



TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

PRIMA LINEA

Nei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) avanzato non oncogene-addicted la scelta del trattamento si basa principalmente sul livello di espressione di PD-L1 (programmed cell death-ligand 1), indipendentemente dall'istologia.

Lo studio di fase III KEYNOTE-024 ha randomizzato 305 pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, e con performance status secondo ECOG di 0-1 a ricevere pembrolizumab, un anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 (programmed cell death1), alla dose totale di 200 mg endovena ogni tre settimane, fino ad un massimo di 35 cicli, o con una chemioterapia standard in base all'istotipo [111]. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) era l'obiettivo primario dello studio. Il pembrolizumab ha riportato un tasso di risposte obiettive del 44.8% versus il 27.8% della chemioterapia con una PFS mediana di 10.3 versus 6.0 mesi, rispettivamente (hazard ratio [HR] 0.50, intervallo di confidenza [IC] al 95% 0.37-0.68; $p < 0.001$) [110]. La sopravvivenza globale (OS) è stata 26.3 mesi (95% CI, 18.3-40.4) con pembrolizumab e 13.4 mesi (9.4-18.3) nel braccio di chemioterapia (HR 0.62; 95% CI, 0.48-0.81) nonostante ci sia stato un crossover del 66%, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 31.9% vs 16.3% [112]. Il pembrolizumab è stato meglio tollerato con eventi avversi di grado 3-5 riportati nel 26.6% dei pazienti rispetto al 53.3% della chemioterapia. Gli eventi avversi più frequenti riscontrati con il pembrolizumab sono stati la diarrea, la fatigue e il rialzo febbrile (10.4%). Per le tossicità immunorelate di grado 3-4 sono state riportate nel 9.7% e nello 0.7% dei pazienti trattati, rispettivamente, con pembrolizumab e con chemioterapia [111]. Inoltre, sia il controllo dei sintomi correlati alla malattia che la qualità di vita sono stati maggiormente controllati con il pembrolizumab rispetto alla chemioterapia [113]. Importante sottolineare che sono stati esclusi dallo studio i pazienti in trattamento sistemico con corticosteroidi o con altri farmaci immunosoppressori, con metastasi cerebrali non trattate, con malattie autoimmuni in fase attiva trattate con farmaci specifici nei due anni precedenti, con malattia interstiziale polmonare in fase attiva, o con storia di polmonite trattata con terapia steroidea nei due anni precedenti. Questi aspetti dovrebbero essere considerati anche nella pratica clinica per ottimizzare il trattamento del pembrolizumab. Il pembrolizumab è registrato e rimborsato per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ senza alterazioni geniche di EGFR o ALK. Il trattamento con pembrolizumab è stato inoltre 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.

Lo studio IMpower110 ha valutato atezolizumab, anti-PD-L1, in monoterapia in prima linea nei pazienti con NSCLC ad istologia sia squamosa che non-squamosa con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$). Nella popolazione ($n=205$) con PD-L1 iperespresso ($\geq 50\%$ sulle cellule tumorali, TC, o $\geq 10\%$ sulle cellule dell'infiltrato immunitario, IC), si è osservato un vantaggio in OS di 7.1 mesi (20.2 vs 13.1 mesi, HR 0.59; 95% CI: 0.40, 0.89; $p=0.0106$) [114]. Alla luce di questi risultati, atezolizumab ha ricevuto l'approvazione da FDA e da EMA per l'utilizzo in prima linea nei pazienti con iperespressione di PD-L1 determinata mediante il companion assay VENTANA SP142, e rimborsato anche in Italia, sempre in assenza di alterazioni geniche di EGFR o ALK. E' interessante notare come in questo studio, nonostante il beneficio dell'atezolizumab sia mantenuto nei due sottogruppi di pazienti con età < 65 anni, lo stesso beneficio non si mantiene nel sottogruppo, sebbene piccolo, di



pazienti ≥ 75 anni (HR 0.79, 95% CI: 0.18–3.56) [114].

Un altro anticorpo monoclonale anti-PD-1, cemiplimab, è stato valutato in uno studio di fase III di prima linea (Empower Lung 1) che ha arruolato 710 pazienti non fumatori, con performance status (PS) ECOG 0-1 [115]. Nei 563 pazienti con PD-L1 $\geq 50\%$, cemiplimab ha dimostrato un vantaggio sia in PFS, obiettivo primario, che in OS, nonostante un crossover nel 74% dei casi, ricevendo approvazione da parte di FDA in questo setting. A seguito della approvazione EMA, questo regime è rimborsato da AIFA ed è quindi utilizzabile in Italia nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule con PD-L1 iperespresso, in assenza di aberrazioni di EGFR/ALK/ROS1.

