

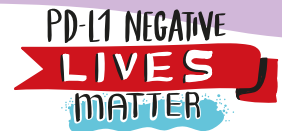
PD-L1 NEGATIVE

LIVES

MATTER

Report del Webinar Live,
31 marzo 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. Lucio Buffoni

Direttore di Struttura Complessa, Oncologia medica - Presidio Humanitas Gradenigo, Torino

FACULTY

Prof. Carlo Genova

Ricercatore Universitario, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche - Università degli Studi, Genova;
UO Clinica di Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

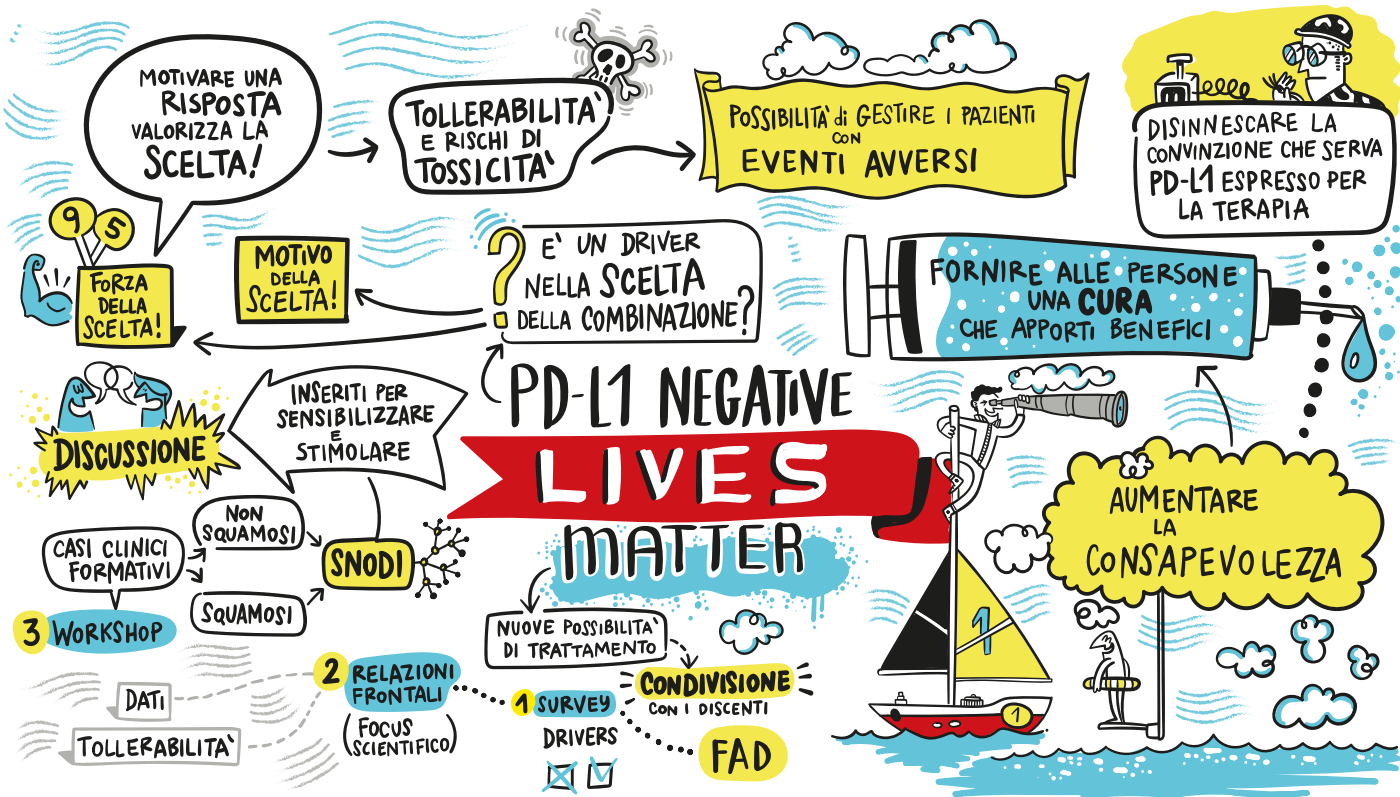
Dott. Francesco Grossi

Direttore UOC di Oncologia Medica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi - ASST dei Sette Laghi, Varese



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>Carlo Genova</i>	8
Nuove opportunità nel tumore al polmone squamocellulare <i>Francesco Grossi</i>	15
Workshop "La gestione della terapia di combinazione nel trattamento di prima linea del paziente con NSCLC non positivo per EGFR o ALK"	22
Caso formativo: paziente con NSCLC, PD-L1 negativo <i>Lucio Buffoni</i>	22
Snodo decisionale	23
Variazioni di una condizione a parità delle altre	23
Survey	30
Conclusioni	34
Bibliografia	35

INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELL'INCONTRO

Recentemente per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) si sono rese disponibili nuove opzioni di trattamento che consentono approcci terapeutici innovativi in grado di migliorare l'aspettativa di vita. In particolare nella fase avanzata di malattia oggi esistono opportunità anche per quelle sottopopolazioni che nel passato non potevano beneficiare di trattamenti efficaci, quali ad esempio i pazienti con istologia squamosa o non squamosa senza mutazioni genomiche per farmaci target.

