



NSCLC - LINEE SUCCESSIVE

237

QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI
IN PROGRESSIONE AGLI ANTI-EGFR?

239

QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI ALK+ / ROS1+
IN PROGRESSIONE?

243

QUALI CHEMIOTERAPIE SUCCESSIVE NEI PAZIENTI
NON ONCOGENE-ADDICTED?

246

QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI
II LINEA NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALE TRATTAMENTO PER I PAZIENTI IN PROGRESSIONE AGLI ANTI-EGFR?

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e mutazione di EGFR trattati in prima linea con inibitore tirosin-chinasico di prima o seconda generazione (gefitinib, erlotinib, afatinib), dopo una mediana di circa 9-13 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. La principale causa di resistenza acquisita è la comparsa di una nuova mutazione puntiforme di EGFR (p.Thr790Met, o T790M) che è responsabile di circa il 50% delle progressioni. L'osimertinib è un inibitore orale di EGFR di terza generazione, sviluppato nell'ambito degli studi definiti AURA, che ha riportato una buona attività in studi di fase I e II nei pazienti con la mutazione di EGFR T790M [1-3].

Lo studio di fase III, definito AURA3 [4], ha arruolato 419 pazienti con NSCLC avanzato in progressione dopo una prima linea con anti-EGFR di prima o seconda generazione e con presenza della mutazione T790M. I pazienti erano randomizzati a ricevere osimertinib (80 mg/die) versus chemioterapia con platino/pemetrexed, seguiti da pemetrexed di mantenimento. La sopravvivenza mediana libera da progressione, obiettivo primario, è risultata di 10.1 mesi nel braccio osimertinib rispetto 4.4 mesi della chemioterapia (hazard ratio 0.30; intervallo di confidenza al 95% 0.23-0.41; $p < 0.001$). Il vantaggio in PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi, incluso quello dei pazienti con metastasi cerebrali ($n = 144$). I dati di sopravvivenza non sono ancora maturi. La risposta obiettiva ORR è stata del 71% e 31%, rispettivamente. L'osimertinib ha migliorato i sintomi correlati alla malattia in maniera significativa rispetto alla chemioterapia. Il profilo di tossicità di osimertinib è risultato migliore, con un'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 del 23% versus il 47% riportato con la chemioterapia. Le tossicità più frequenti riportate con l'osimertinib sono state la diarrea, il rash cutaneo.

Nello studio la determinazione della presenza della T790M era fatta su re-biopsia tessutale ma era prevista anche la sua valutazione su DNA tumorale circolante. Il vantaggio di osimertinib si è confermato anche nel sottogruppo di pazienti positivo per T790M su DNA tumorale circolante. Pertanto, qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata per la selezione dei pazienti al trattamento con osimertinib.

L'osimertinib è attualmente rimborsato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione per la presenza di mutazione T790M.

Tuttavia, a seguito dell'approvazione e la raccomandazione di osimertinib

nella prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazioni di EGFR, saranno sempre meno i pazienti che riceveranno un anti-EGFR di prima o seconda generazione. Una diretta conseguenza sarà quindi la necessità di utilizzare una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento. In tal senso, lo studio IMpower 150, di fase III nell'istologia non-squamosa, prevedeva l'inclusione di pazienti con mutazione di EGFR e ALK in progressione a terapia target specifica. In questo studio, il vantaggio in PFS si è mantenuto anche nella popolazione mutata in favore della terapia di combinazione con carboplatino/paclitaxel/bevacizumab e atezolizumab [5].

RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC ed in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione la determinazione della presenza della mutazione di resistenza T790M è mandatoria. Qualora non fosse possibile una re-biopsia tessutale, la biopsia liquida è raccomandata.**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR di prima e seconda generazione con presenza di mutazione di resistenza T790M, il trattamento raccomandato è rappresentato dall'osimertinib**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

BIBLIOGRAFIA

1. Jänne PA, Yang JC, Kim DW et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-1699.
2. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* 2017;35:1288-1296.
3. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1643-1652.
4. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-640.
5. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288-2301.

NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALE TRATTAMENTO DI II LINEA PER I PAZIENTI ALK+ / ROS1+ IN PROGRESSIONE?

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK-riarrangiati trattati in prima linea con crizotinib dopo una mediana di circa 12 mesi sviluppa una resistenza al trattamento. Diversi inibitori di ALK di seconda e terza generazione come ceritinib, alectinib e brigatinib sono stati studiati in pazienti ALK-riarrangiati in progressione dopo crizotinib riportando risultati molto interessanti [1-3].

Lo studio di fase III ASCEND-5 ha randomizzato 231 pazienti affetti da NSCLC con riarrangiamento di ALK che erano stati precedentemente trattati con chemioterapia (una o due linee di terapia, di cui una a base di platino) e con crizotinib e che erano in progressione di malattia [4]. I pazienti sono stati randomizzati a ceritinib (750 mg/die) o chemioterapia con pemetrexed o docetaxel, a scelta dello sperimentatore. Ai pazienti del braccio della chemioterapia era consentito il cross-over a ceritinib in caso di progressione. La sopravvivenza mediana libera da progressione, obiettivo primario dello studio, è stata di 5.4 mesi con il ceritinib e 1.6 mesi con la chemioterapia (hazard ratio [HR] 0.49, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.36-0.67; $p < 0.0001$). La risposta obiettiva (ORR) è stata del 39.1% 6.9%, rispettivamente. Il ceritinib si è dimostrato superiore in tutti i sottogruppi inclusi i pazienti con metastasi cerebrali. Al momento dell'analisi, non vi erano differenze in termini di OS (HR 1.0, IC 95% 0.67-1.49; $p = 0.50$). La tossicità di grado 3-4 più frequentemente osservata con il ceritinib è stata quella epatica con incremento delle transaminasi e della gamma GT. Il ceritinib è stato sviluppato alla dose di 750 mg/die assunto a digiuno. Lo studio ASCEND-8 ha verificato che se il ceritinib è assunto durante un pasto leggero a basso contenuto di grassi anche la dose più bassa a 450 mg/die è egualmente attiva ma meno tossica rispetto ai 750 mg/die [5, 6].

In Italia il ceritinib è approvato e rimborsato per il trattamento dei pazienti con NSCLC ALK-riarrangiati in progressione da crizotinib sia alla dose di 750 che a 450 mg/die.

Anche altri inibitori di ALK hanno dimostrato attività ed efficacia sia in pazienti resistenti al crizotinib che in prima linea di terapia. Lo studio di fase III ALUR ha randomizzato 107 pazienti ALK-riarrangiati pretrattati con una linea di chemioterapia a base di platino e resistenti al crizotinib a ricevere

alectinib 600 mg/die versus pemetrexed o docetaxel. La PFS mediana, obiettivo primario dello studio è stata di 9.6 mesi per alectinib e 1.4 mesi per la chemioterapia (HR 0.15, IC 95% 0.08-0.29; $p < 0.001$). Il vantaggio in PFS per alectinib è stato costante in tutti i sottogruppi incluso i pazienti con metastasi cerebrali. Il profilo di tossicità di alectinib è stato migliore rispetto a quello riportato con la chemioterapia [7].

Lo studio di fase II randomizzato ALTA ha arruolato 222 pazienti ALK-riarrangiati e resistenti al crizotinib a ricevere due diverse dosi di brigatinib: 90 mg/die oppure 180 mg/die per 7 giorni come dose carico seguiti da 90 mg/die. La ORR è stata di 55% per il braccio con la dose di carico e 51% nel braccio a dose standard con una PFS mediana di 16.7 e 9.2 mesi, rispettivamente. Le più frequenti tossicità di grado 3-4 sono state l'incremento della creatinina fosfochinasi, l'ipertensione, la polmonite con incidenza simile tra i due bracci di trattamento. Il braccio che prevedeva la dose di carico ha riportato un miglior controllo della malattia anche a livello cerebrale [8]. Sulla base di questi risultati, brigatinib è approvato da FDA ed EMA per l'utilizzo in pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato in progressione a crizotinib. Il lorlatinib, altro inibitore di ALK e ROS1, è stato studiato in fase I in 41 pazienti ALK-riarrangiati già pretrattati con almeno un altro inibitore di ALK.