Lo studio KEYNOTE-189 ha randomizzato 616 pazienti con NSCLC metastatico ad istologia non-squamosa non selezionati per l'espressione di PD-L1, a ricevere sale di platino+pemetrexed con l'aggiunta di pembrolizumab vs placebo [116]. Gli obiettivi primari dello studio erano la OS e la PFS. Lo studio prevedeva il crossover al pembrolizumab o ad altro immunoterapico nel gruppo di pazienti in progressione alla prima linea di chemioterapia+placebo. La OS mediana è stata di 10.7 mesi nel braccio di sola chemioterapia e 22 mesi nel braccio con il pembrolizumab (HR 0.56; 95% CI, 0.45 to 0.70) [117]. Il miglioramento della OS è stato indipendente dall'espressione di PD-L1. La PFS mediana è stata di 4.9 e 8 mesi, rispettivamente (HR 0.48; 95% CI, 0.40 - 0.58) [104]. La ORR è stata di 47.6% e 18.9%, rispettivamente. La combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha riportato una percentuale di tossicità di grado 3-4 del 67.2% rispetto al 65.8% della sola chemioterapia [116].

Uno studio analogo, KEYNOTE-407, ha randomizzato 559 pazienti con NSCLC ad istologia squamosa, osservando un vantaggio in OS in favore dell'associazione di pembrolizumab e carboplatino+paclitaxel o (nab)paclitaxel rispetto alla sola chemioterapia+placebo (17.1 vs 11.6 mesi, HR 0.71; 95% CI: 0.58-0.88), indipendentemente dall'espressione di PD-L1 [118, 119]. Anche in questo caso era ammesso il crossover.

Nel 2023 sono stati pubblicati gli aggiornamenti a 5 anni di entrambi gli studi (KN189 e KN407), che confermano il vantaggio a lungo termine: HR 0.60 (95% CI, 0.50 - 0.72) per la OS, tasso di sopravvivenza a 5 anni del 19.4% versus 11.3% in favore della combinazione nella istologia non-squamosa, HR 0.71 (95% CI, 0.59- 0.85), tasso di sopravvivenza a 5 anni del 18.4% versus 9.7% nella istologia squamosa. [120, 121]

Entrambi i regimi di combinazione sono approvati da FDA ed EMA, ma rimborsati da AIFA in Italia solamente per tumori con PD-L1 $< 50\%$.

L'associazione di una doppietta a base di platino e atezolizumab è stata valutata in due studi di fase III nell'istologia non-squamosa, IMpower 130, e IMpower 150, quest'ultimo con un regime che prevedeva anche l'aggiunta di bevacizumab [122]. Entrambi gli studi sono risultati positivi per un vantaggio in OS della terapia di combinazione. Questi regimi di combinazione chemio-immunoterapica sono approvati EMA ma non sono rimborsabili in Italia.

Anche cemiplimab è stato valutato in uno studio di fase III (EMpower Lung 03) in combinazione con la chemioterapia standard (doppietta a base di platino) rispetto alla sola chemioterapia, sia nella istologia squamosa che non-squamosa. In questo studio erano esclusi i pazienti con alterazioni geniche di EGFR/ALK/ROS1. Anche questo studio ha dato risultati positivi sia in termini di OS (mediana 21.9 vs 13 mesi, HR 0.71, 95% CI 0.53–0.93) che di PFS (8.2 vs 5 mesi,



HR = 0.56; 95% CI, 0.44–0.70) [123]. Questo regime, approvato da FDA, è stato registrato da EMA solamente per i pazienti con PD-L1 positivo, ed è in attesa di rimborsabilità AIFA in Italia.