In questo nuovo scenario è fondamentale la formazione e il confronto costante fra specialisti per ottimizzare i percorsi clinici di trattamento. L'obiettivo del progetto è stato proprio quello di promuovere lo scambio di informazioni fra oncologi e fare il punto sulle possibilità terapeutiche nel NSCLC non-oncogene addicted, concentrandosi sui nuovi studi (e i loro aggiornamenti più recenti) che hanno utilizzato 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

Carlo Genova

NSCLC non-oncogene addicted e PD-L1

I pazienti con tumore polmonare avanzato non a piccole cellule (NSCLC- *Non Small Cell Lung Cancer*) senza mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK hanno a disposizione, per curare la loro malattia, monoterapie con farmaci anti-PD1 o anti-PD-L1, alcune combinazioni di farmaci (chemio-immunoterapia o trattamenti con due immunoterapici) e la chemioterapia che, sebbene ampiamente utilizzata in passato, ad oggi è un'opzione considerata efficace solo in alcuni casi. È molto importante identificare i pazienti che possono giovare maggiormente del trattamento immunoterapico, in modo da ottimizzare la strategia terapeutica. Sono stati studiati, e sono ancora in corso di investigazione, diversi possibili *biomarker*; al momento però l'unico parametro che risulta utile in questo senso è il livello di espressione di PD-L1. Tale biomarcatore possiede infatti un discreto valore predittivo ed è facilmente ottenibile nella *routine* clinica, anche se presenta alcune limitazioni.

Seconda linea e immunoterapia

Se si considera il *setting* di seconda linea, è stato ampiamente dimostrato che l'efficacia della mono-immunoterapia è maggiore quanto più elevata è l'espressione di PD-L1, nonostante sia da segnalare che anche pazienti con livelli di espressione di PD-L1 bassi o addirittura negativi (< 1%) mostrano di ottenere un certo beneficio da tale trattamento.

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

Per ciò che concerne la prima linea, il *trial* KEYNOTE-024 è stato uno studio fondamentale che ha modificato la pratica clinica del trattamento di pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$. La sperimentazione, infatti, ha evidenziato come pembrolizumab, in questo *setting*, sia più efficace in termini di sopravvivenza globale in confronto 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. 1).^{1,2}

La terapia con pembrolizumab è quindi diventata lo *standard* terapeutico per i pazienti di prima linea con PD-L1 fortemente espresso. Essa può essere proseguita oltre i due anni valutando le condizioni cliniche, di risposta e di tollerabilità dei soggetti.

Nei pazienti di prima linea che presentano invece un'espressione di PD-L1 <50%, la monoterapia non ha mostrato un vantaggio significativo rispetto alla chemioterapia, come hanno evidenziato alcuni recenti studi, quali il *trial* CheckMate 026 oppure le analisi di sottogruppi del *trial* KEYNOTE-042.^{3,4}

Si è voluto quindi verificare il razionale dell'effetto di potenziamento della chemioterapia associata all'immunoterapia. Alcune evidenze, infatti, hanno mostrato 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.

Un importante studio ha valutato l'efficacia della combinazione chemio-immunoterapia in prima linea nell'istologia non squamosa, il *trial* KEYNOTE-189. La sperimentazione di fase III, randomizzata, in doppio cieco, in pazienti in IV stadio prevedeva il trattamento con chemioterapia + pembrolizumab in confronto a chemioterapia + placebo, seguito dal mantenimento con pembrolizumab + pemetrexed oppure da placebo + pemetrexed. Le evidenze emerse sono state in favore del braccio con pembrolizumab e, anche in questo caso, questi risultati hanno determinato un cambiamento nella pratica clinica.⁵ Gli aggiornamenti con *follow-up* a lungo termine confermano i dati ottenuti, con l'OS a due anni che è risultata del 45,7% nel braccio sperimentale verso il 27,3% del braccio di controllo e un andamento della curva che mostra di poter mantenere risultati molto positivi anche per *follow-up* successivi (Fig. 2).

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

KEYNOTE-024
Overall Survival

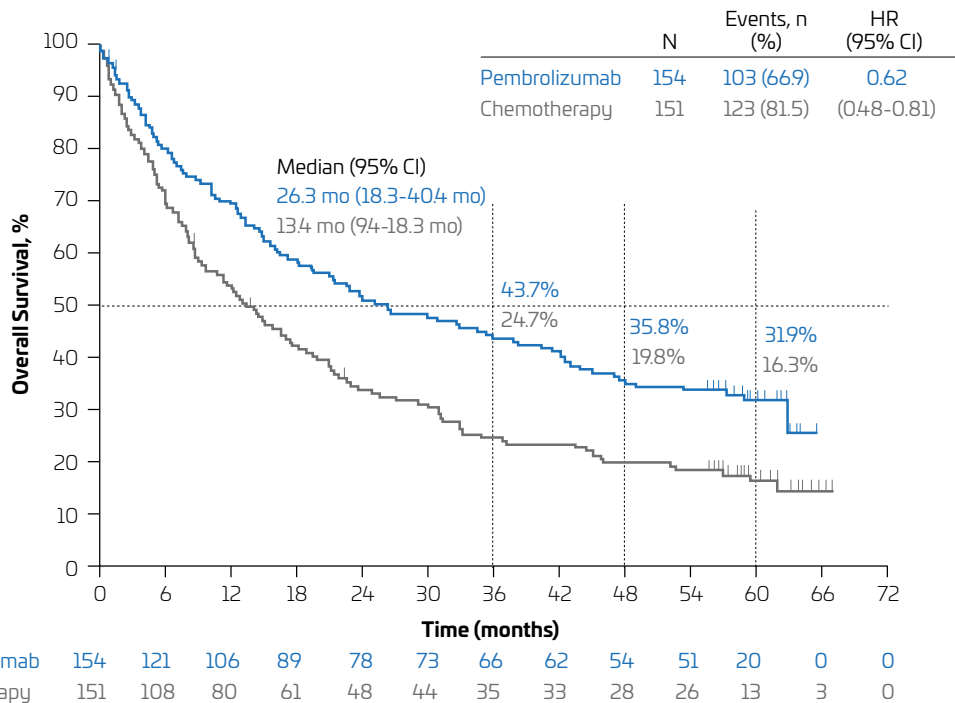
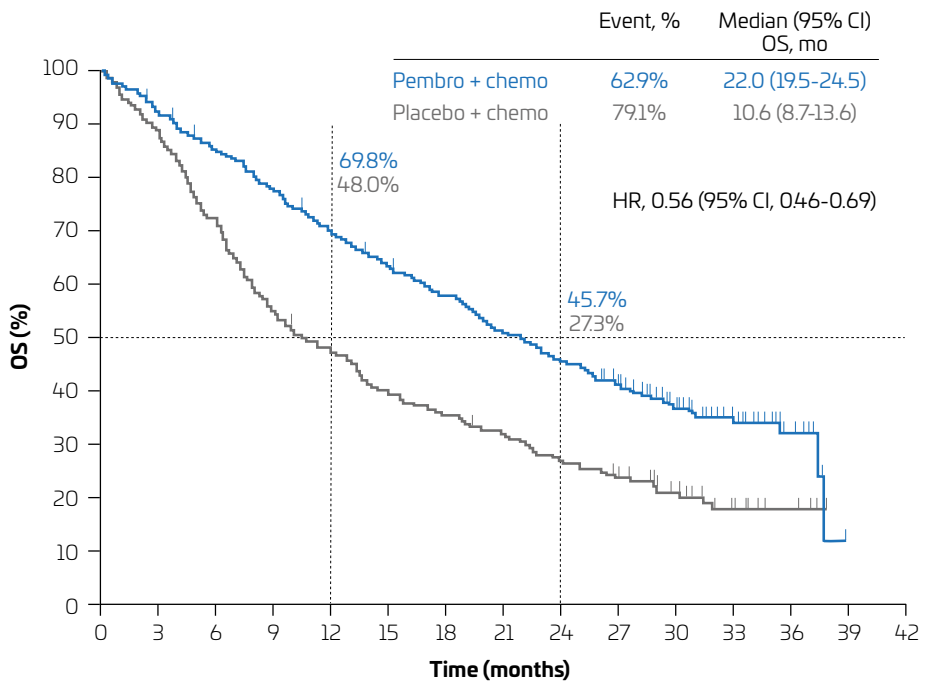


