con l'azione sinergica dei due trattamenti sul microambiente tumorale. Inoltre viene sottolineato che il trattamento di mantenimento con immunoterapia nell'istologia squamosa è di particolare valore, in quanto è la prima volta che ciò è possibile; proseguire con pembrolizumab dopo la chemioterapia ha probabilmente contribuito all'entità dell'ampio beneficio ottenuto nel KEYNOTE-407.

In Italia, pembrolizumab in combinazione con chemioterapia in prima linea è rimborsato solo per pazienti con NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 <50%; dalla discussione tenutasi durante il *meeting* emerge però la posizione condivisa che anche un paziente con espressione di PD-L1 \geq 50%, non pretrattato, con un carico di malattia particolarmente elevato, ma con un buon PS, potrebbe giovare della strategia di combinazione chemio-immuno.

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

Marco Aiello

- Uomo di 60 anni, fumatore da molti anni, con ipertensione in trattamento, pregressa exeresi di carcinoma basocellulare della cute, PS ECOG 0;
- **tempo 0 nel 2017:** tosse produttiva, dispnea da sforzo; indagini strumentali mostrano occlusione totale del bronco superiore di destra, coinvolgimento linfonodale e sospetta localizzazione di malattia ai piani muscolari della regione del dorso di sinistra; stadio IV; biopsia: carcinoma squamoso, PD-L1 < 1%

Snodo decisionale:

- 1) Cisplatino + gemcitabina
- 2) Carboplatino + taxolo
- 3) Doppietta di platino e successiva eventuale radioterapia sul T, mediastino e nodulo pleurico sx
- 4) Studio clinico di combinazione chemio-immunoterapia con pembrolizumab

I partecipanti scelgono tutti correttamente l'opzione n° 4.

- **Due mesi dopo la diagnosi:** avvio del trattamento di combinazione chemio-immuno;
- **sei mesi dopo la diagnosi:** TAC di rivalutazione che mostra risposta parziale (RP); inizio di terapia di mantenimento con pembrolizumab;
- **dieci mesi dopo la diagnosi:** dopo 6 cicli di immunoterapia, la TAC mostra mantenimento di RP;
- **un anno dopo la diagnosi:** dopo 9 cicli di pembrolizumab, la malattia riprende, ma il paziente sta bene, quindi prosegue la terapia in corso;
- **un anno e due mesi dalla diagnosi:** dopo 12 cicli di immunoterapia, si evidenzia alla TAC una progressione polmonare.

Snodo decisionale:

- 1) Passare a una chemioterapia di seconda linea
- 2) Proseguire l'immunoterapia e rivalutare a breve termine
- 3) Radioterapia sul T e N e proseguire immunoterapia
- 4) Radioterapia sul T e N e passare a chemioterapia di seconda linea



I partecipanti scelgono l'opzione n° 2 pensando a una pseudoprogressione, in quanto il paziente è in buone condizioni cliniche.

- **Un anno e quattro mesi dopo la diagnosi:** dopo 15 cicli di immunoterapia, la TAC conferma la progressione in sede polmonare e documenta la comparsa di metastasi cerebrali.

Snodo decisionale:

- 1) Passare a una chemioterapia di seconda linea
- 2) Proseguire l'immunoterapia *beyond progression*
- 3) Radioterapia sull'encefalo e proseguire immunoterapia
- 4) Radioterapia sull'encefalo e passare a chemioterapia di seconda linea



I partecipanti scelgono correttamente l'opzione n° 3.

- Avvio a radioterapia encefalica; prosegue pembrolizumab;
- **un anno e sei mesi dopo la diagnosi:** il paziente va in progressione conclamata; avvio a *rechallenge* con carbo-taxolo (PFS di 3 mesi); a seguire gemcitabina (PFS di un mese);
- **un anno e dieci mesi dopo la diagnosi:** exitus.

Discussione

Questo caso clinico formativo dimostra che la strategia della tripletta all'esordio della neoplasia fornisce la migliore opportunità di trattamento. Infatti il paziente ha una sopravvivenza di quasi due anni dalla diagnosi e ha potuto essere sottoposto a chemioterapia di seconda e, addirittura, di terza linea, cosa che gli ha consentito di avere un vantaggio in sopravvivenza. Viene rilevato che riuscire a somministrare carboplatino-taxolo in seconda linea non è così scontato. Anche la strategia di continuare l'immunoterapia dopo la progressione può aver dato i suoi risultati nell'economia generale del paziente. Quello che impatta realmente sull'OS nei pazienti con istologia squamosa è l'effetto additivo e sinergico del trattamento chemio-immunoterapico di induzione ed il mantenimento con immunoterapia. Inoltre si concorda sul fatto che, in presenza di una sospetta o accertata progressione con benefit clinico, bisognerebbe proseguire l'immunoterapia e valutare l'utilizzo dei criteri di risposta immunocorrelati, mentre in presenza di oligoprogressione è necessario valutare un trattamento locale (soprattutto per sedi delicate come encefalo, osso, etc.). I dati sulla PFS2 dello studio KEYNOTE-407 (nonostante il *cross-over*) indicano chiaramente come i trattamenti immunoterapici d'induzione e di mantenimento impattino positivamente sulle performance delle linee successive.