Lo studio CheckMate 227 ha valutato la combinazione di due immunoterapici, nivolumab ed ipilimumab (anti-PD1 e anti-CTLA4), in due sottostudi: la parte 1, nei pazienti con espressione di PD-L1 \geq 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab, chemioterapia standard; la parte 2, nei pazienti con PD-L1 < 1%, ha randomizzato 1:1:1 a nivolumab-ipilimumab, nivolumab più chemioterapia, chemioterapia standard [124]. I risultati di questo studio sono stati positivi in favore della combinazione immunoterapica, con una OS mediana di 17.1 mesi contro 13.9 mesi nel braccio di chemioterapia standard. L'obiettivo primario dello studio, OS nei pazienti con PD-L1 \geq 1%, è stato raggiunto, con una OS di 17.1 mesi contro 14.9 mesi (p=0.007) [124]. Alla luce di questi risultati, la combinazione di nivolumab ed ipilimumab in prima linea è stata approvata da FDA per i pazienti con PD-L1 \geq 1%. Successivamente, l'azienda ha annunciato di ritirare l'applicazione a EMA per questa indicazione, nell'attesa dei dati di uno studio successivo.

Infatti, sulla base dei risultati positivi dello studio CheckMate 227, un altro studio di fase III, il CheckMate 9LA, ha confrontato l'associazione di nivolumab e ipilimumab con due cicli di chemioterapia verso la sola chemioterapia standard [125, 126]. Questa associazione ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio, un vantaggio in OS (15.6 vs 10.9 mesi, HR 0.66, 95% CI: 0.55–0.80) rispetto alla sola chemioterapia, indipendentemente dal PD-L1, e questo regime è stato approvato da FDA e EMA. Questo regime è attualmente rimborsabile in Italia, sempre con la limitazione ai pazienti con PD-L1 < 50%, ed ha portato quindi all'aggiunta di un'opzione di trattamento di prima linea nei pazienti senza alterazioni geniche driver.

Un'altra combinazione di immunoterapici, durvalumab e tremelimumab (anti-PDL1 e anti-CTLA4) è stata valutata nello studio di fase III MYSTIC, dove non ha ottenuto un vantaggio in OS rispetto alla chemioterapia standard [127]. La stessa combinazione è stata anche valutata in associazione alla chemioterapia, rispetto alla sola combinazione immunoterapica, nello studio BR.34 di fase II, senza ottenere un vantaggio in termini di OS [128]. Sono stati inoltre pubblicati i risultati positivi dello studio di fase III POSEIDON, relativi alla combinazione di durvalumab e tremelimumab con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia. La somministrazione di tremelimumab 75 mg + durvalumab 1,500 mg e chemioterapia (doppietta a base di platino) per 4 cicli, seguiti da durvalumab fino a progressione e una somministrazione aggiuntiva di tremelimumab ha ottenuto un vantaggio in PFS (HR 0.72; 95% CI, 0.60 - 0.86, mediana 6.2 vs 4.8 mesi), e in OS (HR 0.77; 95% CI, 0.65-0.92; mediana 14.0 vs 11.7 mesi) - endpoints coprimari dello studio, rispetto alla sola chemioterapia [129].

REGIMI DI PRIMA LINEA NON CONTENENTI IMMUNOTERAPIA

I dati relativi ai trattamenti chemioterapici esclusivi sono relativi a studi clinici condotti in era pre-immunoterapica e sono applicabili a tutti i casi in cui sussistano criteri di esclusione per la immunoterapia.

Nel 1995, un'importante metanalisi basata su dati individuali ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale per la chemioterapia (in particolare per la chemioterapia contenente platino) rispetto alla sola terapia di supporto nel trattamento di I linea del carcinoma del NSCLC [130]. Negli anni seguenti, numerosi studi randomizzati hanno dimostrato un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile per le differenti combinazioni a due



farmaci comprendenti un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) e un secondo farmaco di terza generazione (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel) [131-133]. Varie metanalisi, pubblicate negli ultimi anni, hanno valutato le eventuali differenze in efficacia tra le suddette combinazioni a due farmaci contenenti platino e un farmaco di III generazione [134-136]. Valutati complessivamente, i risultati di tali metanalisi suggeriscono una modesta superiorità degli schemi a base di platino con gemcitabina o docetaxel rispetto alle altre combinazioni di terza generazione, ma le eventuali differenze di efficacia sono modeste, e nella scelta della combinazione da impiegare in I linea pesano considerazioni relative al profilo di tossicità dei farmaci e alla convenienza di somministrazione.

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato regimi contenenti cisplatino con schemi contenenti carboplatino nel trattamento del NSCLC avanzato senza riportare alcun sostanziale vantaggio a favore di nessuno dei due sali di platino [137-139].