Figura 1 - Brahmer JR et al. Ann Oncol 2020

KN189 OS



No. at risk

Pembro + chemo	410	347	283	234	184	86	12	0
Placebo + chemo	206	149	98	72	55	25	5	0

Figura 2



L'impatto del PD-L1 nei diversi sottogruppi di pazienti ha dimostrato che il beneficio della combinazione chemioterapia + pembrolizumab è evidente sia nei pazienti con elevata espressione di PD-L1 ($\geq 50\%$), sia in quelli con bassa espressione (1-49%), sia, addirittura, nei pazienti con PD-L1 $< 1\%$.⁶ L'aggiunta dell'immunoterapia apporta un beneficio rispetto alla sola chemioterapia anche in pazienti con metastasi epatiche e cerebrali.⁶

Per quanto riguarda la *safety*, l'immunoterapia non ha aggiunto particolare tossicità alla chemioterapia, anche se nel braccio con pembrolizumab, come atteso, si è verificato un maggior numero di eventi avversi immuno-correlati. Questa combinazione è stata approvata per la pratica clinica corrente, ma non è utilizzabile in Italia per pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$.

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

Nel *trial* CheckMate 9LA è stata indagata l'efficacia di una diversa combinazione di chemio-immunoterapia. 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 + 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%.⁷ 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 *safety* si osserva, anche in questo studio, un incremento degli eventi avversi immuno-correlati.

Lo studio CheckMate 227 ha invece indagato la possibilità di somministrare una combinazione 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 erano 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, soprattutto nel gruppo con un PD-L1 $< 1\%$.⁸

Da rilevare che alcune combinazioni di chemio-immunoterapia possono richiedere l'uso di fattori di crescita, data la tossicità di alcuni schemi chemioterapici. Nel NSCLC l'esperienza in merito è molto limitata, mentre c'è qualche dato in più nel microcitoma, per la cui cura si devono utilizzare regimi chemioterapici più importanti.

Quali nuovi biomarker nel NSCLC non-oncogene addicted?

Il TMB come biomarker nel NSCLC

In questo scenario è evidente la necessità di individuare biomarcatori predittivi di risposta all'immunoterapia. Il Tumor Mutational Burden (TMB), cioè il carico mutazionale del tumore, potrebbe permettere di identificare i pazienti in grado di rispondere meglio all'immunoterapia e aprire alcune prospettive nell'ambito del trattamento personalizzato. Infatti alcuni recenti dati sembrerebbero mostrare che un maggior TMB si associa ad un più elevato carico di neoantigeni e quindi, verosimilmente, a una migliore risposta all'immunoterapico. Di fatto però non è stato ancora possibile tradurre questa ipotesi preliminare nella pratica clinica, perché la valutazione del TMB è stata effettuata in modo disomogeneo nei diversi studi che lo hanno indagato. Ad oggi è possibile ipotizzare che il TMB possa avere un ruolo nel selezionare il paziente per la mono-immunoterapia o per la combinazione di immunoterapici: sembra infatti che esso sia in grado di predire, in questi casi, una migliore PFS. Al contrario, se si valutano gli studi di chemio-

immunoterapia, ad un più elevato TMB non è stato associato alcun miglioramento, né in termini di PFS né in termini di OS. Una spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere legata alla capacità della chemioterapia di aumentare l'immunogenicità del tumore, permettendo che anche pazienti con un basso TMB beneficino della combinazione dei trattamenti.

**Altri biomarker
 per l'immunoterapia**

Sono stati studiati anche altri biomarcatori più specifici, quali STK11 e KEAP1, oncogeni che sembrano associati ad una minore risposta all'immunoterapia, anche se alcune recenti evidenze mostrano che, in pazienti con istotipo non squamoso, STK11 e KEAP1 sembrano causare un *outcome* peggiore con qualunque trattamento.

Nel *trial* MYSTIC, i pazienti portatori della mutazione ARID1A, che sembra essere associata a un'aumentata immunogenicità, se trattati con durvalumab e tremelimumab, quindi con una combinazione di anti-PD1 e anti-CTLA-4, mostrano un maggiore beneficio in OS rispetto alla sola chemioterapia?

