

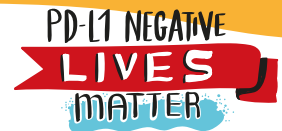
PD-L1 NEGATIVE

LIVES

MATTER

Report del Webinar Live,
28 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. Domenico Galetta

Responsabile SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari

FACULTY

Dott.ssa Annamaria Catino

SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari

Dott. Michele Montrone

SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari

Dott. Giampiero Romano

Dirigente Medico, Unità Operativa di Oncologia, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce

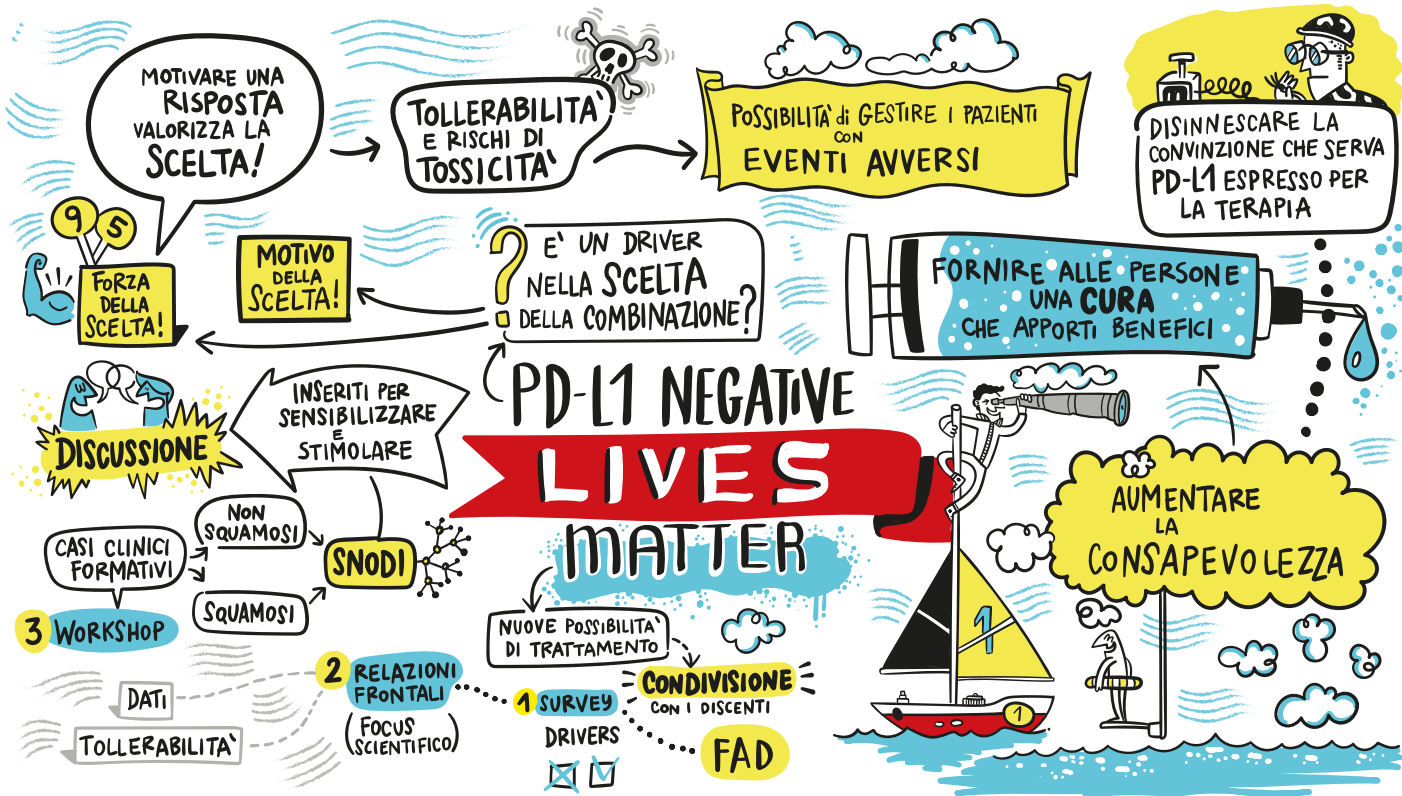
Dott. Vito Longo

SSD Oncologia Medica per la Patologia Toracica, IRCCS Istituto Tumori Giovanni Paolo II, Bari



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>Michele Montrone</i>	8
Nuove opportunità nel tumore al polmone squamocellulare <i>Giampiero Romano</i>	17
Workshop "La gestione della terapia di combinazione nel trattamento di prima linea del paziente con NSCLC non positivo per EGFR o ALK"	24
Caso formativo 1: paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo <i>Vito Longo</i>	24
Snodo decisionale	24-26
Caso formativo 2: paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo <i>Vito Longo</i>	26
Snodo decisionale	27
Survey	28
Conclusioni	32
Bibliografia	33

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. In questo setting, l'espressione di PD-L1 è un fattore ancor'oggi determinante per la scelta terapeutica, anche se il suo valore è controverso. Ci si domanda infatti: Fino a che punto è corretto affidarsi al livello di PD-L1 per la decisione sul trattamento? Molto attuale è anche il quesito: Quale terapia somministrare ad un paziente PD-L1 negativo?

In questo scenario, in costante evoluzione, sono fondamentali l'aggiornamento e il confronto fra specialisti per ottimizzare i percorsi clinici di cura. L'obiettivo dell'incontro, a cui hanno presenziato oncologi di Puglia, Basilicata e Umbria, è stato proprio quello di promuovere lo scambio di informazioni e fare il punto sulle nuove opzioni terapeutiche nei pazienti con NSCLC non-oncogene addicted, con focus sui recenti studi (e i loro aggiornamenti) che hanno valutato l'immunoterapia nelle diverse sottopopolazioni di pazienti con 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