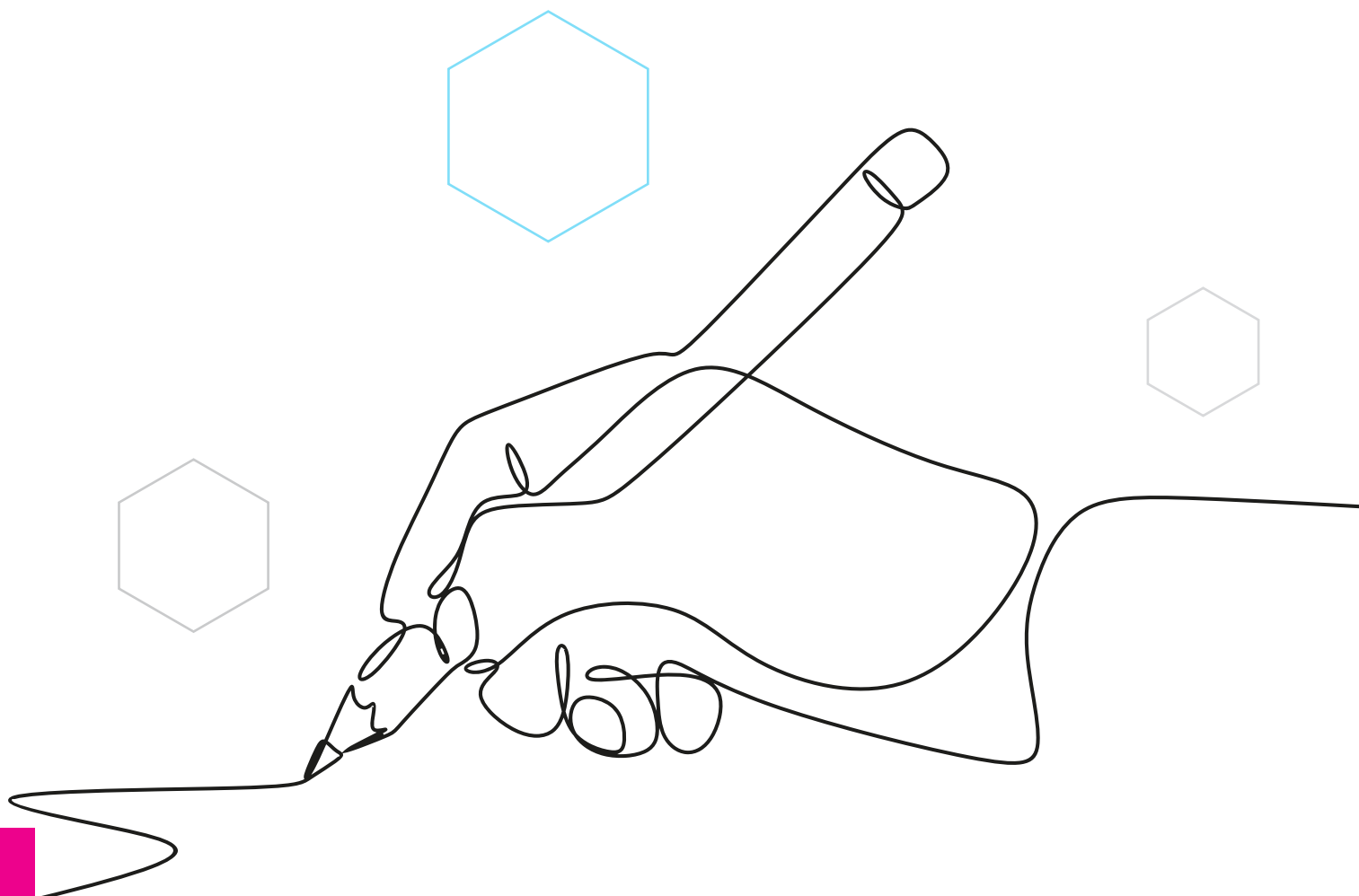
La combinazione di cisplatino e pemetrexed è stata confrontata, in uno studio randomizzato di fase III, con la combinazione di cisplatino e gemcitabina [140]. Lo studio, disegnato per dimostrare la non inferiorità della combinazione sperimentale in termini di sopravvivenza globale, si è concluso con un risultato positivo. In particolare, la sopravvivenza mediana è risultata pari a 10.3 mesi in entrambi i bracci (HR 0.94, 95%CI 0.84-1.05). La combinazione di cisplatino e pemetrexed determinava una minore incidenza di neutropenia severa, anemia severa, neutropenia febbrile, alopecia, a prezzo di una maggiore incidenza di nausea e vomito. L'analisi per sottogruppi basata sull'istotipo ha evidenziato un'interazione statisticamente significativa tra istotipo ed efficacia del trattamento, con un'efficacia maggiore di cisplatino + pemetrexed nel sottogruppo di pazienti con tumore non squamoso, associata a un'efficacia inferiore per la combinazione sperimentale nel sottogruppo di pazienti con tumore squamoso [140, 141]. Uno studio di fase III ha confrontato il carboplatino in combinazione con il paclitaxel trisettimanale o il nab-paclitaxel settimanale in 1.052 pazienti affetti da NSCLC avanzato. La combinazione con il nab-paclitaxel ha riportato una ORR del 33% versus il 25% del regime con il paclitaxel ($p = 0.005$) e la ORR è stata più evidente nel sottogruppo di pazienti con NSCLC ad istologia squamosa (41% versus 24%; $p < 0.001$). I due regimi si sono dimostrati sovrapponibili in termini di PFS e OS, con un diverso profilo di tossicità [142].