Un altro possibile biomarcatore è rappresentato da POLE (*DNA polymerase epsilon*), mutazioni di DNA polimerasi che si associano anch'esse ad un aumentato carico mutazionale. Recentemente si è indagata anche la LRP1B (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1B*), le cui mutazioni sembrano essere associate a un miglioramento negli *outcome* dopo immunoterapia.

Tutti i dati raccolti in quest'ambito però sono ancora immaturi e bisognerà effettuare nuove e più approfondite indagini per poter individuare *biomarker* di interesse che possano essere applicati alla pratica clinica.

NUOVE OPPORTUNITÀ NEL TUMORE AL POLMONE SQUAMOCELLULARE

Francesco Grossi

Lo scenario attuale

Circa un terzo dei pazienti affetti da NSCLC presenta un'istologia squamocellulare. In passato questa malattia veniva curata esclusivamente con la chemioterapia, mentre oggi l'immunoterapia ha aperto nuovi scenari, anche nei pazienti con espressione di PD-L1 negativa.

La Figura 3 mostra l'algoritmo decisionale per la cura dei pazienti con tumore avanzato a istologia squamocellulare riportato nelle Linee Guida 2020 dell'European Society for Medical Oncology (ESMO).

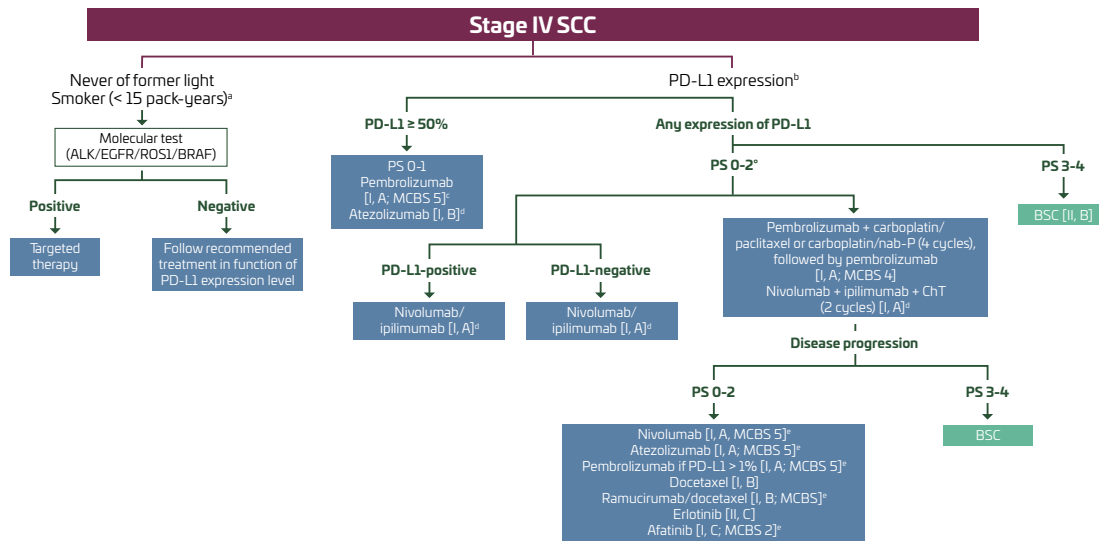
L'efficacia dell'immunoterapia è stata dapprima valutata in seconda linea, con diversi studi clinici che hanno testato farmaci, quali nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab, rispetto a docetaxel: i risultati delle sperimentazioni sono stati tutti a favore degli immunoterapici, indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

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

In prima linea gli immunoterapici nel *setting* squamoso sono stati testati in combinazioni immuno-immuno e chemio-immuno. In particolare il *trial* KEYNOTE-407 è uno studio di fase III, randomizzato e controllato che ha indagato l'aggiunta di pembrolizumab a un trattamento chemioterapico *standard* a base di carboplatino al dosaggio di AUC 6 + paclitaxel al dosaggio di 200 mg/m² oppure nab-paclitaxel settimanale al dosaggio di 100 mg/m² per 4 cicli. La terapia poteva proseguire con pembrolizumab o placebo di mantenimento.¹⁰ 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.

Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee

Figure 1. Treatment algorithm for stage IV SCC.



^a Molecular testing is not recommended in SCC, except in those rare circumstances when SCC is found in a never-, long-time ex- or light-smoker (< 15 pack-years). ^b 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. ^c 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. ^d Not EMA-approved. ^e PS > 2 patients were not enrolled in available clinical trials. In the absence of contraindications and conditioned by the registration and accessibility of anti-PD-(L)1 combinations with platinum-based ChT, this strategy might be chosen by analogy to PS 0-1 patients based on investigator opinion. Elderly patients are under-represented in available clinical trials, and frail or comorbid patients ≥ 70 years old shall be evaluated with caution.

Figure 3 - Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee

Da notare che tale risultato è stato osservato indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Quindi, nell'istotipo squamoso, la combinazione studiata ha mostrato una chiara evidenza di attività sia nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sia in quelli con PD-L1 $< 1\%$.