Lorlatinib è stato somministrato a vari livelli di dose riportando una ORR del 46% e nei 26 pazienti che avevano ricevuto > 2 inibitori di ALK la ORR è stata del 42%. La principale tossicità è stata la ipercolesterolemia e la neuropatia periferica. La dose raccomandata per i successivi studi è stata di 100 mg/die. Il lorlatinib ha dimostrato attività anche a livello cerebrale [9].

Uno studio di fase II successivo ha confermato l'attività del lorlatinib sia in pazienti pretrattati che in pazienti naive ed il farmaco è attualmente in studio nella prima linea di trattamento [10]. Al momento della stesura delle presenti linee guida, al di fuori del ceritinib e di alectinib, in Italia non sono disponibili altri inibitori di ALK per il trattamento dei pazienti ALK-riarrangiati resistenti al crizotinib. Tuttavia, vista la recente approvazione e raccomandazione di alectinib nella terapia di prima linea del NSCLC ALK+, sempre meno pazienti riceveranno una prima linea di terapia con crizotinib. La somministrazione di lorlatinib, dopo una prima linea con alectinib, non è ancora rimborsabile in Italia al momento della stesura delle presenti linee guida.

Inoltre, uno studio mirato delle resistenze acquisite ai farmaci inibitori di ALK sarebbe indicato in presenza di una disponibilità di farmaci ALK inibitori approvati tale da garantire un possibile approccio terapeutico di

sequenze terapeutiche guidate dal profilo di sensibilità delle mutazioni di ALK ai diversi farmaci [11].

Nei pazienti ROS1 riarrangiati in progressione a crizotinib di prima linea, non esiste ad oggi una rimborsabilità in Italia per ulteriori linee con TKI. In particolare, sono disponibili dati relativi ad uno studio di fase I-II con lorlatinib in pazienti sia TKI-naive che pretrattati. In questo studio, il tasso di risposta nei pazienti TKI naive è stato del 62%, mentre nei pazienti pretrattati del 35%. Il tasso di risposta a livello intracranico è stato del 64% e 50%, rispettivamente [12].

RACCOMANDAZIONI

- **In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione al crizotinib, il trattamento raccomandato è rappresentato da alectinib (al momento della stesura delle presenti linee guida, brigatinib e lorlatinib non sono ancora rimborsati in Italia).**

LIVELLO DI EVIDENZA IA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- **In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione ad alectinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino (il trattamento con lorlatinib non è ancora rimborsato in Italia, al momento della stesura delle presenti linee guida).**

LIVELLO DI EVIDENZA IIIB

BIBLIOGRAFIA

1. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370:1189-1197.
2. Kim DW, Mehra R, Tan DS et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:452-463.
3. Crinò L, Ahn MJ, De Marinis F et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34:2866-2873.
4. Shaw AT, Kim TM, Crinò L et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-886
5. Cho BC, Kim DW, Bearz A et al. ASCEND-8: A randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12:1357-1367.
6. Cho BC, Obermannova R, Bearz A et al. Efficacy and updated safety of ceritinib (450 mg or 600mg) with low-fat meal vs 750 mg fasted in ALK+ metastatic NSCLC. *IASLC 18th World Conference on Lung Cancer Abstract Book 2017*; pp. 112-113 (abstract OA 05.07).
7. Novello S, Mazieres J, Oh IJ et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018; [Epub ahead of print].
8. Ahn MJ, Camidge DR, Tiseo M et al. Brigatinib in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC: updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase 2 trial. *IASLC 18th World Conference on Lung Cancer Abstract Book 2017*; pp. 112-113 (abstract OA 05.05).
9. Shaw AT, Felip E, Bauer TM et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1590-1599
10. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1654-1667.
11. Shaw A, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019 37:16, 1370-1379.
12. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019 20(12):1691-1701.

NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALI CHEMIOTERAPIE SUCCESSIVE NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

Nei pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di chemioterapia a base di platino, i chemioterapici approvati nel trattamento di II linea sono due: il docetaxel e il pemetrexed (quest'ultimo solo nell'istotipo non-squamoso) [1-3].