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

Francesca Spinnato

- Uomo di 62 anni, dispnea da sforzi lievi, tosse persistente, scarso appetito, dimagrimento, PS ECOG 1; pregressa ricostruzione della valvola mitralica con terapia in atto, ipertrofia prostatica benigna, ablazione per foci ectopici di tachicardia;
- **tempo 0 nel 2019:** TAC che evidenzia versamento pleurico destro, ispessimento della pleura costale e mediastinica destra, nodularità millimetriche nel segmento anteriore del lobo superiore destro e lobo superiore sinistro, coinvolgimento linfonodale destro; alla videotorascopia, diagnosi di adenocarcinoma polmonare non EGFR mutato, non ROS1 ALK traslocati, PD-L1 <1%;
- **dopo due mesi dalla diagnosi:** miglioramento clinico grazie alla riduzione del versamento da drenaggio, PS1 da malattia; avvio di chemio-immunoterapia con pembrolizumab;
- **dopo cinque mesi dalla diagnosi:** dopo 4 cicli di chemio-immuno, miglioramento clinico, PS0; TAC che mostra stabilità polmonare, ma millimetriche localizzazioni ossee osteoaddensanti asintomatiche.

Snodo decisionale:

- 1) Passare ad una chemioterapia di seconda linea
- 2) Proseguire con la terapia di mantenimento con pembro+pemetrexed e rivalutare a breve termine

I partecipanti scelgono correttamente l'opzione n° 2.

- **Dopo sei mesi dalla diagnosi:** prosegue con lo schema della chemio-immuno di mantenimento;
- **dopo un anno e due mesi dalla diagnosi:** dopo 12 cicli di pembrolizumab-pemetrexed, la TAC mostra una stabilizzazione di malattia (come anche le precedenti indagini dopo 4 e 8 cicli);
- **dopo un anno e quattro mesi dalla diagnosi:** comparsa di edemi declivi bilaterali, astenia, affaticabilità, dispepsia; Hb 9,3 g/dl; sospende pemetrexed e prosegue pembrolizumab;
- **dopo un anno e cinque mesi dalla diagnosi:** la TAC evidenzia versamento ascitico, versamento pleurico bilaterale, lesioni epatiche; progressione conclamata; emotrasfusione e paracentesi evacuativa.

Snodo decisionale:

- 1) Passare ad una chemioterapia di seconda linea
- 2) Inserimento in studio clinico sperimentale



I partecipanti scelgono l'opzione n° 2.

Discussione

Il caso clinico formativo presenta un paziente con NSCLC non squamoso trattato con la tripletta chemio-immunoterapica. Il trattamento consente un beneficio duraturo in termini di sopravvivenza in quanto il paziente resta in trattamento per circa 16 mesi dalla diagnosi con un profilo di rischio maneggevole. Il PS all'esordio era influenzato dalla patologia e il drenaggio del versamento pleurico aveva già migliorato le condizioni cliniche del soggetto. In casi come questo, di PS 1 o

anche 2, è importante valutare attentamente questo aspetto, procedere prima del trattamento con tutti gli interventi possibili in modo da migliorare le condizioni del paziente e poi somministrare il trattamento più efficace e *standard*, che in questo *setting* è pembrolizumab + chemioterapia. La scelta di sottodosare i farmaci è da evitare.

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 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 PFS2 nel KETNOTE-189 è praticamente raddoppiata con la tripletta (HR 0,49) e, se si considerano i pazienti PD-L1 negativi, vediamo che in questo *setting* il vantaggio della combinazione è addirittura maggiore (HR 0,46).¹⁵

Le lesioni ossee addensanti osservate in corso di trattamento (piccole e non modificate nel tempo) sono abbastanza frequenti con la combinazione e solitamente non vanno considerate come progressione.

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 comorbidità. In questo senso sarebbe interessante avere dei fattori predittivi di tossicità che al momento non sono disponibili. Da notare che, se il paziente è candidabile ad una doppietta con platino, può assolutamente assumere la tripletta, a meno di specifiche controindicazioni all'immunoterapia.

Survey

Quesito 1

In un paziente affetto da NSCLC ad istologia squamosa in trattamento con la tripletta chemio-immunoterapica (carboplatino+paclitaxel+pembrolizumab) seguita da mantenimento con pembrolizumab, alla prima evidenza di sospetta progressione di malattia come vi comportereste?