Ad un *follow-up* mediano di 14,3 mesi, pembrolizumab + chemioterapia ha continuato a mostrare un miglioramento clinicamente significativo 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, rispettivamente. La sottopopolazione con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ ha mostrato un chiaro vantaggio in sopravvivenza, sia in termini di OS che di PFS, mentre la popolazione con PD-L1 $< 1\%$ ha mostrato un vantaggio in PFS, risultato meno evidente in termini di OS (Figg. 4 e 5).¹¹

Dato molto interessante e positivo riguarda la PFS2 (progressione alla successiva linea di trattamento) che è risultata a favore dei pazienti randomizzati a pembrolizumab + chemioterapia, con un vantaggio evidente sia nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ che in quelli con PD-L1 $< 1\%$. Eventi avversi di grado 3-5 si sono verificati nel 74,1% dei pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab + chemioterapia e nel 69,6% di quelli che hanno ricevuto placebo + chemioterapia.¹¹

Una recente *pooled analysis* di pazienti a istotipo squamoso ed espressione di PD-L1 negativa, arruolati nei *trial* KEYNOTE-21, KEYNOTE-189 e KEYNOTE-407, tutti trattati con chemio-immunoterapia, ha evidenziato che l'aggiunta dell'immunoterapia ha apportato un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia in questo *setting*, seppure di entità minore rispetto a quello mostrato nell'istologia non squamosa.¹²

**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

KEYNOTE-407: OS

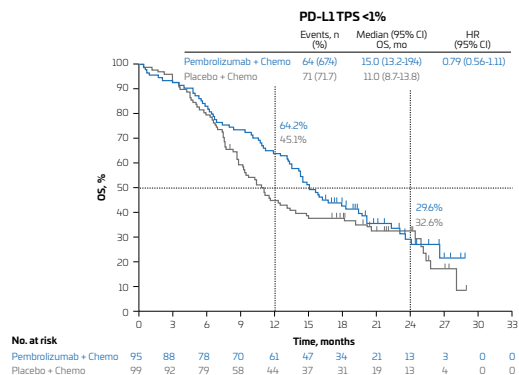
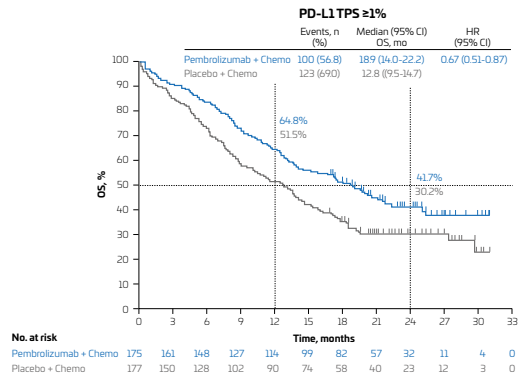
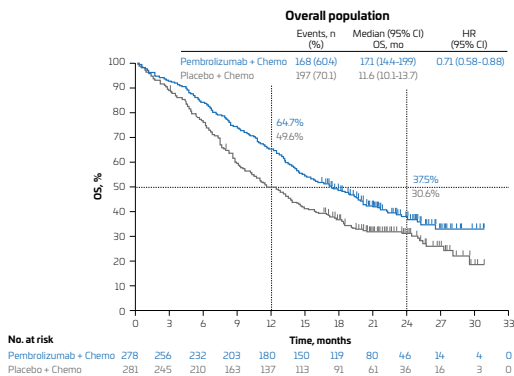
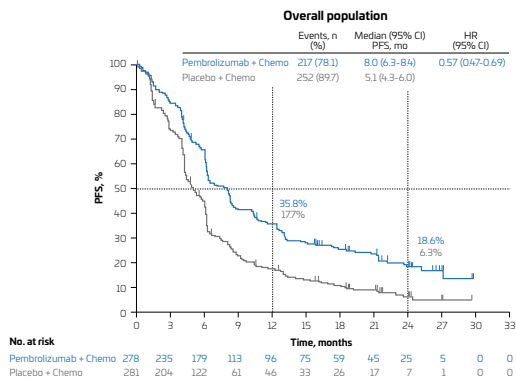


Figura 4 - Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020

KEYNOTE-407: PFS



No. at risk

	Time, months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab + Chemo		278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0	0
Placebo + Chemo		281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0	0

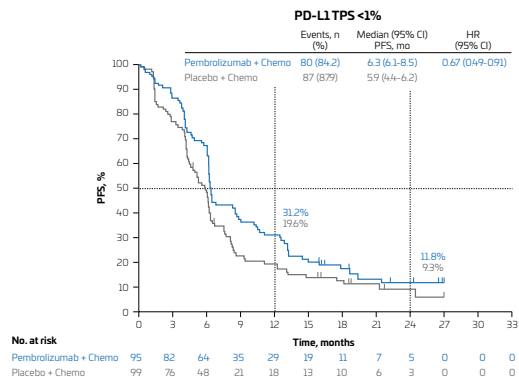
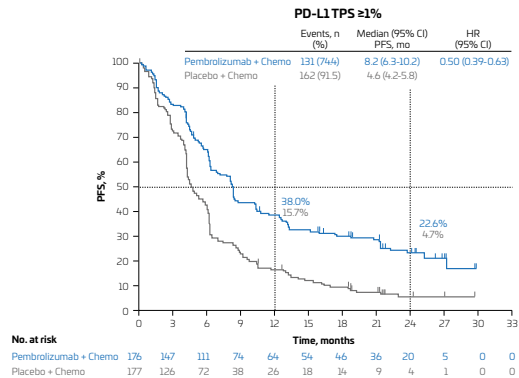