Nel tentativo di migliorare i risultati piuttosto limitati ottenuti con la chemioterapia di seconda-linea nello studio di fase III LUME-Lung 1 si è valutata se l'aggiunta del nintedanib, piccola molecola assunta per via orale, potesse migliorare l'attività del docetaxel. Il nintedanib è un farmaco anti-angiogenetico, inibitore delle angiocinasasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- α e - β), RET, FLT3 e Src [4]. Un totale di 655 pazienti affetti da qualsiasi istotipo di NSCLC, precedentemente trattati con un regime di chemioterapia sono stati randomizzati a ricevere il docetaxel, 75 mg/m² al giorno 1, più nintedanib, 200 mg due volte al giorno, o placebo giorni 2-21 ogni 3 settimane, fino a tossicità inaccettabile o progressione di malattia. L'obiettivo primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). L'obiettivo secondario era la sopravvivenza (OS), valutata mediante una analisi gerarchica pre-specificata secondo il seguente ordine: 1) nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro 9 mesi dall'inizio della prima linea; 2) in tutti i pazienti con adenocarcinoma; 3) in tutti i pazienti. La PFS mediana è stata di 3.4 mesi nel braccio di docetaxel più nintedanib verso 2.7 mesi nel braccio di docetaxel più placebo (hazard ratio [HR] 0.79, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.68-0.92; $p = 0.0019$). Il vantaggio in PFS è stato osservato indipendentemente dalla istologia. Nei pazienti con adenocarcinoma in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea, la OS mediana è stata di 10.9 mesi per il nintedanib e 7.9 mesi per il placebo (HR 0.75, IC 95% 0.60-0.92; $p = 0.0073$) e per tutti i pazienti con adenocarcinoma (12.6 versus 10.3 mesi; HR 0.83, IC 95% 0.70-0.99). Nell'intera popolazione la OS è stata di 10.1 mesi versus 9.1 mesi, rispettivamente (HR 0.94, IC 95% 0.83-1.05). La risposta obiettiva è stata simile tra i due bracci di trattamento con il 4.4% per il nintedanib e 3.3% per il placebo in tutte le istologie, mentre 4.7% e 3.6% nell'adenocarcinoma, rispettivamente. In particolare, nei pazienti con adenocarcinoma in progressione durante la prima linea di chemioterapia la OS mediana è stata di 9.8 versus 6.3 mesi, rispettivamente (HR 0.62, 95% IC 0.41-0.94) [5]. Le tossicità di grado 3-4 più frequenti riportate nel gruppo di pazienti trattati con il nintedanib rispetto a quelli trattati con il placebo sono stata la diarrea (6.6% versus 2.2%), l'incremento

delle transaminasi (7.8% versus 0.9%), la nausea (0.8% versus 0.9%) e la riduzione dell'appetito (1.4% versus 1.2%). Non vi sono state differenze significative tra i due bracci in termini di qualità della vita [6]. Comunque, è da evidenziare che l'analisi gerarchica della OS è stata introdotta prospetticamente quando lo studio era già iniziato e dopo che l'analisi primaria per la PFS era già stata effettuata, ma prima della chiusura del database per la OS. In base a questi dati, nintedanib è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC ad istologia adenocarcinoma localmente avanzato, localmente recidivante o metastatico dopo chemioterapia di prima linea. In questo contesto si discute anche lo studio di fase III BR.21 che ha arruolato 731 pazienti con NSCLC in II o III linea, non selezionati per caratteristiche cliniche e biologiche, portando all'approvazione dell'erlotinib per il trattamento dei pazienti chemioresistenti nel NSCLC avanzato. I risultati dello studio hanno decretato il raggiungimento dell'obiettivo principale, con un prolungamento della OS. I pazienti nel gruppo con erlotinib hanno avuto un prolungamento del 42.5% della OS (6.7 mesi) versus placebo (4.7 mesi, HR 0.73; $p = 0.001$). La PFS è stata di 2.2 mesi nel gruppo con erlotinib versus 1.8 mesi nel gruppo con placebo (HR 0.61; $p < 0.001$). L'erlotinib è un'indicato anche nella terapia di III linea [7].