- a. Sospendo subito e passo ad una seconda linea
- b. Valuto la progressione secondo i criteri di risposta immuno-correlati e, se il paziente non rientra nei parametri di progressione e presenta un *clinical benefit*, proseguo l'immunoterapia e rivaluto a breve termine
- c. Valuto la progressione secondo i criteri di risposta immuno-correlati; se il pz non rientra nei parametri di progressione e presenta un *clinical benefit*, proseguo l'immunoterapia, tratto le sedi di progressione con tecniche locali e rivaluto a breve termine.

Risultati: I partecipanti al sondaggio si sono divisi fra la scelta b (56%) e la c (44%). Le due opzioni identificano un problema frequente nella pratica clinica quando si usa l'immunoterapia: la distinzione fra pseudoprogressione e oligoprogressione. In presenza di una possibile progressione in corso di immunoterapico si consiglia di attendere se il paziente presenta un vantaggio clinico, non sospendere la terapia e rivalutare a breve, a meno di chiari segni di oligoprogressione sintomatica.

Quesito 2

Nei pazienti con NSCLC non squamoso con PD-L1 negativo ponete indicazione più spesso per:

- a. Chemioterapia con platino e pemetrexed
- b. Chemioterapia con platino, pemetrexed e pembrolizumab
- c. Altri schemi di chemioterapia con altro immunoterapico
- d. Altri schemi di chemioterapia.

Risultati: La maggioranza dei partecipanti al sondaggio ha scelto l'opzione b. Infatti lo *standard* di trattamento nel NSCLC non squamoso è la tripletta con pembrolizumab. Se si identifica correttamente il paziente da avviare alla combinazione, l'eventuale tossicità dello schema è gestibile. L'esperienza clinica maturata ha permesso di somministrare la combinazione chemio-immuno anche a pazienti con problematiche particolari (ad es. metastasi cerebrali trattate con le giuste dosi di steroidi) in modo da poter offrire al maggior numero di pazienti il trattamento più efficace.

Quesito 3

Cosa ti influenza maggiormente nella scelta del trattamento di prima linea per NSCLC?

- a. Il valore PD-L1
- b. Le comorbidità
- c. Il PS
- d. Il carico di malattia
- e. L'età

Risultati: La maggioranza dei votanti ha scelto l'opzione c (44%), seguita dall'opzione b (22%) e quindi dalle altre risposte a pari merito (11%). Il PS è il parametro più importante nella scelta del trattamento di prima linea; esso non è statico ma, se dovuto alla malattia oncologica, può essere migliorato dal trattamento, anche sostanzialmente. Il carico della malattia spesso si correla con un PS scaduto: questi pazienti sono da valutare attentamente in modo da somministrare loro la terapia più efficace. Le comorbidità sono da attenzionare in modo particolare: a volte ci sono malattie croniche veramente importanti che limitano le scelte terapeutiche. Per ciò che riguarda l'età, essa può essere, in alcuni casi, un problema, ma nei *trial* con la combinazione chemio-immuno la categoria di pazienti con età >65 anni traeva comunque beneficio dalla tripletta con pembrolizumab: in questi frangenti è necessario riflettere sull'effetto del trattamento rispetto alle eventuali comorbidità. Il PD-L1 non è un parametro determinante nella scelta del trattamento, a parte nel caso di pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$ candidati a mono-immunoterapia di prima linea.

CONCLUSIONI

I pazienti con espressione di PD-L1 negativa e NSCLC avanzato *non-oncogene addicted* devono essere trattati in prima linea con la migliore opzione terapeutica al momento disponibile, quindi con la combinazione chemio-pembrolizumab che è lo *standard of care* sia nell'istologia squamosa che non squamosa. Gli studi clinici che hanno valutato la strategia di combinazione hanno inoltre dimostrato che la combinazione chemioterapia e 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. Molto più importanti, nella scelta terapeutica, sono le comorbidità e il PS del paziente, facendo particolare attenzione a valutare correttamente quest'ultimo parametro (cercando di distinguere se dovuto a comorbidità o alla patologia oncologica) in modo da fornire al paziente il massimo beneficio dalle terapie a disposizione.

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. Socinski M et al. N Engl J Med 2018;378:2288-2301
4. Gandhi L et al. N Engl J Med 2018;378:2078-2092
5. Gray JE et al. Abstract FP13.02 2020 World Conference on Lung Cancer Singapore. 27-31/1/2021
6. Rodriguez-Abreu D et al. Annals of Oncology 2018;29(8):viii493-viii547
7. Ramalingam SS et al. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):9500
8. Reck M et al. J Clin Oncol 2020;38(15):9501
9. Borghaei H et al. J Thorac Oncol 2019;14:S350
10. Nabet BY et al. Cell 2020;183(2):363-376
11. Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018;379(21):2040-2051
12. Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020;15(10):1657-1666
13. Scagliotti GV et al. J Clin Oncol. 2008 Jul 20;26(21):3543-3551
14. Mazieres J et al. J Clin Oncol 2020;38(3):271-280
15. Gadgeel S et al. J Clin Oncol 2020;38(14):1505-1517

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