



TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

EGFR

L'utilizzo degli inibitori della tirosin-chinasi (TKIs) del recettore dell'Epidermal Growth Factor (EGFR) ha radicalmente cambiato l'approccio al trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) esprime le mutazioni di EGFR. Lo studio randomizzato di fase III denominato IPASS (Iressa Pan-Asian Study) ha confrontato gefitinib versus carboplatino + paclitaxel in 1.217 pazienti asiatici, candidati a trattamento di I linea per NSCLC avanzato [1]. I pazienti erano selezionati sulla base di caratteristiche cliniche (adenocarcinoma, pazienti non fumatori oppure ex fumatori con storia di fumo leggero), ma non era prevista alcuna selezione sulla base di fattori molecolari. Lo studio IPASS era disegnato per dimostrare la non-inferiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia, e l'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Il risultato nella popolazione complessiva ha dimostrato la non-inferiorità del gefitinib rispetto a carboplatino + paclitaxel, ed un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS in favore del gefitinib (Hazard Ratio [HR] 0.74, intervallo di confidenza al 95% 0.65– 0.85, $p < 0.0001$). La PFS mediana era simile tra i due bracci di trattamento (5.7 versus 5.8 mesi per gefitinib e chemioterapia, rispettivamente). Nessuna differenza è stata riportata in termini di sopravvivenza globale (OS) tra i due bracci di trattamento con una mediana di 18.6 mesi per gefitinib e 17.3 mesi per la chemioterapia (HR 0.90) [2]. L'analisi dei fattori molecolari, condotta sul sottogruppo limitato di pazienti per i quali era disponibile materiale tumorale sufficiente per le analisi di laboratorio (campione pari a circa un terzo della popolazione totale in studio), ha evidenziato un'interazione significativa tra efficacia del trattamento e presenza di mutazioni dell'EGFR. Infatti, in termini di PFS, gefitinib risultava significativamente più efficace della chemioterapia nel sottogruppo di pazienti con mutazioni dell'EGFR (HR 0.48, 95%CI 0.36–0.64, $p < 0.0001$), mentre la chemioterapia risultava significativamente più efficace nel sottogruppo di pazienti non mutati (HR 2.85, intervallo di confidenza al 95% 2.05–3.98, $p < 0.0001$). Uno studio randomizzato condotto in Giappone (NEJ 002, North East Japan), che confrontava gefitinib versus carboplatino + paclitaxel come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [3, 4] è stato interrotto precocemente perché l'analisi "ad interim" ha evidenziato la superiorità di gefitinib rispetto alla chemioterapia (PFS mediana 10.8 versus 5.4 mesi; HR 0.30, 95%CI 0.22–0.41, $p < 0.001$). Un secondo studio randomizzato anch'esso condotto in Giappone (WJTOG 3405, West Japan Thoracic Oncology Group), che, come il precedente confrontava gefitinib versus chemioterapia (in questo caso, cisplatino + docetaxel) come trattamento di I linea in pazienti selezionati per la presenza di mutazione dell'EGFR [5] ha prodotto risultati simili (PFS mediana 9.2 versus 6.3 mesi; HR 0.489, 95% CI 0.336–0.710, $p < 0.0001$). In tutti gli studi riportati la OS è stata simile tra i due bracci di trattamento. A giustificazione di questo dato va, però, sottolineato che in tutti gli studi il cross-over è stato molto alto consentendo alla quasi totalità dei pazienti arruolati di ricevere un inibitore dell'EGFR. Anche l'erlotinib è stato testato versus chemioterapia in I linea di trattamento in pazienti con mutazioni attivanti di EGFR [6, 7]. Nello studio OPTIMAL, condotto in Cina, 154 pazienti sono stati randomizzati a erlotinib versus la combinazione di carboplatino e gemcitabina. L'obiettivo primario, la PFS, è stato raggiunto con una mediana di 13.1 mesi per erlotinib e 4.6 mesi per la chemioterapia (HR 0.16, 95%CI 0.10–0.26; $p < 0.0001$) [7]. L'unico studio condotto esclusivamente su in pazienti caucasici con NSCLC e con mutazioni attivanti di EGFR è lo studio EURTAC. Un totale di 174 pazienti sono



stati randomizzati a erlotinib versus doppiette a base di platino (cisplatino o carboplatino in associazione a docetaxel o gemcitabina). Anche in questo studio l'obiettivo primario è stato la PFS che è risultata essere a favore di erlotinib con una mediana di 9.7 mesi versus 5.2 mesi della chemioterapia (HR 0.37, 95% CI, 0.25-0.54; $p < 0.0001$) [6]. Un altro studio cinese, denominato ENSURE, ha confrontato erlotinib versus cisplatino + gemcitabina in 217 pazienti con mutazione attivante di EGFR. Anche questo studio ha confermato il vantaggio in PFS, obiettivo primario, di erlotinib rispetto alla chemioterapia con 11.0 versus 5.5 mesi (HR 0.34, 95% CI, 0.22-0.51; $p < 0.0001$) [8]. Pertanto, anche l'erlotinib si è dimostrato attivo in pazienti selezionati per le mutazioni attivanti di EGFR. In aggiunta ai risultati positivi ottenuti con gefitinib ed erlotinib, afatinib si è confermato molto efficace quando utilizzato in prima linea nei pazienti con mutazione di EGFR. Due studi randomizzati (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) hanno valutato l'efficacia di afatinib nei confronti della chemioterapia di prima linea. Il disegno dello studio LUX-Lung 3 [9], condotto su una popolazione mista (caucasica ed asiatica), richiama quello dei precedenti trials registrativi per gefitinib ed erlotinib. A differenza dei precedenti, lo studio randomizzava i pazienti a ricevere afatinib alla dose di partenza di 40 mg, verso una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino+pemetrexed, trattamento considerato ormai come standard in prima linea e mai utilizzato prima come braccio di controllo. I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con afatinib, hanno ottenuto una PFS di 11.1 mesi rispetto ai 6.9 mesi ottenuti con la chemioterapia (HR 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78; $p = 0.001$). In aggiunta a questi risultati, lo studio ha valutato l'efficacia di afatinib e della chemioterapia nel sottogruppo dei pazienti con mutazioni comuni (delezione dell'esone 19 e mutazione L858R, $n=308$), dimostrando una PFS di 13.6 mesi per i pazienti trattati con afatinib e 6.9 per quelli trattati con la chemioterapia (HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65; $p = 0.001$). Il trattamento con afatinib è stato associato a diarrea nel 95%, rash cutaneo nell'89% e stomatite nel 72% dei casi di ogni grado. In aggiunta si è dimostrato statisticamente efficace nel migliorare la qualità di vita e ridurre i sintomi correlati alla malattia, quali tosse, dispnea e dolore [10]. Lo studio LUX-Lung 6 è stato condotto in 36 centri asiatici (Cina, Tailandia, Corea del Sud) che hanno randomizzato 364 pazienti testati centralmente per la presenza di mutazione attivante di EGFR, a ricevere afatinib versus una chemioterapia di prima linea secondo lo schema cisplatino+gemcitabina con un rapporto di 2:1. Il trattamento con afatinib (starting dose 40 mg) ha confermato un'alta efficacia nei pazienti in esame, mostrando una PFS di 11 mesi versus 5.6 per i pazienti trattati con la chemioterapia convenzionale [11]. Una pooled analysis dei due studi con afatinib (LUX-Lung 3 e LUX-Lung 6) ha dimostrato un miglioramento dell'overall survival (OS) tra i pazienti trattati con afatinib verso quelli che avevano ricevuto un trattamento chemioterapico di prima linea. Il prolungamento di sopravvivenza è stato di circa 3 mesi (27.3 vs. 24.3 mesi, HR=0.081, $p = 0.0037$) [12]. Tutti gli studi precedentemente citati hanno confrontato la molecola anti-EGFR con la chemioterapia in pazienti con mutazione attivante di EGFR. Uno studio randomizzato di fase IIb, denominato LUX-Lung 7, ha confrontato testa a testa l'afatinib con il gefitinib nel trattamento di pazienti con NSCLC avanzato esprimente mutazioni comuni di EGFR (del19, L858R)[13]. Lo studio prevedeva tre obiettivi primari: PFS, tempo al fallimento del trattamento, e sopravvivenza. La PFS mediana è stata di 11.0 per afatinib e 10.9 mesi per gefitinib (HR 0.73, 95% CI 0.57-0.95; $p = 0.0165$) mentre il tempo al fallimento del trattamento è stato di 13.7 e 11.5 mesi, rispettivamente (HR 0.73, 95% CI 0.58-0.92; $p = 0.0073$). Il tasso di risposta è stato del 72.5% versus 56%, rispettivamente ($p = 0.0018$) con il profilo di tossicità tipico delle due molecole, maggiore tossicità gastrointestinale per afatinib e maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi per gefitinib [13, 14]. Uno studio di fase III ha confrontato il gefitinib versus dacomitinib (inibitore EGFR-TKI