RACCOMANDAZIONI

- **Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, può essere considerata la monochemioterapia con docetaxel o pemetrexed (per il pemetrexed limitatamente all'istologia non squamosa).**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- **In pazienti affetti da adenocarcinoma del polmone non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, la combinazione di nintedanib a docetaxel può essere considerata soprattutto per i pazienti con malattia progredita entro i 9 mesi dall'inizio del trattamento di prima linea.**

LIVELLO DI EVIDENZA **III**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

- **Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione alla terapia di prima linea, erlotinib, sebbene approvato, non dovrebbe essere considerato come un'opzione di trattamento.**

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**

GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

BIBLIOGRAFIA

1. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum- based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2085-2103.
2. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.
3. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:143-155.
5. Gottfried M, Bannouna J, Bondarenko I et al. Efficacy and safety of nintedanib plus docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma: complementary and exploratory analyses of the phase III LUME-Lung 1 study. *Target Oncol* 2017;12:475-485.
6. Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:317-326.
7. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-132.

NSCLC - LINEE SUCCESSIVE QUALE TRATTAMENTO IMMUNOTERAPICO DI II LINEA NEI PAZIENTI NON ONCOGENE-ADDICTED?

I pazienti affetti da carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC), non oncogene-addicted, in progressione ad una prima linea di chemioterapia possono essere considerati per un trattamento di seconda linea con immunoterapia. Numerosi studi di fase III hanno confrontato, in seconda linea, un immunoterapico con il docetaxel, considerato lo standard in questa linea di trattamento.

Gli studi CheckMate-017 [1] per i pazienti con NSCLC ad istologia squamosa e CheckMate-057 [2] per la istologia non-squamosa hanno confrontato il nivolumab, anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 (programmed cell death-1) completamente umano, versus il docetaxel.

Lo studio Checkmate-017 ha randomizzato 272 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia squamosa a ricevere nivolumab, alla dose di 3 mg/kg ogni 2 settimane, o docetaxel, alla dose standard di 75 mg/m² ogni 3 settimane. L'obiettivo primario era la sopravvivenza (OS) che è stata di 9.2 mesi con il nivolumab e 6.0 mesi con il docetaxel (hazard ratio [HR] 0.59, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.44-0.71; $p < 0.001$). La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) è stata di 3.5 versus 2.8 mesi, rispettivamente (HR 0.62, IC 95% 0.47-0.81; $p < 0.001$). La risposta obiettiva (ORR) è stata del 20% versus 9%, rispettivamente ($p = 0.008$). Il nivolumab è stato meglio tollerato con tossicità di grado 3-4 del 7% versus il 55% riscontrato con il docetaxel. La tossicità immuno-relata è stata rappresentata dall'ipotiroidismo riscontrato nel 4% versus lo 0% la polmonite del 5% versus lo 0% del docetaxel. La valutazione retrospettiva dell'espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) non è risultata essere prognostica né predittiva in termini di efficacia per tutti gli obiettivi considerati, a nessuno dei valori pre-specificati di cut-off (1%, 5%, 10%) [1].

Lo studio Checkmate-057 ha randomizzato 582 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa, a ricevere nivolumab (3 mg/kg ogni due settimane) o