Figura 5 - Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020

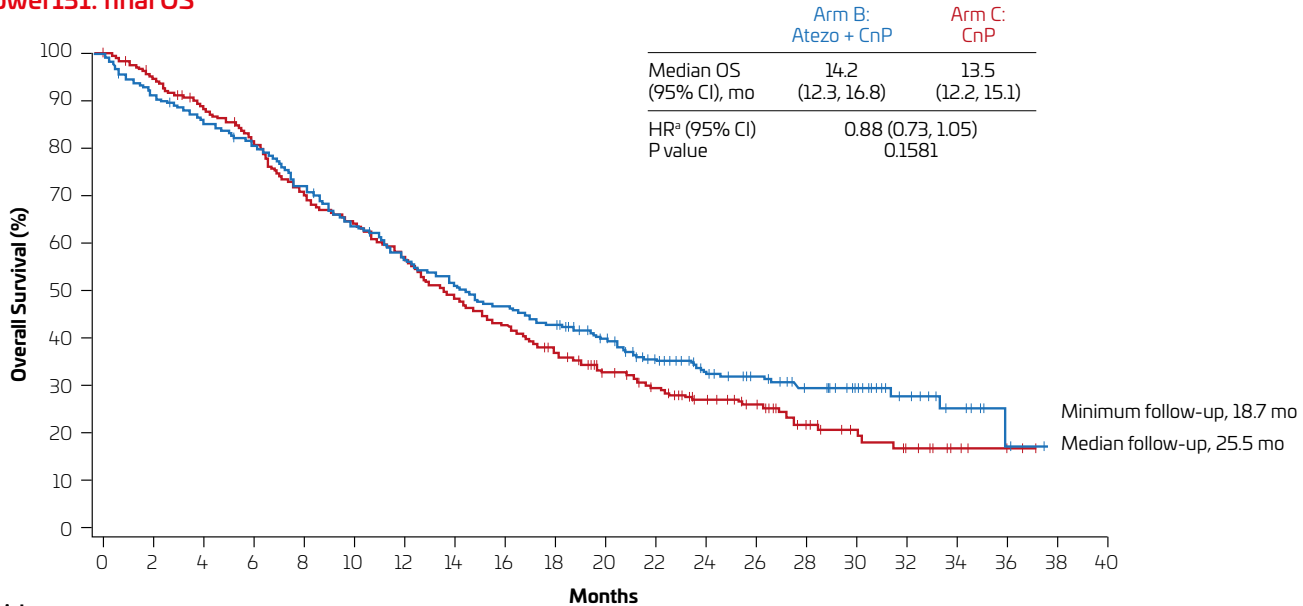
risultato negativo in quanto non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in termini di OS fra gruppi di trattamento, anche se si è manifestato un *trend* per la combinazione atezolizumab + chemioterapia (Fig. 6). Per quanto riguarda l'OS in base all'espressione di PD-L1, essa è risultata statisticamente significativa nei pazienti con un'espressione del biomarcatore elevata, mentre nei pazienti PD-L1 negativi si è evidenziato solo un *trend* a favore della combinazione con atezolizumab.¹³

Dati interessanti derivano anche dal *trial* CheckMate 227, che ha confrontato chemioterapia rispetto alla combinazione di nivolumab + ipilimumab: con la combinazione immuno-immuno si è evidenziato un beneficio in termini di OS nell'istologia squamosa, peraltro superiore a quella ottenuta con l'istologia non squamosa. Questo dato è rilevante soprattutto perché ottenuto sia nei pazienti con espressione di PD-L1 >1% sia in quelli con PD-L1 <1%.¹⁴

Anche nello studio CheckMate 9LA, che ha valutato la combinazione nivolumab + ipilimumab + chemioterapia rispetto a sola chemioterapia, il beneficio nell'istologia squamosa (30% dei pazienti) è stato osservato con la combinazione chemio-immuno ed ha avuto un'entità leggermente superiore rispetto a quello rilevato nell'istologia non squamosa, a prescindere dall'espressione di PD-L1.¹⁵

Quindi nei pazienti con NSCLC avanzato a istotipo squamoso, oggi il trattamento *standard* è la combinazione chemio-immunoterapia con un solo composto immunoterapico; in Italia tale combinazione con pembrolizumab è limitata (per criteri di rimborsabilità) ai soggetti con espressione di PD-L1 <50%. Nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥50% la mono-immunoterapia, in particolare con pembrolizumab, è un'opzione nei pazienti squamosi non idonei alla CT a base di platino. La combinazione di chemioterapia e due immunoterapici ha dato dei risultati sicuramente interessanti in questo *setting*, ma tali evidenze devono ancora essere verificate rispetto ai trattamenti *standard* attualmente in uso.

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	187	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

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

Caso formativo: paziente con NSCLC, PD-L1 negativo

Lucio Buffoni

- Uomo di 65 anni, PS ECOG 0/1, fumatore attivo, senza esposizioni note e familiarità per patologia neoplastica; in anamnesi presenta ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico;
- da circa un mese è affetto da tosse stizzosa, dispnea modesta; calo ponderale di circa 2 kg; è presente un’adenopatia sovraclaveare destra;
- la TAC evidenzia lesione probabilmente primitiva in sede apicale sinistra, impegno mediastinico importante con adenopatie e una lesione surrenalica a sinistra;
- biopsia su linfonodo sovraclaveare destro con risultato di adenocarcinoma, *non-oncogene addicted*, PD-L1 negativo.

Maschio
 Anni 65, PS ECOG 0/1
 Fumatore attivo di 35 P/Y
 Non esposizioni note
 Nega familiarità per
 patologia neoplastica

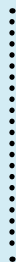
● **ANAMNESI**
 ● Ipertensione arteriosa in
 ● trattamento farmacologico
 ●
 ●
 ●

● **ALLERGIE**
 ● Nega
 ●
 ●
 ●

● Da circa un mese dispnea
 ● modesta, calo ponderale di
 ● circa 2 kg, tosse stizzosa
 ●
 ● Effettua accertamenti
 ● radiologici

Snodo decisionale:

- 1) Cisplatino/pemetrexed
- 2) Carboplatino/pemetrexed/pembrolizumab
- 3) Cisplatino/pemetrexed/pembrolizumab
- 4) Nivolumab/ipilimumab
- 5) Pembrolizumab
- 6) Monochemioterapia
- 7) Carboplatino/taxolo/bevacizumab



La scelta più corretta in un paziente come quello descritto, ancora abbastanza giovane, in buone condizioni generali e senza importanti comorbidità è la terapia con cisplatino/pemetrexed/pembrolizumab.

VARIAZIONI DI UNA CONDIZIONE A PARITÀ DELLE ALTRE

- In un paziente con le stesse condizioni cliniche del precedente, ma che ha 75 anni, è indicato optare per carboplatino/pemetrexed/pembrolizumab.