irreversibile di seconda generazione) in prima linea in pazienti con mutazioni comuni di EGFR. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 14.7 mesi con il dacomitinib e 9.2 mesi con il gefitinib (HR 0.59, 95% CI 0.47-0.74; $p < 0.0001$) [15]. La OS mediana è statisticamente migliore nel braccio dacomitinib con 34.1 mesi versus 26.8 mesi del braccio gefitinib (HR 0.76, 95% CI 0.58- 0.99; $p = 0.043$) [16]. La risposta obiettiva è stata del 75% e 72%, rispettivamente con il dacomitinib più tossico in termini di rash cutaneo e diarrea mentre il gefitinib ha riportato una maggiore tossicità epatica con incremento delle transaminasi.

Nel tentativo di migliorare i risultati ottenuti con le piccole molecole anti-EGFR nei pazienti con mutazioni attivanti di EGFR è stato condotto uno studio randomizzato di fase II di prima linea (J025567) che ha confrontato in 154 pazienti con adenocarcinoma del polmone EGFR mutato la combinazione di erlotinib e bevacizumab verso il solo erlotinib [17]. L'obiettivo primario, la PFS, è stato statisticamente migliore per la combinazione con 16 mesi versus 9.7 mesi del solo erlotinib (HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, $p = 0.0015$). Un altro studio, BELIEF, di fase II, ha valutato l'aggiunta di bevacizumab ad erlotinib, ottenendo, nel sottogruppo con mutazione di T790M al basale, una PFS di 16 mesi [18]. Lo studio RELAY, di fase III, ha randomizzato in prima linea i pazienti con NSCLC e mutazione attivante di EGFR, a erlotinib vs erlotinib e ramucirumab, ottenendo un vantaggio in PFS (19.4 vs 12.4 mesi, HR 0.59, 95% CI 0.46-0.76) [19]. Sulla base di questo risultato, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la combinazione.

Osimertinib è una piccola molecola anti-EGFR di terza generazione che risulta particolarmente attiva nei confronti della T790M quale meccanismo acquisito di resistenza agli anti-EGFR di prima e seconda generazione [20]. Lo studio di fase III denominato FLAURA ha confrontato in prima linea l'osimertinib versus gefitinib oppure erlotinib [21]. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata nettamente a favore dell'osimertinib con 18.9 mesi rispetto agli inibitori di prima generazione con 10.2 mesi (HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57; $p < 0.001$). La risposta obiettiva è stata di 80% e 76%, rispettivamente. Il profilo di tossicità ha favorito l'osimertinib [21]. I dati di sopravvivenza hanno dimostrato un vantaggio di 7 mesi in favore di osimertinib (OS 38.6 vs 31.8 mesi, HR 0.80, $p = 0.046$) [22]. Osimertinib si è inoltre dimostrato essere attivo anche a livello intracranico, con una ORR intracranica del 75% [21]. Sulla base di questi dati, osimertinib è approvato e rimborsato in Italia per la prima linea di trattamento nel NSCLC con mutazione di EGFR e rappresenta l'opzione di trattamento di prima scelta in questo setting.

Due studi clinici hanno valutato con risultati positivi approcci di combinazione in prima linea. La combinazione upfront di chemioterapia a base di platino e pemetrexed e osimertinib è stata valutata nello studio di fase III randomizzato FLAURA-2, dimostrando un miglioramento della PFS di 8 mesi rispetto a osimertinib da solo (mediana 25.5 vs 16.7 mesi, HR 0.62; 95% CI, 0.49-0.79) [23]. Questo trattamento è attualmente approvato da FDA. La combinazione upfront di amivantamab (anticorpo bispecifico anti-EGFR e anti-MET) e lazertinib (inibitore di EGFR di terza generazione) è stata invece valutata nello studio di fase III MARIPOSA [24]. La combinazione ha dimostrato un vantaggio in PFS rispetto alla terapia con osimertinib (PFS mediana 23.7 mesi vs 16.6 mesi, HR, 0.70; 95% CI, 0.58-0.85). Anche il controllo intracranico di malattia è risultato superiore con la combinazione (HR, 0.68; 95% CI, 0.56-0.83) [24].

Un discorso a parte meritano le mutazioni non comuni di EGFR che rappresentano dal 10% al 20% dei casi. Le principali mutazioni non comuni di EGFR, spesso presenti in associazione con altre mutazioni di EGFR, sono rappresentate da: G719X nell'esone 18 (3%), S768I nell'esone



20 (1%) e L861Q nell'esone 21 (1%). Queste mutazioni hanno una maggiore sensibilità agli inibitori tirosin-chinasici di seconda e terza generazione, dato confermato dai pochi dati clinici prospettici disponibili [25, 26]. Un'analisi retrospettiva dell'attività dell'afatinib in questo gruppo di mutazioni, con dati estrapolati da vari studi LUX-Lung, ha diviso queste mutazioni in tre principali gruppi: mutazioni puntiformi o duplicazioni degli esoni 18-21, da sole o in combinazione tra loro (gruppo 1); mutazione T790M dell'esone 20 da sola in combinazione con altre mutazioni (gruppo 2); inserzioni dell'esone 20 (gruppo 3). Afatinib si è dimostrato attivo nei pazienti del gruppo 1 (risposta obiettiva 71.1%, PFS mediana 10.7 mesi, OS mediana 19.4 mesi), meno nel gruppo 2 (risposta obiettiva 14.3%, PFS mediana 2.9 mesi, OS mediana 14.9 mesi) e nel gruppo 3 (risposta obiettiva 8.7%, PFS mediana 2.7 mesi, OS mediana 9.2 mesi) [27].

Uno studio prospettico coreano di fase 2 (KSCG-LU15-09) ha dimostrato risultati favorevoli con osimertinib, che ha ottenuto tassi di risposta del 58%, 78% e 38% rispettivamente nei pazienti con G719X, L861Q e S768I, con FS di 8.2, 15.2, e 12.3 mesi [28].