Michele Montrone

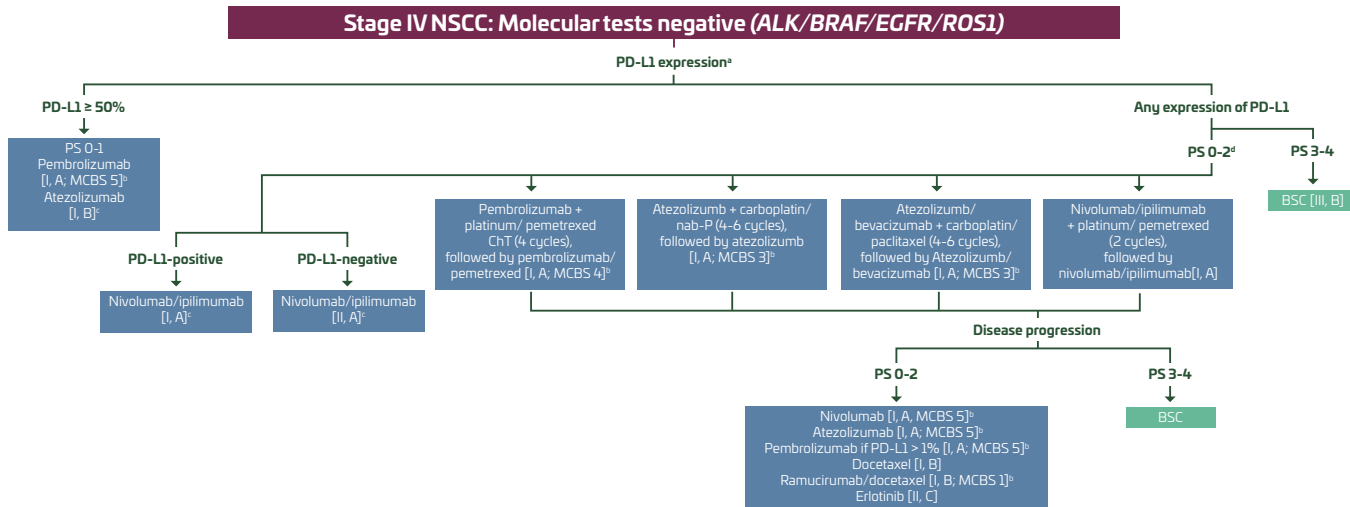
Lo scenario attuale

La selezione per il corretto trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC *non-oncogene addicted* deve tenere conto non solo dell'assenza delle mutazioni di EGFR o ALK; già nel 2018 le Linee Guida (LG) dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) raccomandavano, per tutti i tumori non squamosi avanzati, il test di *routine* anche per il riarrangiamento di ROS1 e per la mutazione di BRAF, nonché ovviamente l'immunoistochimica per determinare il livello di espressione di PD-L1. Nel 2019 veniva pubblicato un articolo che mostrava altre possibili mutazioni *target* del NSCLC non squamoso, quali RET, MET esone 14, HER2, KRAS, NTRK.¹ Infine, nel 2020, le LG ESMO hanno recepito le evidenze per cui oggi si raccomanda, prima di trattare un paziente con istologia non squamosa in prima linea, di effettuare un assetto completo delle mutazioni, preferibilmente con metodiche quali la Next Generation Sequencing (NGS). La Figura 1 riporta l'algoritmo di trattamento per il NSCLC IV stadio *non-oncogene addicted* nella versione aggiornata delle LG ESMO 2020. I pazienti che in questo *setting* presentano alcune mutazioni *target* possono essere inseriti in programmi di uso compassionevole o *trial* clinici di fase II o III con molecole che hanno mostrato positivi, anche se preliminari, risultati di efficacia.

Se si valuta in particolare il *setting* di prima linea con espressione di PD-L1 <50%, le attuali LG AIOM 2020 per la terapia del NSCLC non squamoso, con PS ECOG 0-1 e senza mutazioni attivanti EGFR/BRAF o riarrangiamenti ALK/ROS1, indicano che l'opzione di prima scelta è la doppietta a base di platino e pemetrexed in associazione a pembrolizumab (Fig. 2).

Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee

Figure 2. Treatment algorithm for stage IV NSCC, molecular tests negative (ALK/BRAF/EGFR/ROS1).



^aIn 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. ^bESMO-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. ^cNot EMA-approved. ^dPS > 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.

Figure 1

Terapia del NSCLC non squamoso, non-oncogene addicted, PD-L1 < 50%

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.

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
14				14		

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità globale dell'evidenza

La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: previsto il crossover; la partecipazione dello sponsor alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati e alla stesura del manoscritto.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Figura 2

Da notare che i soggetti con espressione di PD-L1 <50% rappresentano una quota importante di pazienti, circa il 40-50% del totale, e i pazienti con PD-L1 negativo sono il 25%. È da sottolineare però che purtroppo il PD-L1 è biomarcatore di risposta imperfetto e non specifico, in quanto presenta problematiche metodologiche legate al test immunoistochimico con cui si effettua, al tipo di tessuto utilizzato, alla sede indagata e alla tempistica in cui si indaga.

Trial clinici con immunoterapia in seconda linea

È noto che l'immunoterapia ha rivoluzionato il trattamento del NSCLC *non-oncogene addicted*. Per ripercorrere i cambiamenti che le nuove evidenze hanno prodotto, si può partire da una pubblicazione molto recente, che ha valutato, in un'analisi combinata, i dati di due studi di fase III di seconda linea che hanno confrontato nivolumab rispetto a docetaxel, il CheckMate 017 e il CheckMate 057. I risultati hanno mostrato che nivolumab produce un miglioramento della sopravvivenza globale (OS) a 5 anni sulla popolazione generale. L'analisi per sottogruppi ha mostrato che il vantaggio è indipendente dall'istologia e presente sia per i pazienti con PD-L1 >1% sia per quelli con espressione di PD-L1 <1%.²

L'efficacia dell'immunoterapia in seconda linea in pazienti che non esprimono PD-L1 né sulle cellule tumorali né sull'infiltrato immunitario è risultata evidente anche dai risultati dello studio di fase III OAK, dove atezolizumab si è dimostrato superiore rispetto a docetaxel.³

Nel *trial* di seconda linea KEYNOTE-010, pembrolizumab ha mostrato un vantaggio anche nei pazienti con PD-L1 fra 1 e 49% rispetto a docetaxel, oltre che in quelli con PD-L1 ≥50%.⁴

Queste evidenze hanno quindi portato allo sviluppo di studi di fase III, con l'obiettivo di testare l'efficacia dell'immunoterapia rispetto alla chemioterapia nel NSCLC avanzato in prima linea. I *trial* più importanti sono il CheckMate 026, il KEYNOTE-042 e l'IMpower110. Da questi studi però non sono emersi risultati significativi a favore dell'immunoterapia nei pazienti con PD-L1 <50% e quindi sono state ricercate nuove strategie terapeutiche in questo *setting*, in particolare valutando le terapie dicombinazione.⁵⁻⁷

**La combinazione
 chemio-immunoterapia
 in prima linea**

In particolare è stata valutata la combinazione chemio-immunoterapia in quanto supportata dal razionale che la chemioterapia abbia il ruolo di facilitare l'espressione dell'antigene e di ridurre il livello di immunosoppressione determinato, nel microambiente tumorale, dall'infiltrato immunitario (Fig. 3).⁸

I principali *trial* di fase III che hanno valutato l'efficacia, in prima linea, della combinazione chemio-immuno nei pazienti con NSCLC non squamoso sono risultati positivi per ciò che riguarda il vantaggio in sopravvivenza libera da progressione (PFS); l'OS invece risulta significativamente maggiore nel braccio sperimentale solo nei *trial* KETNOTE-189, IMpower150, CheckMate 9LA e Orient 11, mentre non è significativa la differenza fra le curve di sopravvivenza globale per gli studi IMpowe 132 e ONO-4538-52.