Una metanalisi per dati individuali ha confrontato 6 versus 3-4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino riportando una PFS mediana di 6.09 versus 5.33 mesi (HR 0.79, 95%CI 0.68-0.90; $p = 0.0007$) e una OS mediana di 9.54 versus 8.68 mesi (HR 0.94, 95% CI 0.83-1.07; $p = 0.33$), rispettivamente. La tossicità, soprattutto anemia di grado 3 è risultata lievemente peggiore nel braccio con 6 cicli di chemioterapia. I risultati di questa metanalisi confermano che 4 cicli di schemi a base di platino sono sufficienti, come trattamento di prima linea, a prescindere dall'istologia di NSCLC [143].

L'aggiunta del bevacizumab alla combinazione di carboplatino e paclitaxel è stata sperimentata in uno studio randomizzato statunitense di fase III (ECOG 4599) in cui l'eleggibilità, in considerazione del rischio di sanguinamento legato all'impiego del bevacizumab nei tumori squamosi, era limitata ai pazienti con tumore non squamoso [144]. End-point primario era costituito dalla sopravvivenza globale. L'anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor (VEGF) veniva somministrato, alla dose di 15 mg/kg, concomitante ai cicli di chemioterapia, e successivamente proseguito fino a progressione di malattia. Lo studio ha evidenziato un significativo beneficio in termini di prolungamento della sopravvivenza globale



(OS 12.3 versus 10.3 mesi, HR 0.79, intervallo di confidenza al 95% 0.67-0.92, $p = 0.003$). In un secondo studio randomizzato europeo denominato AVAiL, il bevacizumab è stato aggiunto alla combinazione di cisplatino e gemcitabina, determinando un incremento statisticamente significativo della PFS, end-point primario dello studio, senza dimostrare però un beneficio in termini di OS [145, 146]. Analisi retrospettive e grandi studi osservazionali condotti in migliaia di pazienti hanno documentato la buona tollerabilità del bevacizumab in aggiunta a numerosi farmaci impiegati come trattamento di I linea [147], ma non disponiamo di studi randomizzati che documentino l'efficacia del farmaco con combinazioni chemioterapiche diverse da quelle dei due studi randomizzati descritti. Relativamente al mantenimento con bevacizumab dopo l'associazione con una doppietta a base di platino nell'istologia non squamosa, nessuno dei due studi prevedeva un braccio di controllo con interruzione del bevacizumab dopo la terapia di induzione in associazione alla chemioterapia. Studi più recenti hanno valutato l'associazione di un mantenimento con pemetrexed e bevacizumab rispetto al mantenimento con solo bevacizumab o switch a solo pemetrexed dopo una terapia con sale di platino, pemetrexed e bevacizumab: la combinazione nel mantenimento ha dimostrato un vantaggio in PFS, in assenza di un vantaggio in OS, al prezzo di una tossicità più elevata [148, 149]. Lo studio PARAMOUNT ha confrontato, in 539 pazienti con NSCLC non-squamoso e non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed, la terapia di mantenimento con pemetrexed versus placebo ("continuous maintenance"). L'obiettivo primario era la PFS che è stata statisticamente superiore con il pemetrexed, 4.1 versus 2.8 mesi del placebo (HR 0.62, intervallo di confidenza al 95% 0.49-0.79; $p < 0.0001$) [150]. Sulla base di questi risultati di sopravvivenza, il pemetrexed è stato registrato come terapia di mantenimento in pazienti con NSCLC non-squamoso non in progressione dopo 4 cicli di chemioterapia con schemi a base di platino.