LE INSERZIONI DELL'ESONE 20 DI EGFR

Per quanto riguarda invece i pazienti con inserzione dell'esone 20, non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo degli EGFR-TKIs sinora disponibili. Tra i nuovi inibitori tirosino-chinasici disegnati specificamente per l'esone 20, mobocertinib ha dimostrato risultati incoraggianti. Questo inibitore selettivo è stato infatti valutato in uno studio di fase 1/2 nel setting di pazienti pretrattati con chemioterapia a base di platino (dosaggio di 160 mg al giorno), con un ORR (endpoint primario) del 28% nella coorte platino-pretrattata denominata PPP (n=114), con una PFS di 7.3 mesi (95% CI, 5.5-9.2), ed una OS mediana di 24 mesi (24.0 months (95% CI, 14.6-28.8) [29, 30]. Dopo la approvazione FDA nel 2021, la applicazione EMA per questa indicazione è stata ritirata ed è in corso uno studio in prima linea randomizzato di confronto con la chemioterapia standard.

Amivantamab, anticorpo monoclonale bispecifico per EGFR e MET, è stato valutato nello stesso setting nello studio di fase 1 CHRYSALIS. [31, 32]. In questo studio, 81 pazienti affetti da NSCLC con inserzione dell'esone 20 di EGFR precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, hanno ricevuto amivantamab in monoterapia, al dosaggio di 1050 mg (1400 mg nei pazienti con peso > 80 Kg) settimanalmente per le prime 4 settimane, poi ogni due settimane. L'ORR è stato del 40%(95% CI, 29 - 51), con una PFS mediana di 8.3 mesi (95% CI, 6.5 -10.9) [32]. Le reazioni infusionali (66%), sono state prevalentemente di grado 1-2, e quasi esclusivamente si sono manifestate solo alla prima infusione, e non nelle successive somministrazioni. Il rash e la paronichia sono i più frequenti eventi avversi (86% e 45%, rispettivamente), anch' essi nella maggior parte di grado 1 e 2 [32]. Amivantamab, dopo approvazione FDA ed EMA, è stato reso disponibile per l'utilizzo in Italia da AIFA per il trattamento dei pazienti con NSCLC e inserzione dell'esone 20 di EGFR, dopo una prima linea di chemioterapia a base di platino.

Lo studio di fase III PAPILLON ha valutato invece la combinazione di amivantamab e chemioterapia in prima linea, rispetto alla chemioterapia standard con sale di platino e pemetrexed, combinazione attualmente approvata da FDA [33].



IL TRATTAMENTO DELLA RESISTENZA AGLI EGFR TKI

La maggior parte dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) e mutazione di EGFR trattati in prima linea con TKI 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. 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 resistenza T790M [34-36]. Lo studio di fase III, AURA3 [20], 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 sale di platino+pemetrexed, seguito da pemetrexed di mantenimento. La PFS mediana, obiettivo primario, è risultata di 10.1 mesi nel braccio osimertinib rispetto 4.4 mesi della chemioterapia (HR 0.30; 95%CI 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 ($n = 144$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece osservata per l'OS (26.8 vs 22.5 mesi, HR 0.87, 95%CI 0.67-1.12) [37]. La risposta obiettiva (ORR) è stata del 71% vs 31%, rispettivamente. 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 ed il rash cutaneo. Nello studio la determinazione della presenza della T790M era fatta su rebiopsia 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. Osimertinib è 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 è quindi la necessità di utilizzare una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento.

Per migliorare quindi i risultati limitati di questo standard chemioterapico, diversi studi sono stati condotti per valutare invece il ruolo della immunoterapia. Se la immunoterapia con anti-PD1 e anti-PD-L1 in monoterapia non ha dimostrato dati di efficacia ed è quindi riservata solo all'esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili [38], maggiori aspettative erano riposte negli studi di combinazione. Ad oggi, due studi di fase 3, CheckMate 722 e KEYNOTE-789, hanno valutato la combinazione della doppietta di platino e pemetrexed con la immunoterapia (nivolumab e pembrolizumab rispettivamente, rispetto a placebo), nei pazienti con mutazione di EGFR in progressione ad osimertinib, senza ottenere beneficio in termini di sopravvivenza [39,40]. Ad oggi, gli unici risultati positivi, dopo quelli nell'analisi di sottogruppo dello studio IMpower150 che suggerivano un trend di vantaggio in OS nei pazienti con mutazioni di EGFR trattati con la quadrupletta carboplatino paclitaxel atezolizumab e bevacizumab (OS 29.4 vs 18.1 months, HR 0.60, 95% CI 0.31-1.14) [41], si sono ottenuti appunto dalla combinazione di chemioterapia, immunoterapia e antiangiogenico, nello studio ORIENT-31 [42]. In questo studio,



specificatamente disegnato nei pazienti con mutazione di EGFR, ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS (PFS 6.9 vs 4.3 months, HR 0.46, 95% CI 0.34-0.64) nei pazienti trattati con sale di platino, pemetrexed, sintilimab (anti-PD-1) e IBI305 (biosimilare del bevacizumab) rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia [42].

Recentemente, diversi studi clinici sono in corso con rivalutazione molecolare della rebiopsia acquisita alla progressione al fine di identificare i meccanismi di resistenza agli EGFR TKI [43]. Infatti, dati di attività e sicurezza dell'associazione di osimertinib con inibitori di MET in presenza di una resistenza mediata da una alterazione di MET sono stati pubblicati e presentati [44-46] e studi di fase III sono in corso. Inoltre, la possibilità di trasformazione istologica in carcinoma a piccole cellule o carcinoma squamoso andrebbero sempre indagate, al fine di poter identificare il miglior regime di trattamento da attuare [43].

Un approccio non basato sul biomarcatore è stato valutato nello studio di fase III MARIPOSA-2 [47]. Lo studio prevedeva 3 bracci di trattamento: amivantamab-lazertinib-chemioterapia, chemioterapia, o amivantamab-chemioterapia (randomizzazione 2:2:1). L'endpoint primario era duplice, ovvero la PFS rispetto alla chemioterapia standard per entrambi i bracci sperimentali, dove un alert di tossicità ha condotto alla modifica del braccio della quadrupletta in cui l'avvio di lazertinib è stato rinviato al momento dell'avvio del mantenimento e quindi dal ciclo 5. L'HR per la PFS è stato 0.48 per la combinazione di chemioterapia e amivantamab, e 0.44 per la combinazione di chemioterapia, amivantamab e lazertinib (PFS mediana rispettivamente di 6.3, 8.3, 4.2 mesi) [47]. Lo studio PALOMA-3 è stato invece condotto nel setting dei pazienti progredienti a osimertinib e chemioterapia, per valutare l'efficacia della somministrazione sottocutanea di amivantamab rispetto a quella endovenosa, in associazione a lazertinib [48]. In questo studio, non solo i risultati di farmacocinetica delle due modalità di somministrazione sono risultati sovrapponibili, ma la OS è risultata superiore (HR 0.62, 95% CI 0.42-0.92), con una netta riduzione del tasso di reazioni infusionali (13% vs 66%)[48].