Il *trial* KEYNOTE-189

In particolare se si considera lo studio KEYNOTE-189, *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.⁹ 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. 4).^{10,11}

Questi risultati si sono dimostrati significativi, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, ma è evidente, nei pazienti PD-L1 negativi, un vantaggio in OS maggiore, con un HR di 0,52.¹¹ Anche la valutazione della PFS2 (il tempo alla progressione o morte dopo la terapia di seconda linea), con un *follow-up* a 4 anni, dimostra un vantaggio in sopravvivenza mantenuto nei pazienti cui è stato somministrato il trattamento chemio-immunoterapico, con un HR di 0,52.¹¹ La durata della risposta e il tasso di risposta globale (ORR), due *endpoint* secondari dello studio, sono risultati entrambi a favore del braccio sperimentale, indipendentemente dal

Rationale for combining immunotherapy and chemotherapy in NSCLC

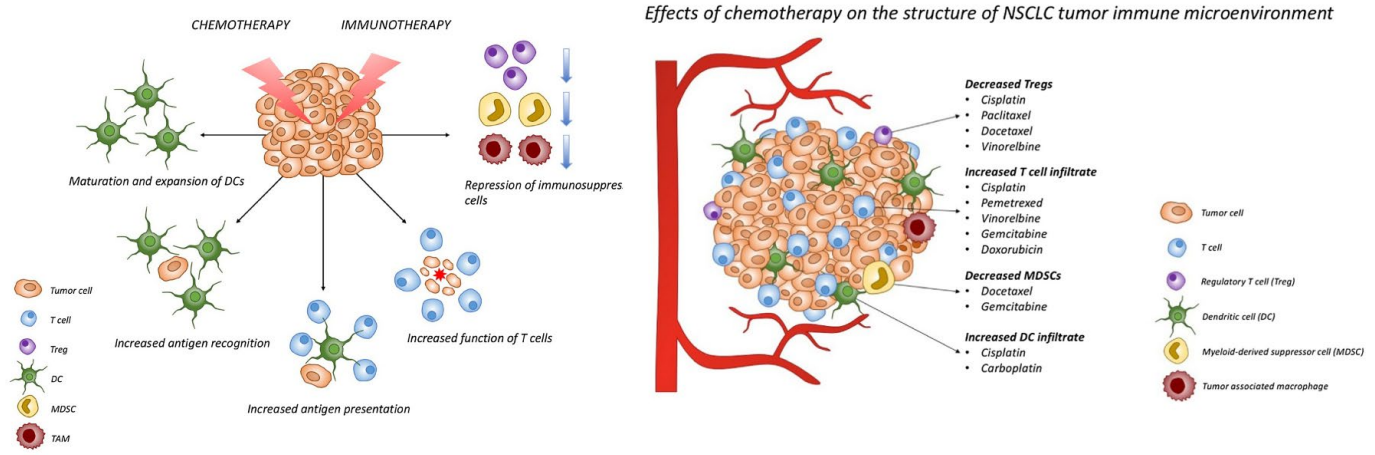


Figura 3 - Leonetti A et al. Drug Resist Updates 2019

KEYNOTE-189: platinum-pemetrexed-pembrolizumab vs platinum-pemetrexed OS, ITT population

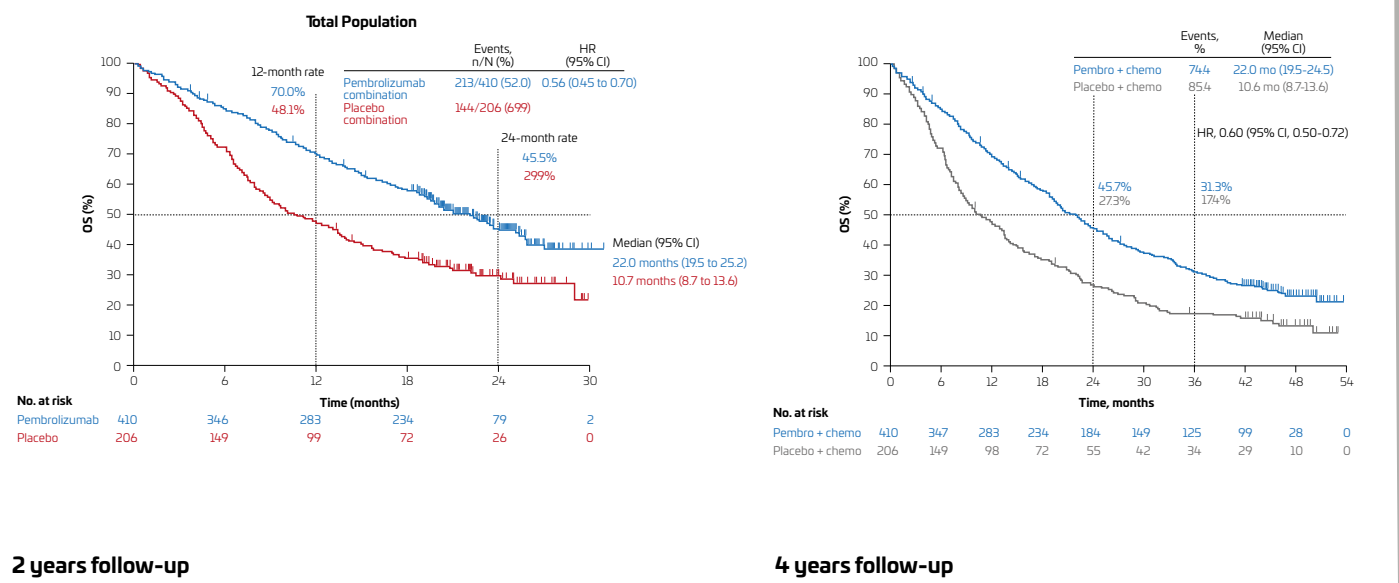


Figura 4 - Gadgeel S et al. J Clin Oncol 2020; Gray JE et al. Abstract FP13.02 2020 World Conference on Lung Cancer Singapore. 27-31/1/2021

valore di espressione di PD-L1.¹¹ Il trattamento risulta complessivamente ben tollerato, con le tossicità tipiche dell'immunoterapia che si verificano in forma lieve/moderata nella gran parte dei casi.¹⁰

Questa combinazione è stata approvata dalle Autorità Regolatorie, determinando una modifica della pratica clinica.