docetaxel (75 mg/mq ogni tre settimane). Era consentito arruolare anche pazienti che avessero ricevuto precedenti terapie con inibitori tirosino-chinasici in caso di mutazione EGFR o riarrangiamenti di ALK. Anche in questo studio l'obiettivo primario era la OS mediana che è stata di 12.2 mesi per il nivolumab e 9.4 mesi per il docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.59-0.89; $p = 0.002$). Il vantaggio della OS è stato costante in tutti i sottogruppi pre-specificati ad eccezione dei pazienti trattati in terza linea, quelli con metastasi cerebrali, e quelli con mutazione di EGFR. La ORR è stato del 19% nel braccio nivolumab e del 12% nel braccio di docetaxel ($p = 0.02$). Non sono state osservate differenze in PFS con una mediana di 2.3 e 4.2 mesi, rispettivamente (HR 0.92, IC 95% 0.77-1.1; $p = 0.39$). Anche in questo studio il profilo di tossicità del nivolumab è stato migliore con eventi avversi di grado 3-5 del 10% rispetto al 54% riportato dal docetaxel. Anche in questo studio è stata valutata retrospettivamente l'espressione di PD-L1 che al test di interazione ha suggerito una forte associazione tra espressione di PD-L1 e gli obiettivi di efficacia, osservata con tutti i cut-off di espressione pre-specificati ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$). In particolare, la HR per morte è stata di 0.59, 0.43 e 0.40 in favore di nivolumab nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, mentre è stata di 0.87, 0.96 e 0.96 nei pazienti con espressione di PD-L1 rispettivamente $< 1\%$, $< 5\%$ e $< 10\%$ [2].

Il beneficio in OS del nivolumab è stato confermato in entrambi gli studi da un'analisi congiunta dopo un follow-up di circa 40 mesi. La OS a 3 anni è stata del 17% per il nivolumab versus l'8% del docetaxel in entrambi gli istotipi di NSCLC [3].

Lo studio KEYNOTE-010 è un trial di fase II/III randomizzato che ha arruolato 1034 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, affetti da NSCLC avanzato con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, in progressione dopo almeno una prima linea di trattamento con doppietta di chemioterapia a base di platino, includendo anche i pazienti pretrattati con inibitore tirosino-chinasico per mutazione di EGFR o riarrangiamento di ALK. Importante sottolineare che in questo studio circa il 30% dei pazienti aveva ricevuto due o più linee precedenti di trattamento. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni tre settimane, o docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS, sia nella popolazione generale (con espressione tumorale di PD-L1 $\geq 1\%$) che nei pazienti con espressione tumorale di

PD-L1 \geq 50%. La OS mediana nella popolazione generale è stata 10.4 mesi per pembrolizumab 2 mg/kg e 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.71, IC 95% 0.58-0.88; $p = 0.008$); 12.7 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.5 mesi per il docetaxel (HR 0.61, IC 95% 0.49-0.75; $p < 0.0001$). Nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq 50% la OS mediana è stata di 14.9 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.54, IC 95% 0.38-0.77; $p = 0.0002$); 17.3 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 8.2 mesi per il docetaxel (HR 0.50, IC 95% 0.36-0.70; $p < 0.0001$). Non sono state osservate differenze significative tra i due bracci di pazienti trattati con pembrolizumab. La PFS mediana nella popolazione di pazienti con espressione di PD-L1 \geq 50% è stata di 5.0 mesi per il pembrolizumab 2 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.44-0.78; $p = 0.0001$); 5.2 mesi per il pembrolizumab 10 mg/kg versus 4.1 mesi per il docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.45-0.78; $p < 0.0001$). Nella popolazione generale non è stata raggiunta la soglia pre-specificata di significatività statistica. La ORR è stata di 18% nei due bracci pembrolizumab e 9% nel braccio docetaxel nell'intera popolazione mentre nel gruppo di pazienti con espressione di PD-L1 $>$ 50% la ORR è stata del 30% per il pembrolizumab 2 mg/kg, 29% per il pembrolizumab 10 mg/kg e 8% per il docetaxel. Gli eventi avversi di grado 3-5 sono stati più frequenti nel braccio del docetaxel (35%) che nei due bracci del pembrolizumab (2 mg/kg: 13%; 10 mg/kg: 16%). Le tossicità immunorelate più frequenti con il pembrolizumab sono state l'ipotiroidismo, l'ipertiroidismo e la polmonite, per lo più di grado 1-2 [4].