Nell'ottica di prolungare il più possibile il beneficio ottenuto dall'utilizzo degli EGFR-TKIs, si inserisce il concetto di proseguimento della terapia a bersaglio molecolare oltre la progressione. In particolare, quando ci si trovi di fronte ad una oligoprogressione, l'utilizzo di approcci locoregionali proseguendo il trattamento biologico ha dimostrato, seppur in casistiche retrospettive, un beneficio in termini di prolungamento della PFS post-terapia locale, sia con inibitori di prima e seconda generazione che con osimertinib [49-52] e rimane pertanto un approccio da considerare in tutti i casi di oligoprogressione, ad andamento clinico indolente, soprattutto in assenza di una valida alternativa terapeutica.

ALK

Il gene di fusione echinoderm microtubule-associated protein like-4- anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) è presente in circa il 3-5% dei pazienti con NSCLC metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di riarrangiamento di EML4-ALK sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [53-55]. Il crizotinib, piccola molecola, inibitore dell'attività tirosin-chinasica di EML4-ALK, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con traslocazione di ALK. Lo studio randomizzato PROFILE 1007, ha comparato il crizotinib ad una chemioterapia di seconda linea (docetaxel o pemetrexed) nei pazienti ALK-riarrangiati, dopo fallimento di una prima linea di chemioterapia con schemi a base di platino. I risultati



hanno dimostrato che il trattamento con crizotinib è stato associato ad un prolungamento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS), obiettivo primario dello studio, con una mediana di 7.7 mesi per il crizotinib e 3.0 mesi per la chemioterapia ([HR 0.49, 95% CI 0.37-0.64; $p < 0.001$). Un risultato simile è stato osservato anche per quanto riguarda la risposta al trattamento (ORR), che è stata del 65% versus 20% a favore del trattamento con crizotinib ($p < 0.0001$) [56]. Il disegno dello studio consentiva il crossover a crizotinib per i pazienti in progressione nel braccio della chemioterapia. Lo studio PROFILE 1014 ha invece confrontato il crizotinib con la chemioterapia nel setting della prima linea di trattamento, dimostrando un vantaggio in termini di PFS (10.9 vs. 7.0 mesi; HR, 0.45; 95%CI 0.35-0.60) [57] [58].

Un altro inibitore di ALK, ceritinib, di seconda generazione, è stato confrontato con la chemioterapia con sale di platino+pemetrexed, in prima linea di trattamento in 376 pazienti con NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK. Lo studio ASCEND-4 aveva come obiettivo primario la PFS mediana che è stata di 16.6 mesi a favore di ceritinib e 8.1 mesi con la chemioterapia (HR 0.55, 95%CI 0.42-0.73, $p < 0.00001$) [59].

Due studi di fase III hanno confrontato il crizotinib con l'alectinib, inibitore di ALK di seconda generazione, nel trattamento di prima linea in questo sottogruppo di pazienti. Lo studio J-ALEX è stato condotto in Giappone su 207 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato, non pretrattati con chemioterapia o che avevano ricevuto un precedente regime chemioterapico. La PFS mediana, obiettivo primario, è stata di 34.1 mesi con alectinib versus i 10.2 mesi con crizotinib (HR 0.37, 95% IC 0.26-0.52 [60]. Lo studio ALEX ha arruolato 303 pazienti con NSCLC avanzato ALK-riarrangiato riportando una PFS mediana, obiettivo primario, di 34.8 vs 10.9 mesi in favore di alectinib (HR 0.43, 95% CI 0.32-0.58; $p < 0.0001$), con OS mediana non raggiunta con alectinib vs 57.4 mesi con crizotinib (HR 0.67, 95% CI 0.46-0.98) [61, 62]. In entrambi gli studi l'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è risultata inferiore con alectinib rispetto al crizotinib.

Lo studio di fase III ALTA-1L ha randomizzato 275 pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato a ricevere in prima linea brigatinib o crizotinib. In questo studio, brigatinib ha dimostrato un vantaggio in PFS (HR 0.49, 95% CI, 0.33 to 0.74; $P < 0.001$), e una risposta intracranica nei pazienti con metastasi encefaliche misurabili del 78% a fronte del 29% con crizotinib [63].

Lorlatinib, un altro ALK inibitore di terza generazione, è stato confrontato con crizotinib nello studio di fase III CROWN, che ha randomizzato 296 pazienti naive al trattamento [64].

Lorlatinib ha dimostrato un vantaggio in PFS, obiettivo primario dello studio, con una PFS mediana non raggiunta nel braccio con lorlatinib vs 9.1 mesi con 5 anni di follow up (PFS HR 0.19; 95% CI, 0.13-0.27) [65].

Crizotinib, alectinib, brigatinib e lorlatinib sono approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK.

Ensartinib, altro ALK inibitore, è stato anch'esso confrontato con crizotinib nello studio eXalt-3 di fase III, dimostrando un vantaggio in PFS, con tasso di risposta intracranica del 64% [66].

IL TRATTAMENTO DELLE RESISTENZE

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 sono stati studiati in pazienti ALK-riarrangiati in progressione dopo crizotinib riportando risultati positivi [67-69]. 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 [70]. 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 PFS, obiettivo primario dello studio, è stata di 5.4 mesi con il ceritinib e 1.6 mesi con la chemioterapia (HR 0.49, 95%CI 0.36-0.67; $p < 0.0001$). L'ORR è stato del 39.1% e 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 [71]. 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, 95%CI 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 [69].

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 con una dose iniziale di 90 mg/die per 7 giorni. La ORR è stata di 55% per il braccio 180mg e 51% nel braccio a dose standard con una PFS mediana di 16.7 e 9.2 mesi, rispettivamente [72]. 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 [72]. Sulla base di questi risultati, brigatinib è approvato da FDA ed EMA, e rimborsato da AIFA per l'utilizzo in pazienti con NSCLC ALK-riarrangiato in progressione a crizotinib.

Lorlatinib è stato studiato in fase I in 41 pazienti ALK-riarrangiati già pretrattati con almeno un altro inibitore di ALK [73]. 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%. Le principali tossicità sono state 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 [73]. Uno studio di fase II successivo ha confermato l'attività del lorlatinib sia in pazienti pretrattati che in pazienti naive ed il farmaco ha confermato la sua efficacia nella prima linea di trattamento [64, 74]. Altri ALK-inibitori sono in studio, con diversi profili di attività sui meccanismi di resistenza e diversi profili di tollerabilità.



Vista la attuale pratica clinica che vede l'utilizzo 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, è rimborsabile in Italia mentre non è ancora disponibile per la prima linea 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 [75].

Come per il setting di EGFR, quindi, si rende al momento necessario utilizzare in Italia una chemioterapia a base di platino nella seconda linea di trattamento.

Come per il setting EGFR mutato, l'utilizzo di trattamenti locoregionali è un approccio da considerare in caso di oligoprogressione, ad andamento clinico indolente, soprattutto in assenza di una valida alternativa terapeutica.