SECONDA LINEA E LINEE SUCCESSIVE

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 [151] per i pazienti con NSCLC ad istologia squamosa e CheckMate-057 [152] per la istologia non-squamosa hanno confrontato il nivolumab, anticorpo monoclonale IgG4 anti-PD-1 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 (HR 0.59, 95%CI 0.44-0.71; p < 0.001). La PFS è stata di 3.5 versus 2.8 mesi, rispettivamente (HR 0.62, 95%CI 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 immunorelata 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%) [151]. 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. 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. L' 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 prespecificati ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$) [152]. Il beneficio in OS del nivolumab è stato confermato in entrambi gli studi da un'analisi congiunta dopo un follow-up di circa 64 mesi. La OS a 5 anni è stata del 13.4% per il nivolumab versus 2.5% del docetaxel in entrambi gli istotipi di NSCLC [153].

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 [154]. 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; $p < 0.0001$) [154, 155].

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, alla dose totale di 1200 mg ogni tre settimane versus docetaxel 75 mg/m² ogni tre settimane [156]. Gli obiettivi primari erano la OS sia nell'intera popolazione che nei pazienti con espressione di PD-L1 $\geq 1\%$, valutato sia sulle cellule tumorali che in quelle infiltranti il tumore. 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 $\geq 1\%$, 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 [156].

Sulla base di questi dati nei pazienti con NSCLC in progressione dopo una precedente chemioterapia, il nivolumab e l'atezolizumab, 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. Tuttavia, dopo la recente approvazione ed indicazione alla chemio-immunoterapia di combinazione in prima linea di trattamento nel NSCLC avanzato, poco spazio rimane alla monoimmunoterapia nelle linee successive, da utilizzarsi a progressione da un regime contenente la sola chemioterapia a base di platino. La monochemioterapia rimane quindi lo standard chemioterapico di seconda linea a fallimento dalla chemioimmunoterapia.

I chemioterapici approvati nel trattamento di II linea sono due: il docetaxel e il pemetrexed (quest'ultimo solo nell'istotipo non-squamoso) [157-159]. 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 valutato se l'aggiunta del nintedanib, piccola molecola assunta per via orale, potesse migliorare l'attività del docetaxel [156]. Il nintedanib è un farmaco anti-angiogenetico, inibitore delle angiocinasasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- α e - β), RET, FLT3 e Src [160]. 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 PFS. L'obiettivo secondario era la 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 (HR 0.79, 95%CI 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) [161]. 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%). 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 [162].

Numerosi studi clinici sono attualmente in corso nel setting delle resistenze alla immunoterapia, che prevedono diverse tipologie di associazioni tra immunoterapici e inibitori multitarget (es. cabozantinib + atezolizumab, nivolumab + sitravatinib), nonché nuovi farmaci bispecifici (es. anti-PD-1 + anti-TIGIT) o antibody-drug conjugates (es. TROP2-ADC) [163]. Tuttavia, ad oggi, a fronte di studi di fase I o II con risultati promettenti, tutti gli studi di fase 3 condotti in questo setting sono risultati negativi.

NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ indipendentemente dall'istologia, il trattamento di prima linea con pembrolizumab o atezolizumab o cemiplimab è raccomandato, in assenza di driver genici identificati e ricercati su un ampio pannello genico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO SENZA ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di sale di platino+pemetrexed e pembrolizumab oppure sale di platino + pemetrexed + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia adenocarcinoma, PD-L1 < 50%, non oncogene- addicted, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Una combinazione di chemio-immunoterapia a base di carboplatino+(nab) paclitaxel e pembrolizumab oppure sale di platino + (nab) paclitaxel o gemcitabina, + nivolumab + ipilimumab, rappresenta il trattamento standard per il paziente adulto affetto da NSCLC avanzato, ad istologia squamosa, PD-L1 < 50%, in assenza di condizioni concomitanti che ne controindichino l'impiego.

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- Nei pazienti affetti da NSCLC non oncogene-addicted in progressione dopo una prima linea di chemioterapia a base di sale di platino, indipendentemente dall'istologia, è raccomandato il trattamento con nivolumab o con atezolizumab (indipendentemente dall'espressione di PD-L1), o con pembrolizumab (con espressione di PD-L1 \geq 1%).

LIVELLO DI EVIDENZA IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

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 IB
GRADO DI RACCOMANDAZIONE C

- 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