Lo studio di fase III OAK ha randomizzato 1225 pazienti con performance status secondo ECOG di 0-1, pretrattati con una o più linee di chemioterapia a ricevere atezolizumab, anticorpo monoclonale umano diretto contro PD-L1, alla dose totale di 1200 mg ogni tre settimane versus docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane. Gli obiettivi primari erano la OS sia nell'intera popolazione che nei pazienti con espressione di PD-L1 $>$ 1%, valutato sia sulle cellule tumorali che in quelle infiltranti il tumore. La prima analisi di efficacia è stata pre-pianificata dopo che i primi 850 pazienti erano stati arruolati. La OS nell'intera popolazione è stata di 13.8 mesi con atezolizumab e 9.6 mesi con docetaxel (HR 0.73, IC 95% 0.62-0.87; $p = 0.0003$); nel gruppo con PD-L1 $>$ 1%, la OS mediana è stata di 15.7 mesi versus 10.3 mesi, rispettivamente (HR 0.74, IC 95% 0.58-0.93; $p = 0.0102$). La OS è stata a favore dell'atezolizumab anche nel gruppo di pazienti con espressione di PD-L1 $<$ 1%

essendo di 12.6 versus 8.9 mesi (HR 0.75, IC 95% 0.59-0.96). Il vantaggio in sopravvivenza è stato indipendente dall'istotipo. L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 15% nel gruppo di pazienti trattati con atezolizumab rispetto al 43% dei pazienti trattati con docetaxel [5].

Complessivamente una particolare attenzione va posta ai pazienti con NSCLC oncogene-addicted e trattati con immunoterapia in quanto possono esserci dei limiti di trasferibilità dei risultati visto il basso numero arruolato.

Sulla base di questi dati nei pazienti con NSCLC in progressione dopo una precedente chemioterapia, il nivolumab e l'atezolizumab (al momento della stesura delle presenti linee guida l'atezolizumab non è ancora rimborsato in Italia in questa indicazione), indipendentemente dall'espressione di PD-L1, e il pembrolizumab, nel NSCLC con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, sono approvati per la seconda linea di terapia.

Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre recentemente approvato in Italia anche con schedula ogni 6 settimane al dosaggio di 400 mg. Tale schedula di somministrazione può quindi essere considerata in pazienti selezionati.

Dopo la recente approvazione ed indicazione alla chemio-immunoterapia di combinazione in prima linea di trattamento nel NSCLC ad istologia non-squamosa con PD-L1 $<50\%$, l'indicazione alla immunoterapia di seconda linea sarà limitata a quei pazienti che, per motivi clinici, siano esclusi dalla chemio-immunoterapia di prima linea.

Inoltre, sebbene lo studio PePS 2 abbia valutato positivamente la tollerabilità e l'attività di pembrolizumab in pazienti con ECOG PS2, [6], diversi studi di real-world sull'utilizzo di immunoterapia in linee successive, evidenziano una OS dimezzata per i pazienti con PS 2 rispetto a quelli con PS 0-1 [7,8,9].

RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di terapia, indipendentemente dall'istologia, il trattamento con nivolumab o con atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1), con pembrolizumab (con espressione di PD-L1 \geq 1%), Per quanto riguarda i pazienti ad istologia non-squamosa, tale indicazione va considerata qualora non abbiano già ricevuto un trattamento chemio-immunoterapico di combinazione nella prima linea di trattamento.

LIVELLO DI EVIDENZA **IB**GRADO DI RACCOMANDAZIONE **A**

- Nei pazienti fragili, PS 2 affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di terapia, l'immunoterapia di seconda linea non è raccomandata

LIVELLO DI EVIDENZA **IIIB**GRADO DI RACCOMANDAZIONE **B**

BIBLIOGRAFIA

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
3. Vokes EE, Ready N, Felip E et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2018; [Epub ahead of print].
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.
6. Middleton G, Brock K, Summers Y, et al. 1384PD Pembrolizumab in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the PePS2 trial. *Ann Oncol* 2018; 29(suppl_8): 497.
7. Crino L, Bronte G, Bidoli P, et al., Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *Oncologist*, 2019. 24(11): p. e1165-e1171.
8. Juergens RA, Mariano C, Jolivet J, et al., Real-world benefit of nivolumab in a Canadian non-small-cell lung cancer cohort. *Curr Oncol*, 2018. 25(6): p. 384-392.
9. Passaro A, Spitaleri G, Gyawali G, et al., Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Performance Status 2: Clinical Decision Making With Scant Evidence. *J Clin Oncol*, 2019. 37(22): p. 1863-1867.