ROS1

La presenza di un riarrangiamento dell'oncogene c-ros 1 (ROS1) è presente in circa il 1-2% dei pazienti con NSCLC metastatico. Le caratteristiche cliniche che maggiormente sono correlabili alla presenza di riarrangiamento di ROS1 sono la giovane età, l'adenocarcinoma come istotipo ed il profilo di non fumatore [76]. Crizotinib, inibitore di ALK con attività anti-ROS1, è stato il primo farmaco a dimostrare attività quando somministrato per via orale nei pazienti con questa alterazione genetica. Nello studio PROFILE1001, oltre ad arruolare pazienti ALK-riarrangiati, sono stati trattati con il crizotinib anche 50 pazienti ROS1-riarrangiati. La ORR è stata del 72% con una PFS di 19.2 mesi [77]. Lo studio retrospettivo EUROS1 ha valutato 31 pazienti con NSCLC ROS1-riarrangiato e trattati con crizotinib. La ORR è stata dell'80% con una PFS mediana di 9.1 mesi [78]. Lo studio italiano di fase II METROS ha valutato il crizotinib in pazienti con NSCLC metastatico in presenza di riarrangiamenti di ROS1 e alterazioni del gene MET. Nei 26 pazienti ROS1-riarrangiati la ORR è stata del 65% con una PFS mediana di 22.8 mesi [79]. Nello studio francese di fase II Acsè, 37 pazienti con NSCLC e riarrangiamento di ROS1 sono stati trattati con crizotinib, ottenendo un ORR del 47.2% [80]. Il profilo di tossicità del crizotinib in questi studi è stato sovrapponibile a quello riportato nel trattamento dei pazienti ALK riarrangiati. Sulla base dei risultati ottenuti, sebbene in studi di fase II, il crizotinib è stato registrato per il trattamento di prima linea o linee successive dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e con presenza di riarrangiamenti di ROS1.

Altri farmaci TKI che hanno dimostrato attività nel NSCLC con riarrangiamento di ROS1 sono entrectinib, che ha dimostrato un ORR del 68% (risposta intracranica del 80%), PFS mediana di 15.7 mesi, OS di 47.8 mesi, nei 168 pazienti inclusi nell'analisi integrata degli studi ALKA-372-001, STARTRK-1, e STARTRK-2, naive ai trattamenti [81], e repotrectinib, che ha ottenuto ORR 91% a 39% nei pazienti naive e pretrattati, rispettivamente [82]. Entrectinib ha ricevuto approvazione FDA e EMA, ed è rimborsato da AIFA per l'utilizzo nella prima linea di trattamento. Di notevole interesse, repotrectinib ha dimostrato attività nei confronti della mutazione di resistenza G2032R [83], riscontrata fino al 40% dei casi di progressione a ROS1-inibitori. Nei pazienti ROS1 riarrangiati in progressione a crizotinib o entrectinib 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%, con PFS mediane di 21 e 8.5 mesi rispettivamente. Il tasso di risposta a livello intracranico è stato del 64% e 50%, rispettivamente, senza però dati di attività contro la mutazione di resistenza G2032R [84].

BRAF

BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) è un gene che risulta mutato in circa il 1-5% dei pazienti con NSCLC. La mutazione più frequente è la V600E [85]. Due studi di fase II hanno valutato la combinazione di dabrafenib, piccola molecola somministrata oralmente alla dose di 150 mg due volte al giorno, e trametinib, altra piccola molecola assunta oralmente alla dose di 2 mg/die, sia in seconda linea [86] che in prima linea [87] in pazienti con NSCLC avanzato con mutazione V600E di BRAF. Lo studio di seconda linea ha 57 pazienti pretrattati con una linea di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una ORR del 63% e una PFS mediana di 8.6 mesi [86]. L'altro studio di prima linea ha arruolato 36 pazienti con ORR del 61% e PFS mediana 14.6 mesi [87]. In entrambi gli studi la tossicità di grado 3-4 è stata di circa il 60% e prevalentemente piressia, incremento delle transaminasi, anemia. Sono stati descritti anche due casi in cui si è avuta la comparsa di carcinoma cutaneo a cellule squamose. La combinazione di dabrafenib e trametinib è attualmente registrata da EMA e rimborsata in Italia per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato e con mutazione V600 di BRAF. I due studi di fase II menzionati hanno incluso pazienti con mutazione V600E, mentre l'approvazione EMA e la rimborsabilità AIFA sono relative alla V600, pertanto includendo anche la mutazione V600K, sebbene non vi siano sufficienti dati a supporto dell'efficacia anche in questo sottogruppo di pazienti.

In assenza di studi di confronto di fase III versus la chemioterapia o chemioimmunoterapia o immunoterapia (in base ai valori di PD-L1), non è formalmente possibile stabilire quale sia l'approccio da preferire nella prima linea di trattamento nei pazienti con mutazione BRAF V600E, tuttavia, la ORR superiore al 60% e la PFS mediana superiore ai 12 mesi nei pazienti non pretrattati lasciano ipotizzare di una superiorità della combinazione in questo setting e ne favoriscono la scelta.

Per quanto riguarda l'utilizzo della immunoterapia, il registro IMMUNOTARGET ha valutato retrospettivamente l'efficacia della monoimmunoterapia nei pazienti con alterazioni geniche driver, identificando nel sottogruppo di pazienti con mutazione di BRAF un ORR del 24%, con una PFS mediana di 3.1 mesi e OS mediana di 13.6 mesi in pazienti prevalentemente pretrattati, non escludendo quindi la possibilità di un utilizzo della monoimmunoterapia nelle linee successive in questo setting di trattamento [88]. Studi clinici sono in corso per testare la combinazione di immune checkpoint inhibitors e terapia target nel setting di prima linea.

ALTRI TARGET

Ad oggi, oltre a EGFR, ALK, ROS1, BRAF, diversi altri geni sono stati identificati come driver oncogenici nel NSCLC e terapie mirate all'inibizione di questi driver sono ad oggi disponibili in Italia, nonchè oggetto di studi clinici.



MET

L'alterazione del gene MET è stata identificata, sia come meccanismo di resistenza nei pazienti EGFR mutati sottoposti a terapia con EGFR TKI, sia come driver oncogenetico de novo (2-8% dei NSCLC). Esistono due principali alterazioni di MET: l'amplificazione, definita da un incremento del gene copy number (GCN), da cui deriva un incremento del numero di recettori funzionanti, e la mutazione di skipping dell'esone 14 del gene MET, che comporta l'incapacità di ubiquitinare e quindi degradare il recettore funzionante [89]. Diversi MET inibitori tirosino-chinasici (TKIs) sono stati valutati nel trattamento del NSCLC con alterazioni di MET. Crizotinib, inibitore multi-target attivo sulle alterazioni di MET/ALK/ROS1, ha dato risultati poco incoraggianti, ottenendo nello studio PROFILE 1001, in pazienti pretrattati con skipping dell'esone 14 e amplificazione di MET una PFS mediana rispettivamente di 7.3 mesi e 6.7 mesi [90, 91]. In uno studio italiano di fase II, METROS, crizotinib ha ottenuto una PFS mediana di 4.4 mesi in pazienti pretrattati con amplificazione o skipping dell'esone 14 di MET [79]. Due inibitori selettivi di MET, tepotinib e capmatinib, hanno dato risultati incoraggianti in due studi di fase II. Tepotinib (al dosaggio di 450 mg per os, una volta al giorno) è stato valutato, nello studio di fase II VISION, in pazienti con MET skipping dell'esone 14 identificato su tessuto o mediante biopsia liquida. I dati di follow up a lungo termine sulla popolazione totale di 313 pazienti (coorte A con follow up > 35 mesi - e coorte C con follow up > 18 mesi), mostrano un ORR del 51.4% (endpoint primario dello studio), con una durata mediana di risposta (DOR) di 18 mesi, una PFS mediana di 11.2 mesi, ed una OS mediana di 19.6 mesi [92]. Nei pazienti non pretrattati (n=164), l'ORR è stato del 57.3%, con una DOR mediana di 46.4 mesi, PFS mediana di 12.6 mesi, OS mediana di 21.3 mesi. Nei pazienti pretrattati, l'ORR è risultata del 45%, mDOR di 12.6 mesi, mPFS di 11 mesi, mOS di 19.3 mesi. In entrambi i sottogruppi, i pazienti con mutazione identificata su tessuto hanno riportato outcome simili a quelli con mutazione identificata su biopsia liquida in termini di ORR e DOR, mentre la PFS e OS sono risultati numericamente superiori. Un altro dato rilevante riportato è l'attività intracranica, osservata nel 66.7% dei pazienti con lesioni cerebrali target (n=15) [92]. Per quanto riguarda la safety, l'evento avverso più comune è stato l'edema periferico (67.1%, con 11.2% di grado 3 o superiore), seguito da ipoalbuminemia, nausea, diarrea, e incremento della creatinina. La riduzione di dose è stata attuata nel 33.5% dei pazienti, mentre il tasso di discontinuazione è stato del 14.7% [92]. Lo studio GEOMETRY mono-1 di fase II ha invece valutato Capmatinib (al dosaggio di 400 mg per os, due volte al giorno) in pazienti con MET skipping dell'esone 14 [93]. L'overall response rate (ORR) nei pazienti non pretrattati è stata del 68%, mentre nei pazienti pretrattati del 41%. La PFS mediana è stata di 12.4 mesi nei pazienti non pretrattati, con eventi avversi sostanzialmente sovrapponibili a quelli osservati con tepotinib [93] **(Tabella 1)**. Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato Capmatinib e Tepotinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato con alterazione skipping esone 14 di MET, in qualsiasi linea di trattamento. EMA invece ha registrato entrambi i farmaci per l'utilizzo nei pazienti che abbiano ricevuto almeno una linea precedente di trattamento (doppietta a base di platino e/o immunoterapia). La stessa indicazione è stata riportata da AIFA per la rimborsabilità di tepotinib e capmatinib.