Maschio
Anni 75, PS ECOG 0/1
 Fumatore attivo di 35 P/Y
 Non esposizioni note
 Nega familiarità per
 patologia neoplastica

⋮ **ANAMNESI**
 ⋮ Ipertensione arteriosa in
 ⋮ trattamento farmacologico
 ⋮
 ⋮

⋮ **ALLERGIE**
 ⋮ Nega
 ⋮
 ⋮

⋮ Da circa un mese dispnea
 ⋮ modesta, calo ponderale di
 ⋮ circa 2 kg, tosse stizzosa
 ⋮
 ⋮ Effettua accertamenti
 ⋮ radiologici

- In paziente con età ≥ 80 anni è importante valutare:
 - fragilità dal punto di vista clinico, psicologico e sociale (presenza di un *caregiver*);
 - funzionalità renale;
 - quanto il paziente sia davvero in grado di completare un percorso con chemio-immunoterapia (cioè di ricevere almeno 4 cicli).

Se il PS fosse 0, l'opzione potrebbe essere carboplatino/pemetrexed/pembrolizumab, eventualmente riducendo la dose di carboplatino da AUC5 a AUC4 e mantenendo il dosaggio di pemetrexed e di pembrolizumab. In questi casi è utile il consulto del geriatra. Per definire il PS dei pazienti più anziani è spesso utile la *Karnofsky performance status scale* che è più articolata della scala ECOG.

Maschio
Anni ≥ 80 , PS ECOG 0/1
 Fumatore attivo di 35 P/Y
 Non esposizioni note
 Nega familiarità per
 patologia neoplastica

● **ANAMNESI**

- Ipertensione arteriosa in
- trattamento farmacologico
-
-
-

● **ALLERGIE**

- Nega
-
-
-
-

- Da circa un mese dispnea
- modesta, calo ponderale di
- circa 2 kg, tosse stizzosa
-
- Effettua accertamenti
- radiologici

- In paziente con 65 anni e un PS 2 attribuibile a malattia (ma anche in un paziente di 50 anni) è importante esaminare approfonditamente il PS con la *Karnofsky scale* e capire se si può contare sulla presenza di un *caregiver*. Se queste condizioni lo permettono si può optare per carboplatino/pemetrexed/pembrolizumab.
 La tripletta è giustificata considerando che il PS è legato al carico di malattia e quindi si tenta di usare il regime che ha più probabilità di dare al paziente un miglioramento clinico.

Maschio
Anni 65, Anni 50
PS ECOG 2
 Fumatore attivo di 35 P/Y
 Non esposizioni note
 Nega familiarità per
 patologia neoplastica

● **ANAMNESI**
 ● Ipertensione arteriosa in
 ● trattamento farmacologico
 ●
 ●
 ●
 ●

● **ALLERGIE**
 ● Nega
 ●
 ●
 ●

● Da circa un mese dispnea
 ● modesta, calo ponderale di
 ● circa 2 kg, tosse stizzosa
 ●
 ● Effettua accertamenti
 ● radiologici
 ●

- In un paziente di 65 anni che non ha mai fumato è comunque importante somministrare una schedula di terapia che copra un ampio spettro di possibilità e quindi utilizzare un regime di chemio-immunoterapia. L'opzione in questo caso è cisplatino/pemetrexed/pembrolizumab. Il pannello per la ricerca delle mutazioni deve essere molto affidabile.

Maschio
 Anni 65, PS ECOG 0/1
Mai fumatore
 Non esposizioni note
 Nega familiarità per
 patologia neoplastica

⋮ **ANAMNESI**
 ⋮ Ipertensione arteriosa in
 ⋮ trattamento farmacologico
 ⋮
 ⋮
 ⋮

⋮ **ALLERGIE**
 ⋮ Nega
 ⋮
 ⋮
 ⋮

⋮ Da circa un mese dispnea
 ⋮ modesta, calo ponderale di
 ⋮ circa 2 kg, tosse stizzosa
 ⋮
 ⋮ Effettua accertamenti
 ⋮ radiologici

- In un paziente che ha alcune comorbidità, quali cardiopatia coronarica recente trattata, diabete in insulino-terapia, modesta insufficienza renale cronica, la maggior parte dei partecipanti ritiene opportuno orientarsi su carboplatino/pemetrexed/pembrolizumab con il carboplatino che può essere ridotto. La tossicità renale va valutata attentamente durante tutta la terapia. In questo modo si forniscono al paziente tutte le possibilità di cura, in quanto la sinergia della chemioterapia con l'immunoterapia è fondamentale in termini di efficacia. In quest'ambito la chemioterapia metronomica potrebbe essere molto utile, ma le evidenze basate su studi clinici sono ancora scarse. Qualche altro partecipante, invece, con un atteggiamento più cauto, inizierebbe con il solo carboplatino per poi, se non si instaurano problemi particolari, continuare con l'aggiunta di immunoterapia e pemetrexed. Nei casi di pazienti con comorbidità, la gestione multidisciplinare è fondamentale per poter impostare e mantenere il trattamento antitumorale.

Maschio
 Anni 65, PS ECOG 0/1
 Fumatore attivo di 35 P/Y
 Non esposizioni note
 Nega familiarità per
 patologia neoplastica

- **ANAMNESI**
- Ipertensione arteriosa in
- trattamento farmacologico
-
-
- **CAD NSTEMI sottoposta**
- **a PTCII e STENT IVA e**
- **CX (2018). Diabete in**
- **insulinoterapia.**
- **Modesta IRC**

- **ALLERGIE**
- Nega
-
-
-
-
-
-

- Da circa un mese dispnea
- modesta, calo ponderale di
- circa 2 kg, tosse stizzosa
-
- Effettua accertamenti
- radiologici
-
-

- In un paziente che presenta cefalea con evidenza di metastasi cerebrali e in trattamento con terapia steroidea *per os* ad alto dosaggio è indicata la tripla di farmaci (schema carboplatino (cisplatino) /pemetrexed/pembrolizumab). L'immunoterapia può essere anche iniziata successivamente alla chemioterapia, dopo che le condizioni cliniche abbiano permesso un abbassamento della dose di desametasone. Può eventualmente essere utilizzata in contemporanea la radioterapia per ottenere lo stesso scopo.