Altri trial clinici di chemio-immunoterapia in prima linea

Altro studio, 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 e nell'analisi per sottogruppi è emersa l'efficacia della combinazione ABCP anche nei pazienti con espressione di PD-L1 bassa o negativa.¹²

Nel *trial* CheckMate 9LA è stata indagata l'efficacia di un'altra combinazione di chemio-immunoterapia. Lo studio randomizzato 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 + 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%.¹³ L'analisi per sottogruppi ha mostrato un vantaggio della combinazione sperimentale che è indipendente dall'istologia del tumore e dall'espressione di PD-L1.

Lo studio IMpower132 non ha mostrato un vantaggio in OS a favore del trattamento sperimentale platino + pemetrexed + atezolizumab; nei PD-L1 negativi però si è evidenziato un vantaggio in sopravvivenza del gruppo trattato con chemio-immuno rispetto al controllo.

**Trial clinici
 di combinazione
 in prima linea**

Anche due recenti metanalisi hanno dimostrato che la strategia di trattamento chemio-immuno è molto efficace nei pazienti con bassa espressione di PD-L1.^{14,15}

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 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 un PD-L1 <1%.¹⁶

NUOVE OPPORTUNITÀ NEL TUMORE AL POLMONE SQUAMOCELLULARE

Giampiero Romano

L'immunoterapia nel NSCLC squamoso

Circa un terzo dei pazienti affetti da NSCLC presenta un'istologia squamocellulare. In passato questa malattia veniva curata con la chemioterapia con risultati non soddisfacenti, mentre oggi l'immunoterapia ha aperto nuovi scenari.

L'avvento del trattamento mono-immunoterapico, infatti, ha migliorato significativamente, rispetto alla chemioterapia, la sopravvivenza e in particolare si nota una percentuale di pazienti lungo-sopravvivenenti che mostra, nel lungo periodo, un vantaggio dell'ordine di circa il 10%. Il blocco di PD-1/PD-L1 può quindi fornire una cura efficace a lungo termine, anche se per una limitata percentuale di pazienti. Fondamentale è selezionare il soggetto responsivo all'immunoterapia, per evitare eventi avversi e iperprogressioni nei *non-responder*. Il blocco PD-1/PD-L1, infatti, può anche avere un effetto deleteriore, rappresentato nei grafici di sopravvivenza dalla forma a forbice che assumono le curve, con una quota di pazienti trattati con mono-immunoterapia che nei primi 3-6-mesi ha esiti peggiori rispetto a quelli trattati con la chemioterapia (Fig. 5).

Strategie di combinazione chemio-immunoterapiche nell'istologia squamosa

Si è ipotizzato quindi di associare la chemioterapia all'immunoterapia. La chemioterapia, infatti, è un immuno-potenziante: l'uccisione delle cellule tumorali da parte di essa può esporre il sistema immunitario ad elevati livelli di antigeni e quindi può attivare l'immunità innata ed avere un effetto favorevole sulle cellule regolatrici del sistema immunitario. I risultati dei primi studi che hanno indagato l'efficacia della combinazione con chemio-immunoterapia nell'istotipo squamoso non hanno però fornito risultati soddisfacenti.

Curves cross with immunotherapy?