TABELLA 1. Studi registrativi di fase 2 con MET inibitori nel NSCLC con MET ex14 skipping

Trial	Setting	N	Trattamento	ORR	DOR, mesi	PFS, mesi	OS, mesi
VISION	NSCLC METex14skip (tessuto TB e/o biopsia liquida LB) 1L+ (coorti A+C)	313 (naïve: 164 pretrattati: 149)	Tepotinib 450 mg os QD	51.4% -naïve: 57.3% -pretrattati: 45%	18 -naïve: 46.4 (TB 46.4, LB 19.4) -pretrattati: 12.6 (TB 12.4, LB 12.4)	11.2 -naïve: 12.6 (TB 15.9, LB 10.3) -pretrattati: 11 (TB 11.5, LB 8,2)	19,6 -naïve: 21.3 (TB 29.7, LB 17.6) -pretrattati: 19.3 (TB 20.4, LB 16.2)
GEOMETRY	NSCLC METex14skip 1L+ (Coorti 4,5b,6,7)	160 naïve: 60 pretrattati: 100	Capmatinib 400 mg os BID BID	-naïve (coorte 4): 68% -pretrattati (coorte 5b): 41%	-naïve (coorte 4): 12.6 -pretrattati (coorte 5b): 9.7	-naïve (coorte 4): 12.4 -pretrattati (coorte 5b): 5.4	-naïve (coorte 4): 20.8 -pretrattati (coorte 5b): 13.6

RET

Una fusione del gene RET è identificabile in circa il 2% dei NSCLC, con due farmaci che ad oggi hanno dimostrato risultati promettenti [94, 95]. BLU-667, pralsetinib, è un RET inibitore selettivo, che ha dimostrato un tasso di controllo di malattia (DCR) del 91% nello studio ARROW, con un ORR del 59% in pazienti pretrattati, con una PFS mediana di 16.5 mesi (95% CI 10.5-24.1) [95]. Selpercatinib, LOXO-292, è stato valutato nello studio di fase I/II LIBRETTO-001: l'ORR è stato del 68% nei 105 pazienti inclusi, di cui quelli non pretrattati hanno ottenuto un ORR del 85%, con una PFS mediana di 16.5 mesi [94]. Un dato interessante in questo studio è il riscontro di una percentuale più elevata di reazioni di ipersensibilità al farmaco in pazienti pretrattati con immunoterapia (12.5%) rispetto a coloro che erano naïve da ICI (3.4%). Entrambi i farmaci hanno dimostrato una elevata attività sulle metastasi cerebrali, con un tasso di risposta intracranica (IRR) del 91% con selpercatinib e del 70% con pralsetinib [94, 95]. Sulla base di questi risultati, FDA ha approvato Selpercatinib e Pralsetinib per il trattamento dei pazienti con NSCLC RET riarrangiato in stadio avanzato, in qualsiasi linea di trattamento. Entrambi i farmaci sono stati registrati da EMA per il trattamento dei pazienti con NSCLC RET riarrangiato in stadio avanzato, non precedentemente trattati con inibitori di RET. La rimborsabilità AIFA per selpercatinib (160 mg per os al giorno) e pralsetinib (400 mg per os al giorno) è stata autorizzata nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET, pretrattati. Tuttavia, pralsetinib è stato successivamente ritirato in Europa.

Nell'ottica di spostare l'utilizzo di RET inibitori nella prima linea, è stato condotto lo studio di fase 3 randomizzato LIBRETTO-431, in cui selpercatinib ha raggiunto l'endpoint primario di miglioramento della PFS rispetto allo standard chemioterapico (con o senza immunoterapia), con HR 0.46 (95% CI 0.31-0.70) [96].

NTRK

Tra i nuovi target troviamo il gene NTRK, che risulta riarrangiato in circa 1% dei NSCLC, con inibitori tirosin-chinasici che hanno dimostrato attività. Entrectinib è stato valutato nell'analisi integrata degli studi ALKA, STARTRK1, STARTRK-2, ottenendo un ORR del 61%, una PFS mediana di 13.8 mesi (95% CI, 10.1-19.9), ed un tasso di risposte intracraniche del 63% [97]. L'attività di



larotrectinib nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK è stato invece valutato da una analisi combinata di uno studio di fase 1 ed uno studio di fase 2 basket [98]. Il tasso di risposte (ORR) è stato del 73%, mentre il tasso di risposte intracraniche del 63%. La PFS mediana è stata di 35.4 mesi (95% CI, 5.3 - 35.4), e la OS mediana di 40.7 mesi (95% CI, 17.2 -NA) [98]. Entrambi i farmaci, dopo approvazione FDA e EMA, hanno ricevuto la rimborsabilità in Italia per il trattamento di pazienti con tumori solidi con riarrangiamento di NTRK, che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

HER2

Per quanto concerne le alterazioni di HER2 (mutazioni o amplificazioni), risultati significativi sono stati raggiunti con lo studio di fase 2 DESTINY-Lung01 [99, 100].