Maschio
 Anni 65, PS ECOG 0/1
 Fumatore attivo di 35 P/Y
 Non esposizioni note
 Nega familiarità per
 patologia neoplastica

● ANAMNESI

● Ipertensione arteriosa in
 ● trattamento farmacologico
 ●
 ●
 ●
 ●
 ●
 ●

● ALLERGIE

● Nega
 ●
 ●
 ●
 ●
 ●
 ●

● Da circa un mese dispnea
 ● modesta, calo ponderale di
 ● circa 2 kg, tosse stizzosa,
 ● **cefalea**
 ●
 ●

● Dopo stadiazione
 ● radiologica avvia terapia
 ● steroidea per OS ad alto
 ● dosaggio: **desametasone**
 ● **64 gocce x 2/die**

Survey

Quesito 1

Quale delle seguenti definizioni descrive meglio la tua pratica clinica?

- a. I pazienti affetti da NSCLC con PD-L1 negativo sono un'entità trascurabile nella mia esperienza
- b. I pazienti affetti da NSCLC con PD-L1 negativo rappresentano circa 1/3 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 malattia avanzata nella mia esperienza

Risultati: Il 70% dei partecipanti ha scelto la risposta b, come atteso; le altre due risposte hanno ricevuto entrambe il 15% dei voti.

Quesito 2

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

- a. Sì
- b. Sì, molto importante
- c. No
- d. No, non molto importante
- e. Sì, insieme ad altri *driver* quali l'età, il PS e il carico di malattia

Risultati: Il 13% dei votanti ha scelto la risposta a, il 6% la b, la maggior parte ha selezionato la risposta e. Il PD-L1 $\geq 50\%$ è il primo parametro da tenere in considerazione per capire chi è candidabile al trattamento con monoimmunoterapia. L'ideale però sarebbe poter decidere se candidare un paziente a immunoterapia con agente singolo piuttosto che alla combinazione non solo in base al valore di PD-L1, ma anche valutando altri parametri. Ad esempio, a volte si assiste al caso di un paziente con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ e con un carico di malattia particolarmente elevato: questo soggetto, se presenta un buon PS, potrebbe ricevere beneficio dalla combinazione di chemio-immunoterapia. Purtroppo tale combinazione è stata approvata per la pratica clinica corrente, ma non è utilizzabile in Italia per pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$.

Quesito 3

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

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

Risultati: Nella gran parte dei casi i votanti hanno scelto la risposta d, una parte ha scelto la c e una piccola porzione la b. Quindi dai risultati emerge che, quando si candida il paziente PD-L1 negativo alla combinazione chemio-immunoterapia, è perché si ha fiducia nella schedula e nella sua attività.

Quesito 4

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

- a. Età
- b. PS
- c. Carico di malattia
- d. Tipo di istologia
- e. Possibilità di scrivere l'immunoterapia in seconda linea

Risultati: La gran parte dei partecipanti ha selezionato la risposta b. Nessuno ha individuato l'età come fattore limitante e anche l'istologia non è considerata un *driver* di scelta.

Quesito 5

Quali sono i motivi che ti stimolano nella prescrizione della combinazione di chemio-immunoterapia nei pazienti affetti NSCLC avanzato?

- a. La possibilità di effettuare l'immunoterapia da subito e poi il mantenimento (nel carcinoma squamoso ad esempio, il trattamento del quale, altrimenti, non prevedrebbe una terapia di mantenimento)
- b. La riduzione dei fallimenti iniziali

- c. La maggior attività e quindi la maggiore probabilità di risposta soprattutto in casi di elevato carico di malattia
- d. La tossicità contenuta, come emerge dagli studi clinici nonostante l'impiego di tre farmaci

Risultati: Il 40% della casistica ha scelto la risposta a, il 20% la b e la rimanente quota di partecipanti si è suddivisa equamente selezionando la c e la d.

CONCLUSIONI

Le evidenze cliniche hanno dimostrato il beneficio di pembrolizumab e chemioterapia in prima linea nei pazienti con NSCLC *non-oncogene addicted* avanzato non squamoso. Recentemente la combinazione è stata approvata in prima linea anche nell'istologia squamosa e ciò ha fornito una nuova efficace opzione terapeutica in questo *setting* di pazienti particolarmente complesso. Gli studi clinici evidenziano che l'efficacia di tale strategia è indipendente dall'espressione di PD-L1.

In Italia pembrolizumab in combinazione con chemioterapia è rimborsato solo per i pazienti con espressione di PD-L1 <50%; dalla discussione tenutasi durante il *meeting* emerge però il parere condiviso che anche pazienti con espressione di PD-L1 ≥50% potrebbero trarre giovamento da questa strategia terapeutica, soprattutto nel caso presentino un buon PS, parametro che i clinici considerano fondamentale per guidare la scelta del trattamento.

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. Carbone DP et al. N Engl J Med 2017;376:2415-2426
4. Mok TSK et al. 2019;393(10183):P1819-P1830
5. Gandhi L et al. N Engl J Med 2018;378:2078-2092
6. Gadgeel S et al. J Clin Oncol 2020;38:14:1505-1517
7. Reck M et al. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):9501
8. Ramalingam SS et al. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):9500
9. Rizvi NA et al. WCLC 2019. Abstract OA04.07
10. Paz-Ares L et al. N Engl J Med 2018;379(21):2040-2051
11. Paz-Ares L et al. J Thorac Oncol 2020;15(10):1657-1666
12. Borghaei H et al. WCLC 2019. Abstract MA25.01
13. Jotte R et al. J Thorac Oncol 2020;15(8):1351-1360
14. Hellmann MD et al. N J Med 2018;378(22):2093-2104
15. Paz-Ares L et al. Lancet Oncol 2021;22(2):198-211

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