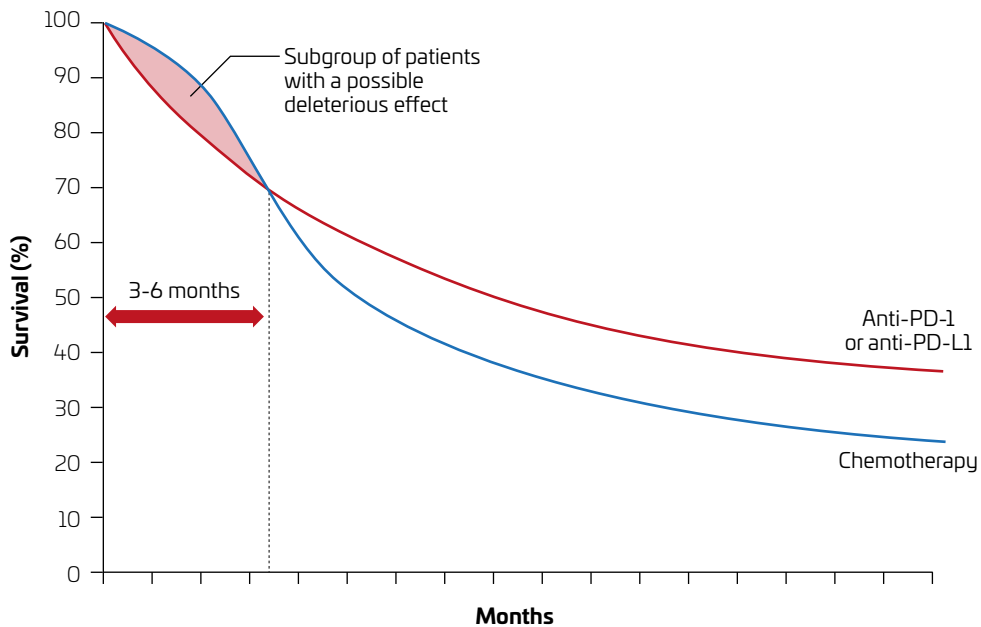


Figura 5 - Champiat S et al. NRCO 2018

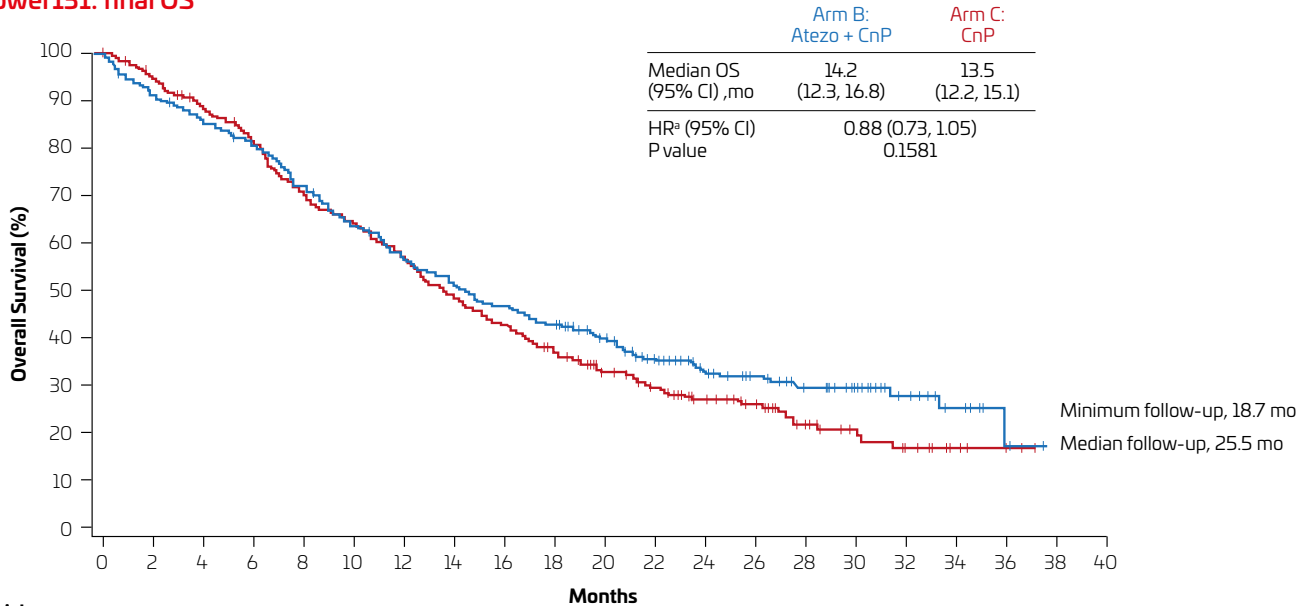
Lo studio di fase III randomizzato IMpower131 che ha indagato la combinazione di chemio-immunoterapia con atezolizumab nell'istologia squamosa in stadio IV è infatti risultato negativo. Il disegno dello studio prevedeva tre bracci, carboplatino + nab-paclitaxel, verso carboplatino + nab-paclitaxel + atezolizumab oppure carboplatino + paclitaxel + atezolizumab in prima linea.

Il *trial* non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di OS fra gruppi di trattamento, anche se si è manifestato un *trend* per la combinazione atezolizumab + chemioterapia (Fig. 6). Per quanto riguarda l'OS in base all'espressione di PD-L1, essa è risultata statisticamente significativa a favore della combinazione con atezolizumab nei pazienti con un'espressione del biomarcatore elevata, mentre nei pazienti PD-L1 negativi si è evidenziato solo un *trend*.¹⁷

Il *trial* KEYNOTE-407

Dati convincenti sono invece emersi dal *trial* KEYNOTE-407, studio di fase III, randomizzato e controllato che ha indagato, in prima linea, l'aggiunta di pembrolizumab (35 cicli) a un trattamento chemioterapico *standard* a base di carboplatino (AUC 6) + paclitaxel (200 mg/m²) oppure nab-paclitaxel (100 mg/m² settimanale) per 4 cicli. La terapia poteva proseguire con pembrolizumab o placebo di mantenimento.¹⁸ Ad un *follow-up* mediano di 14,3 mesi, il trattamento con pembrolizumab + chemioterapia ha mostrato un effetto significativamente maggiore rispetto a placebo + chemioterapia, con una OS mediana di 17,1 mesi verso 11,6 mesi (hazard ratio [HR] di 0,71) e una PFS mediana di 8,0 mesi verso 5,1 mesi (HR 0,57). I tassi di risposta (ORR-Overall Response rate) ottenuti nel braccio sperimentale sono stati significativamente superiori rispetto a quelli ottenuti con la sola chemioterapia. Infatti, con la combinazione di chemio-immunoterapia si è osservato oltre il 60% di risposte rispetto a circa il 40% ottenuto con la sola chemioterapia.¹⁹ Dato molto interessante e positivo riguarda la PFS2 che è risultata a favore dei pazienti randomizzati a pembrolizumab + chemioterapia (Fig. 7).²⁰

IMpower131: final OS



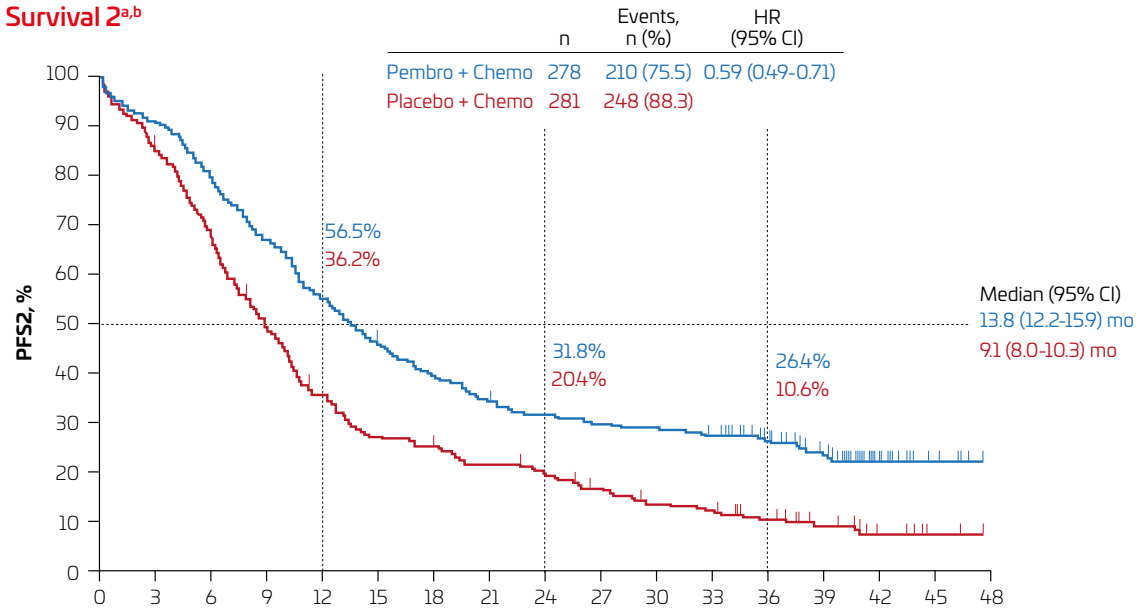
No. at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Atezo + CnP	343	309	292	271	242	210	187	167	153	141	108	86	68	57	39	29	20	8	2		
CnP	340	316	293	266	229	209	184	157	138	116	85	67	49	36	22	16	11	6	2		

*Stratified HR. Data cutoff: 3 October 2018.