Lo studio ha valutato l'efficacia di trastuzumab-deruxtecan (Antibody-drug conjugate ADC: anti-HER2 con inibitore della topoisomerasi 1) in pazienti con NSCLC non-squamoso HER2 mutato o amplificato, pretrattati. Nei 91 pazienti con mutazione di HER2, si è osservato un ORR del 55%, con una PFS mediana di 8.2 mesi (95% CI, 6.0 - 11.9), ed una OS mediana di 17.8 mesi (95% CI, 13.8 - 22.1) [99]. I risultati nella coorte di pazienti con amplificazione di HER2 sono invece meno promettenti, con un ORR del 25%, una PFS mediana di 5.4 mesi ed un tasso di eventi avversi di grado ≥ 3 del 55.1% [100]. Una problematica di rilievo nell'utilizzo di questo farmaco, è rappresentata dall'interstitial lung disease (ILD), ovvero un danno interstiziale polmonare correlato al trattamento (26% di incidenza nello studio Destiny Lung01)[99]. L'incidenza di questo evento avverso è risultata nettamente ridotta con il dosaggio di 5.4 mg/kg rispetto a quello di 6.4 mg/kg nello studio Destiny-Lung02 (5.9% vs 14%, rispettivamente) [101]. Lo studio Destiny-Lung04, randomizzato di fase 3 in prima linea rispetto al trattamento standard è in corso con questo dosaggio. Alla luce di questi risultati, FDA ha approvato questo farmaco nel NSCLC avanzato con mutazione di HER2.

KRAS

Le alterazioni del gene KRAS, rappresentano circa il 30% delle alterazioni molecolari riscontrate nel NSCLC. Circa il 40% delle mutazioni di KRAS nell'istologia adenocarcinoma è rappresentata dalla sostituzione amminoacidica G12C, prevalente in soggetti fumatori [102, 103]. Due inibitori selettivi di KRAS G12C sono stati sviluppati, dimostrando risultati promettenti nel setting di pazienti pretrattati. Sotorasib (AMG510) è stato valutato nello studio di fase II CodeBreak100 al dosaggio di 960 mg al giorno, dimostrando un ORR del 37.1% ed una PFS mediana di 6.8 mesi (95%CI 5.1-8.2 mesi) in pazienti pretrattati [104]. Adagrasib (MRTX849) ha ottenuto ORR simile (42,9%), con una PFS mediana di 6.5 mesi (95% CI, 4.7 - 8.4), nello studio di fase II KRYSTAL-1, anch'esso nel setting di pazienti pretrattati [105]. Entrambi i farmaci hanno dimostrato negli studi un buon profilo di tollerabilità, principalmente con eventi avversi gastrointestinali, e si sono dimostrati superiori al docetaxel in studi di fase 3 randomizzati, rispettivamente Codebreak200 e KRYSTAL-12, con risultati di PFS simili [106,107]. Sotorasib e adagrasib sono stati approvati da FDA ed EMA, sotorasib anche da AIFA, per il trattamento di pazienti con NSCLC e mutazione di KRAS G12C a fallimento di una precedente linea di trattamento, Diversi studi sono in corso di combinazione di inibitori selettivi di KRAS con chemioterapia e/o immunoterapia anche in prima linea.



Sebbene non esistano in Italia farmaci registrati per il trattamento in I linea di pazienti con NSCLC e queste alterazioni geniche, la identificazione di una di queste alterazioni driver è utile al clinico per la selezione del trattamento di prima linea, essendovi sempre maggiori evidenze a supporto della limitata efficacia della immunoterapia in monoterapia in questo setting di trattamento, ad eccezione di KRAS, dove il beneficio dell'immunoterapia è confermato anche in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 [88,108-110].

NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazione classica dell'EGFR (del19, L858R), il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazioni non comuni dell'EGFR (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21) il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da afatinib o osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con inserzione dell'esone 20 di EGFR, il trattamento con amivantamab è raccomandato nei pazienti pretrattati con chemioterapia a base di sale di platino. Nessun ruolo è previsto per i classici EGFR TKI in questo setting.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *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 IB
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 da osimertinib .*

LIVELLO DI EVIDENZA IA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC in progressione agli anti-EGFR è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia tissutale quando possibile, per identificare meccanismi di resistenza specifici che permettano eventuale valutazione in studi clinici, e la presenza di eventuale trasformazione di fenotipo istologico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC con mutazione di EGFR, la monoimmunoterapia non è raccomandata, se non ad esaurimento delle opzioni terapeutiche disponibili in pazienti con buon PS.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-EGFR, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da lorlatinib (prima scelta), alectinib o brigatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione al crizotinib, il trattamento raccomandato è rappresentato da alectinib o brigatinib o lorlatinib (selezione in base a criteri clinici).*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC ALK-riarrangiati in progressione ad alectinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da lorlatinib*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti affetti da NSCLC in oligoprogressione agli anti-ALK, radiologica e ad andamento indolente, è raccomandato valutare la possibilità di prosecuzione del trattamento a bersaglio molecolare associando trattamenti locoregionali.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da crizotinib o entrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a TKI di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a crizotinib, non è raccomandata l'esecuzione di una rebiopsia in assenza di disponibilità di studi clinici.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato dalla combinazione di dabrafenib e trametinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E, in progressione a dabrafenib e trametinib, è indicato attuare un trattamento di seconda linea facendo riferimento alle indicazioni previste per la prima linea dei pazienti senza alterazioni molecolari.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC avanzato è raccomandato ricercare alla diagnosi anche alterazioni in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, anche in assenza di farmaci specifici disponibili in prima linea di trattamento.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti con NSCLC ed alterazione in geni driver non EGFR/ALK/ROS1/BRAF, la terapia di prima linea, al di fuori di studi clinici, è da identificarsi nella chemioterapia a base di sali di platino, o nella combinazione di chemioimmunoterapia (se PD-L1 < 50%). La monoimmunoterapia in prima linea per i pazienti con PD-L1 iperespresso nei pazienti con riarrangiamento di RET, mutazione METex14 skipping, mutazione di HER2, soprattutto se non fumatori, non è raccomandata.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e mutazione di METex14 skipping dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con tepotinib o capmatinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di RET dopo fallimento della prima linea di trattamento, è indicata terapia con pralsetinib o selpercatinib.*

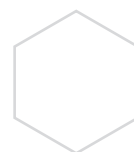
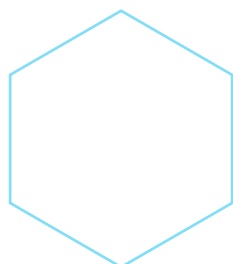
LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *Nei pazienti con NSCLC e riarrangiamento di NTRK, in assenza di alternative terapeutiche valide, è indicata terapia con entrectinib o larotrectinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

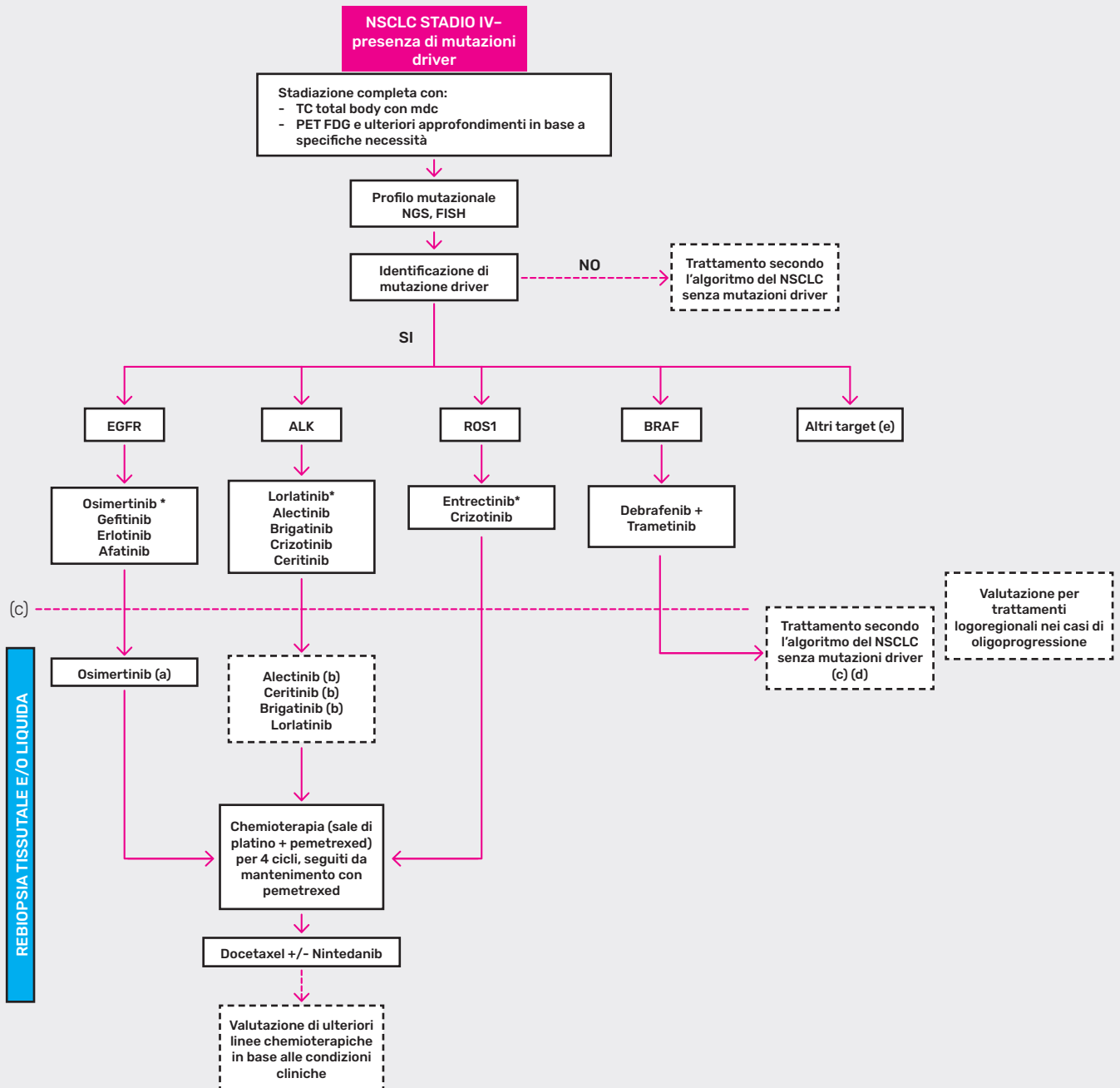
- *Nei pazienti con NSCLC e mutazione KRAS G12C, dopo fallimento di trattamento chemio-immunoterapico, è indicata terapia con sotorasib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE B





ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEL NSCLC CON MUTAZIONI DRIVER



* Prima scelta

(a) Se riscontro di mutazione di resistenza T790M alla progressione gefitinib, erlotinib o afatinib

(b) Se progressione a crizotinib

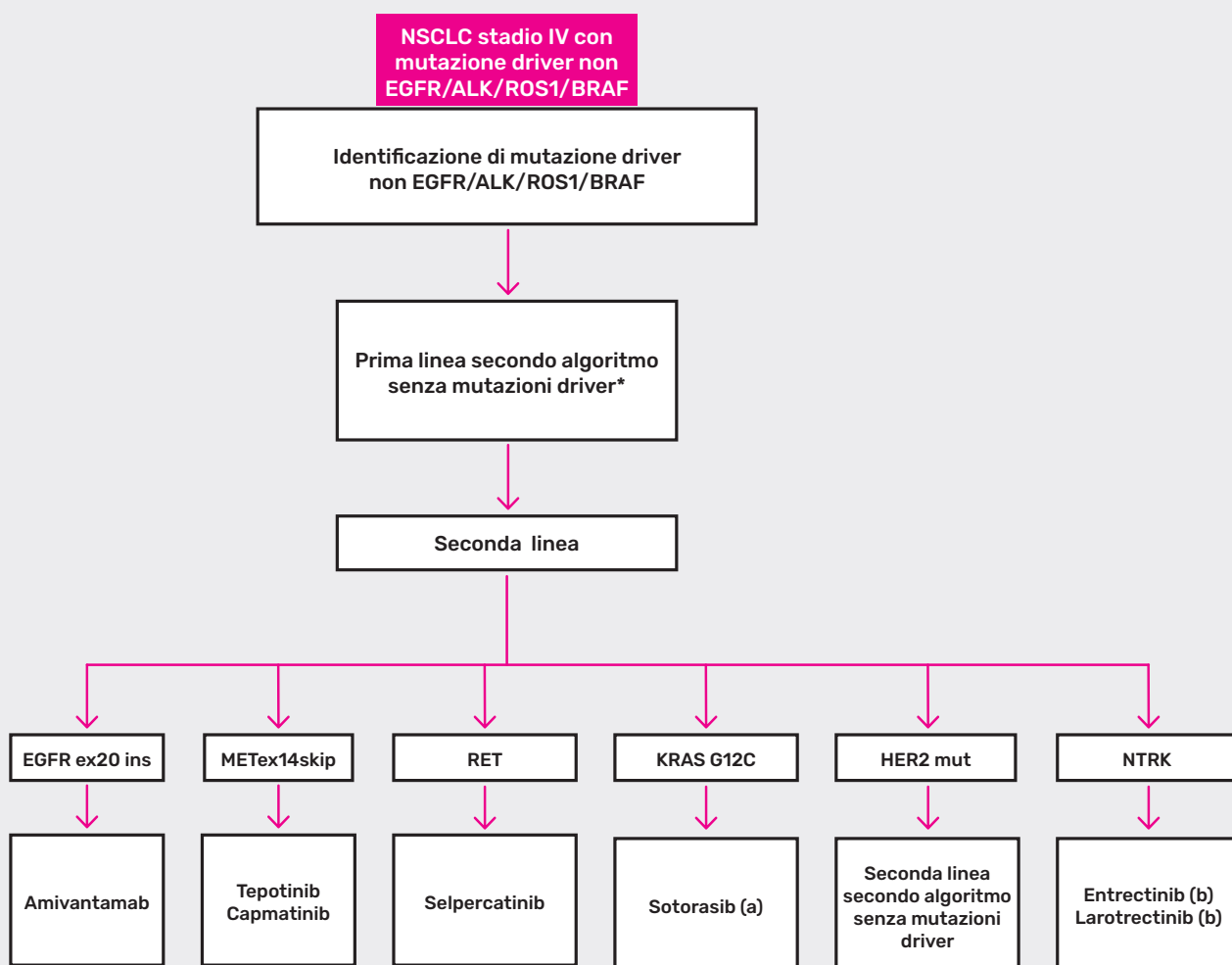
(c) Valutazione per inclusione in trial clinici laddove disponibili

(d) L'utilizzo della combinazione di chemio-immunoterapia è da valutare caso per caso in questo setting

(e) Trattamento secondo algoritmo relativo agli altri target



ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEL NSCLC CON MUTAZIONI DRIVER



*Considerare con cautela (non raccomandato) l'utilizzo della monoimmunoterapia in prima linea nei pazienti con alterazione di MET, RET, HER2, in particolare in assenza di storia di fumo

(a) Al momento della stesura delle presenti linee guida, non ancora rimborsabile adagrasib

(b) Utilizzabile anche in prima linea - 'in assenza di valide alternative terapeutiche'