Figura 6 - Jotte R et al. J Thorac Oncol 2020

Progression-Free Survival 2^{a,b}



No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Pembrolizumab + Chemo	278	256	227	189	157	126	110	94	86	82	79	73	56	40	17	5	0
Placebo + Chemo	281	241	193	142	99	75	69	59	53	42	34	30	22	15	6	2	0

^aPFS2, defined as time from randomization to subsequent disease progression after next line of treatment or death from any cause.
^bITT population. Data cutoff date: Sep 30, 2020

Figura 7 - Robinson GA et al. Journal of Thoracic Oncology 2021

I risultati a 3 anni di *follow-up*, recentemente presentati all'ELCC 2021, hanno dimostrato che la sopravvivenza e i tassi di risposta sono rimasti migliori con pembrolizumab + chemioterapia rispetto al placebo + chemioterapia.²⁰

La Figura 8 mostra il tempo alla risposta e la sua durata nei pazienti che hanno completato i 35 cicli di trattamento con pembrolizumab.²⁰

Come si può notare, in molti pazienti la risposta insorge precocemente e viene mantenuta nel tempo.

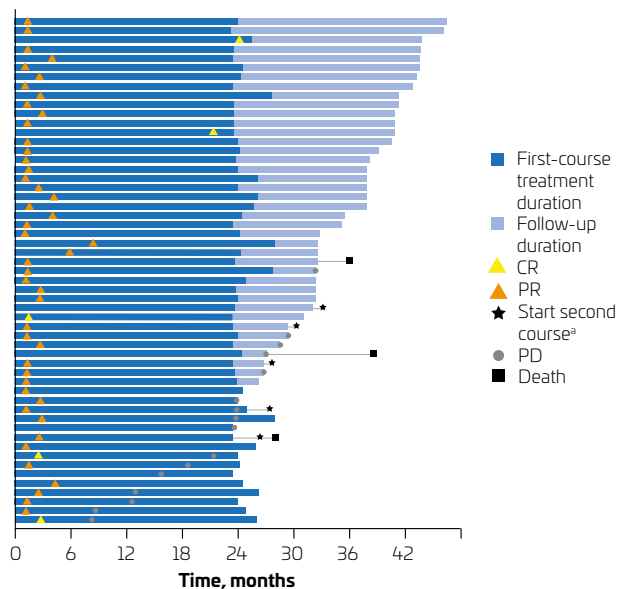
Eventi avversi di grado 3-5 si sono verificati nel 74,8% dei pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab + chemioterapia e nel 70,0% di quelli che hanno ricevuto placebo + chemioterapia.²⁰

Da notare che OS e PFS sono migliorate indipendentemente dall'espressione di PD-L1. La maggior parte dei pazienti (92,7%) che hanno completato 35 cicli di pembrolizumab ha avuto CR o PR ed è in vita senza aver mostrato progressione di malattia. Inoltre il regime pembrolizumab + chemioterapia ha un profilo di sicurezza risultato gestibile anche in un *follow-up* a lungo termine.

Quindi la strategia che prevede pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel/nab-paclitaxel è diventata un trattamento *standard* di prima linea nei pazienti con NSCLC squamoso metastatico, indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

Treatment Duration and Time to Response

35 Cycles of Pembrolizumab Completed and Second Course



35 Cycles of pembrolizumab completed

	n = 55
ORR ^b , n (%)	51 (92.7)
Best overall response, n (%)	
Complete response	5 (9.1)
Partial response	46 (83.6)
Stable disease	4 (7.3)
Progressive disease	0
DOR, median (range), mo	NR (71–45.0+)
1-y OS rate from completion of pembro, %	96.0
1-y PFS rate from completion of pembro ^c , %	82.6

- Median (range) time from completion of 35 cycles of pembrolizumab to data cutoff was 16.1 (6.0–24.6) mo
- 7 patients initiated a second course of pembrolizumab – 6 patients (86%) were alive at data cutoff

NR, not reached. ^a6 patients completed 35 cycles of pembrolizumab (shown), 1 patient started second course after completing 34 cycles and PR (n not shown). ^bPer RECIST v1.1 by BICR. ^cPFS, n = 42; patients who had PD (n = 12) or new anticancer therapy (n = 1) prior to the time of completing 35 cycles were excluded. Data cutoff date: Sep 30, 2020.

Figura 8 - Robinson G, et al. ELCC 2021

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

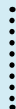
Caso formativo I: paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo

Vito Longo

- Uomo di 64 anni, fumatore, impiegato, affetto da diabete mellito di tipo 2 in fase di insulino-dipendenza;
- **tempo 0 nel 2020 - diagnosi:** dispnea ingravescente, evidenza alla TAC di processo eterologo al lobo superiore destro con infiltrazione del ramo principale dell'arteria polmonare e della vena cava superiore; presenza di secondarismi surrenali bilaterali; biopsia transtoracica conclusiva per adenocarcinoma polmonare *non-oncogene addicted*, PD-L1 negativo;
- RT decompressiva in ragione della sindrome mediastinica;
- **un mese dopo la diagnosi:** persistenza di dispnea per sforzi di lieve entità, in trattamento steroideo correlato alla neoplasia (prednisone 25 mg/die), cachessia neoplastica primaria, ipostenia generalizzata, PS ECOG 2.

Snodo decisionale:

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



I partecipanti scelgono correttamente l'opzione b, con carboplatino nel regime chemio-immunoterapico.

Discussione

Dai dati dello studio KEYNOTE-189 risulta evidente un vantaggio in sopravvivenza con la combinazione chemio-immuno rispetto alla sola chemioterapia. La combinazione, probabilmente grazie alla sua ampia efficacia, migliora anche la qualità di vita, aspetto particolarmente interessante soprattutto se si valutano alcuni sintomi, come ad esempio la fatigue, su cui ci si potrebbe aspettare un peggioramento dovuto all'immunoterapia.²¹ I risultati del KEYNOTE-189, inoltre, mostrano che, relativamente ai chemioterapici dello schema, non ci sono differenze fra cisplatino o carboplatino in termini di risposta alla terapia.

Il paziente del caso formativo in oggetto presenta tre problematiche che vanno valutate:

- 1) è PD-L1 negativo,
- 2) ha un PS ECOG 2,
- 3) è in trattamento con steroidi.

1) I risultati del KEYNOTE-189 mostrano che la combinazione chemioterapia + pembrolizumab è efficace nel *setting* con PD-L1 <1%. Infatti l'analisi per sottogruppi ha mostrato un vantaggio in OS per questi pazienti, anche nell'ultimo aggiornamento (*follow-up* a 4 anni) presentato al World Conference on Lung Cancer (WCLC) del 2021, con una diminuzione del rischio di morte del 48%.¹¹

2) Per ciò che riguarda il PS ECOG 2, gli studi già effettuati non prevedevano l'inclusione di questa categoria di pazienti. Recentemente però sono stati impostati nuovi *trial* clinici che andranno a valutare l'effetto della combinazione chemio-immuno proprio in questo *setting*. È da considerare infatti che il PS può essere determinato dalle comorbidità correlate oppure dalla malattia stessa e, in quest'ultimo caso, la combinazione, con la sua elevata efficacia, può essere utile.

3) Lo steroide non è un vero e proprio fattore predittivo di risposta, ma può essere più correttamente considerato un fattore prognostico, poiché assunto da pazienti più compromessi e con patologie più aggressive. Non può rappresentare una controindicazione all'immunoterapia di per sé, in particolar modo all'immunoterapia utilizzata in combinazione con la chemioterapia.

- **Cinque mesi dopo la diagnosi:** la rivalutazione TAC dopo 4 cicli di chemio-immuno mostra una risposta parziale con notevole miglioramento della cenestesi; PS ECOG tra 0 e 1, trattamento ben tollerato, lieve anemizzazione con valori di Hb >10 g/dl.

Snodo decisionale:

- 1) Mantenimento con pembrolizumab + pemetrexed
- 2) Mantenimento con pembrolizumab senza pemetrexed



Il paziente è in risposta, ha ben tollerato il trattamento e il PS è buono. I partecipanti, quindi, scelgono correttamente l'opzione 1.

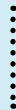
Caso formativo 2: paziente con istologia squamosa, PD-L1 negativo

Vito Longo

- Uomo di 80 anni, ex-fumatore, con diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia e pregresso infarto miocardico acuto;
- **Tempo 0 nel 2020 - diagnosi:** tosse e dispnea ingravescente; la TAC evidenzia processo eterologo al lobo superiore destro, nodulazioni pleuriche multiple, versamento pleurico destro, nodulazioni pericardiche, secondarismo epatico; biopsia conclusiva per carcinoma squamoso polmonare, PD-L1 negativo; PS ECOG 0.

Snodo decisionale:

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



I partecipanti scelgono correttamente l'opzione 2, con nab-paclitaxel e carboplatino.

Discussione

Dai risultati del *trial* KEYNOTE-407 e da una recente *pooled analysis* di 3 studi (KEYNOTE-021, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407) che ha valutato l'efficacia di pembrolizumab + chemioterapia rispetto a sola chemioterapia nei pazienti con carcinoma squamoso²², è evidente la maggiore efficacia della combinazione, anche nei pazienti PD-L1 negativi e con età avanzata, ma in buone condizioni fisiche.

Per ciò che riguarda la schedula chemioterapica, già alcuni studi avevano indagato la sicurezza di carboplatino AUC6 e paclitaxel settimanale, mostrando una percentuale di neutropenia febbrile del 4%; un recente *trial* con nab-paclitaxel in combinazione con carboplatino ha dimostrato l'efficacia del regime chemioterapico con un'incidenza di neutropenia febbrile molto contenuta.²³

Viene rilevato che servirebbero maggiori e più robusti dati relativi ai pazienti ottuagenari trattati con la combinazione.

- **Quattro mesi dopo la diagnosi:** dopo 4 cicli di chemio-immuno, la TAC mostra una risposta parziale; il paziente può proseguire con pembrolizumab in monoterapia.

Survey – Domenico Galetta – Annamaria Catino – Tutti

Quesito 1

In pazienti eleggibili per terapia di combinazione chemio-immuno, l'età oltre i 70 anni può rappresentare un limite?

- a. Sì
- b. No, se il paziente è "fit"
- c. Sì, se non è possibile un "geriatric assessment" preliminare
- d. No, tranne nei *very elderly* in cui la *safety* va considerata più attentamente

Risultati: Il 70% dei partecipanti ha selezionato la risposta b, una percentuale più ridotta la d, solo qualcuno la c. Le preoccupazioni sono ovviamente più legate alla tollerabilità del paziente verso la doppietta di chemioterapia, ma dopo una certa età anche la tossicità da immunoterapia merita di essere valutata con attenzione. Se le condizioni del soggetto sono buone, al di sotto degli 80 anni si può comunque proporre lo schema di trattamento con chemio-immunoterapia. Da considerare che durante il trattamento il dosaggio della chemioterapia può essere ridotto. Nello studio KEYNOTE-407 il *range* di età era molto ampio: sebbene l'età media dei pazienti arruolati sia intorno ai 65 anni, ci sono pazienti che hanno quasi 90 anni. Alcuni centri effettuano una valutazione geriatrica preliminare. Nei pazienti *very elderly* (> 80 anni) è necessario valutare con particolare attenzione la possibile tossicità dello schema.

Quesito 2

Alla luce dei dati attuali, l'istotipo può avere rilevanza nella scelta della combo in prima linea?

- a. Sì, dando un peso diverso al PD-L1 a seconda dell'istotipo
- b. Sì, prediligo la combo in pazienti con PD-L1 negativo preferenzialmente nei pazienti ad istologia non-squamosa
- c. Sì, prediligo la combo in pazienti con PD-L1 negativo preferenzialmente nei pazienti ad istologia squamosa
- d. No, scelgo la combo preferenzialmente in entrambi gli istotipi a prescindere dal PD-L1

Risultati: La maggioranza dei partecipanti (92%) ha scelto la risposta d. Qualcuno ha scelto la c. Quindi il messaggio che emerge è che l'istotipo non condiziona la scelta terapeutica e alla luce dei dati emersi dagli studi non c'è nessuna ragione per discriminare neanche per espressione di PD-L1.

Quesito 3

Come trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC avanzato con PD-L1 <50%, senza mutazioni driver, quali sono gli elementi che tieni in maggiore considerazione nella scelta terapeutica?

- a. Livello dell'espressione di PD-L1 (sola chemioterapia in caso di PD-L1 <1%, mentre nei PD-L1 1-49% chemio-immunoterapia)
- b. PS, età e comorbidità
- c. Controindicazioni all'immunoterapia e terapia steroidea in atto
- d. Risposte 2 e 3

Risultati: La risposta più selezionata (93%) è la d. I partecipanti sottolineano che un paziente in trattamento steroideo per metastasi cerebrali non è automaticamente escluso dalla possibilità di fare la combinazione. La scelta terapeutica dipende molto di più dalle condizioni fisiche, di malattia e dalle comorbidità del paziente piuttosto che dalla terapia steroidea in atto, che non rappresenta, in sé stessa, una controindicazione assoluta. Rilevante è infatti considerare, ad esempio, la sintomatologia dovuta alla malattia e la necessità di effettuare subito un trattamento antineoplastico. Si può anche valutare la possibilità di abbassare il corticosteroide prima di iniziare la combo.

Quesito 4

Qual è lo schema chemioterapico che preferisci nel trattamento di combinazione chemio-immuno nell'istotipo squamoso?

- a. Carboplatino e paclitaxel
- b. Carboplatino e nab-paclitaxel settimanale
- c. Uso indifferentemente i due schemi, ma con un dosaggio ridotto
- d. Non mi sento confidente ad utilizzare queste doppiette insieme al pembrolizumab

Risultati: La maggioranza dei partecipanti ha selezionato la risposta b, ma anche la a e la c hanno ottenuto una buona quota di voti. Viene fatto rilevare che il dosaggio ridotto non può essere il punto di partenza per un trattamento, in quanto è corretto somministrare i farmaci a dosaggio pieno, all'inizio, come da studio registrativo, e ridurli successivamente se necessario. Il nab-paclitaxel, finora poco

utilizzato nel polmone, offre vantaggi per la praticità di infusione (settimanale) e per il profilo di tollerabilità, che è soddisfacente. Spesso però la tossicità ematologica (in particolare la neutropenia e la piastrinopenia) non permette il ri-ciclo a 3 settimane con carboplatino e bisogna allungare il periodo di qualche giorno. Un terzo dei votanti ha scelto l'opzione a; da notare che la schedula trisettimanale carboplatino e paclitaxel offre vantaggi logistici sia al medico che al paziente. L'istotipo non rappresenta una barriera all'uso dell'ultimo immunoterapico.

Quesito 5

La presenza di un PS ECOG pari a 2 in paziente con PD-L1 negativo può condizionare la scelta di aggiungere l'immunoterapia al trattamento chemioterapico in 1 linea nel NSCLC?

- a. Sì
- b. No
- c. Sì, ma solo in una piccola percentuale di casi
- d. No, nella maggior parte dei casi

Risultati: I votanti hanno scelto per il 53% la risposta b e per il 27% la a. Per la maggior parte dei partecipanti quindi il PS 2 non condiziona la scelta della combinazione, nonostante gli studi clinici abbiano escluso i pazienti di questo tipo dalla popolazione arruolata: la pratica clinica risulta più inclusiva degli studi. Ovviamente questi pazienti da una parte non devono essere privati del trattamento molto efficace della combinazione, ma d'altro canto devono essere seguiti con particolare attenzione.

CONCLUSIONI

I PD-L1 negativi rappresentano una cospicua quota di pazienti, circa un terzo di quelli affetti da tumori NSCLC *non-oncogene addicted*. La combinazione di chemioterapia e pembrolizumab in prima linea nei tumori avanzati, esaminata negli studi clinici nei pazienti con espressione di PD-L1 negativa, ha mostrato chiari vantaggi rispetto alla sola chemioterapia su tutti gli *endpoint* valutati, sia che i pazienti presentassero l'istologia squamosa sia che presentassero la non squamosa.

In Italia pembrolizumab in combinazione con chemioterapia è rimborsato solo per pazienti con espressione di PD-L1 <50%; dalla discussione tenutasi durante la *meeting* emerge però che anche un paziente con espressione di PD-L1 ≥50%, con un carico di malattia particolarmente elevato, potrebbe giovare del trattamento di combinazione in prima linea.

Lo schema chemio-immunoterapico con pembrolizumab è flessibile e può essere adattato a differenti tipi di paziente; inoltre, dati preliminari mostrano che la somministrazione continuativa di pembrolizumab, oltre i 35 cicli previsti dagli studi registrativi, è maggiormente efficace di una sospensione e una ripresa di trattamento. La combinazione però non può essere somministrata a tutti: è necessario che l'oncologo valuti attentamente il paziente nella sua globalità prima di operare la scelta terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Pennell NA et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019;39:531-542
2. Borghaei H et al. J Clin Oncol 2021 39:7:723-733
3. Mazieres J et al. J Thorac Oncol 2021;16(1):140-150
4. Herbst RS et al. J Clin Oncol 2020;38(14):1580-1590
5. Carbone DP et al. N Engl J Med 2017;376:2415-2426
6. Mok TSK et al. Lancet 2019;393(10183):P1819-P1830
7. Herbst RS et al. N Engl J Med 2020;383(14):1328-1339
8. Leonetti A et al. Drug Resist Updat 2019;42:1-11. Doi 10.1016/j.drup.2018.11.002
9. Gandhi L et al. N Engl J Med 2018;378:2078-2092
10. Gadgeel S et al. J Clin Oncol 2020;38:14:1505-1517
11. Gray JE et al. Abstract FP13.02 2020 *World Conference on Lung Cancer Singapore*. 27-31/1/2021
12. Socinski MA et al. N Engl J Med 2018;378:2288-2301
13. Reck M et al. J Clin Oncol 2020;38(15):9501
14. Rossi A et al. Immunotherapy 2019;11(10):921-930
15. Liu L et al. J Thor Oncol 2021;S1556-0864(21)02071-2. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.03.016
16. Ramalingam SS et al. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):9500
17. Jotte R et al. J Thorac Oncol 2020;15(8):1351-1360
18. Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018;379(21):2040-2051
19. Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020;15(10):1657-1666
20. Robinson GA et al. Journal of Thoracic Oncology 2021;16(suppl_4):S748-S802
21. Garassino MC et al. Lancet Oncol 2020;21(3):387-397
22. Borghaei H et al. Cancer 2020;126(22):4867-4877
23. Socinski MA et al. Ann Oncol 2013;24(2):314-321

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