



LINEE GUIDA 2021 PER IL TRATTAMENTO DEL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)

59

TRATTAMENTO DEL NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER

59

EGFR

66

ALK

70

ROS1

72

BRAF

73

ALTRI TARGET





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), ma l'andamento del tempo delle curve di Kaplan-Meier presentava in realtà un marcato incrocio, con un evidente vantaggio a favore del gruppo assegnato a chemioterapia nei primi sei mesi, e un evidente vantaggio per il gruppo assegnato a gefitinib successivamente. 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]. Gefitinib evidenziava inoltre un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla chemioterapia, con un vantaggio significativo in termini di qualità di vita. 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]. In aggiunta ai risultati riportati dallo studio LUX-Lung 3, anche lo studio LUX-Lung 6 ha confermato l'efficacia di afatinib come terapia di prima linea nei pazienti mutati. Lo studio 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. Come per il precedente studio gemello, le tossicità più rilevanti in corso di afatinib sono state la diarrea nell'88%, il rash cutaneo nell'80% e la stomatite nel 50% dei pazienti [11]. Una pooled analisi 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, $p= 0.0037$). Nei pazienti che presentavano la mutazione comune di EGFR dell'esone 19, si è registrata una riduzione del rischio di morte del 41% con afatinib (HR=0.59, 95%CI 0.45 - 0.77), mentre per pazienti con mutazione L858R dell'esone 21 di EGFR, non si è registrato un miglioramento della sopravvivenza (HR=1.25, 95%CI 0.92-1.71) [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. Al momento della stesura delle correnti linee guida il dacomitinib non è disponibile in Italia. I risultati degli studi randomizzati su EGFR TKIs in prima linea sono riassunti nella **Tabella 1**.

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.



TABELLA 1. Studi clinici randomizzati con EGFR TKI in prima linea

Studio	TKI	CTx	N #	PFS mesi	PFS HR 95% CI	OS mesi
IPASS	GEFITINIB	Cb/Pac	261	9.5 vs. 6.3	0.48 0.36-0.64	21.6 vs. 21.9
NEJ002	GEFITINIB	Cb/Pac	194	10.8 vs. 5.4	0.35 0.22-0.41	30.5 vs 23.6
WJTOG 3405	GEFITINIB	Cis/Doc	172	9.2 vs. 6.3	0.49 0.33-0.71	35.5 vs 38.8 38.8
OPTIMAL	ERLOTINIB	Cis/Gem	164	13.1 vs. 4.6	0.16 0.10-0.26	22.6 vs 28.8 28.8
EURTAC	ERLOTINIB	Cis/doc or gem	174	10.4 vs 5.1	0.34 0.23-0.49	25.8 vs 20.8
ENSURE	ERLOTINIB	Cis/gem	217	11.0 vs. 5.6	0.42 0.27-0.66	26.3 vs 25.5
LUX-LUNG 3	AFATINIB	Cis/Pem	308	11.1 vs. 6.9	0.58 0.43-0.78	28.2 vs 28.2
LUX-LUNG 6	AFATINIB	Cis/Gem	364	11.0 vs. 5.6	0.28 0.20-0.39	23.1 vs 23.5
LUX-LUNG 7 *	AFATINIB	gefitinib	319	11.0 vs. 10.9	0.73 0.57-0.95	27.9 vs 24.5
ARCHER	DACOMITINIB	gefitinib	452	14.7 vs. 9.2	0.59 0.47-0.74	34.1 vs 26.8
FLAURA	OSIMERTINIB	Gefitinib o erlotinib	556	18.9 vs. 10.2	0.46 0.37-0.57	38.6 vs 31.8

* Studio di fase IIb

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 [23, 24]. 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) [25]. 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 PFS di 8.2, 15.2, e 12.3 mesi [26].

Per quanto riguarda invece i pazienti con inserzione dell'esone 20, non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo degli EGFR-TKIs sinora disponibili. Un risultato incoraggiante è stato ottenuto con mobocertinib [27, 28], inibitore selettivo dell'esone 20, e con amivantamab, anticorpo monoclonale bispecifico per EGFR e MET [29, 30], che hanno ottenuto la approvazione da parte di FDA in questo setting.

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 [31-33]. Lo studio di fase III, definito 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) [34]. 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. 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 [35]. Questa combinazione, sebbene approvata dalla European Medicines Agency (EMA), non ha trovato indicazione alla rimborsabilità in Italia da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

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 [36]. 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 [37] e studi di fase II e 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 [36].

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 [38-41] 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.

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 EGFR-TKI non deve essere considerato.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazione T790M de novo di EGFR il trattamento raccomandato di I linea è osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB

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

- *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 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.*

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



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 [42-44]. 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 ($p < 0.0001$) [45]. 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) [46]. La sopravvivenza mediana non è stata ancora raggiunta nel braccio crizotinib mentre è risultata di 47.5 mesi nel braccio chemioterapia [47].

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, $p < 0.00001$) [48].

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 [49]. 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) [50, 51]. 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 [52]. Crizotinib, alectinib e brigatinib sono approvati e rimborsati in Italia per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da NSCLC avanzato e presenza di riarrangiamento di ALK.

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 [53]. Lorlatinib



ha dimostrato un vantaggio in PFS, obiettivo primario dello studio, con una PFS mediana non raggiunta nel braccio con lorlatinib vs 9.3 mesi (PFS HR 0.28; 95% CI, 0.19 to 0.41) [53]. I risultati di questo studio hanno condotto alla approvazione da parte di FDA dell'utilizzo di lorlatinib nel setting di prima linea di trattamento di pazienti con NSCLC ALK riarrangiato.

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% [54] (**Tabella 2**).

TABELLA 2. Studi clinici randomizzati con ALK TKI in prima linea.

Studio	Trattamento	N	ORR	PFS mesi	HR (95%CI)
PROFILE 1014 ⁴⁶	CRIZOTINIB vs CT	343	74% vs 45%	10.9 vs 7.0	0.45 (0.35-0.60)
ASCEND-4 ⁴⁸	CERITINIB vs CT	376	72.5% vs 26.7%	16.6 vs 8.1	0.55 (0.42-0.73)
ALEX ⁵⁰	ALECTINIB vs CRIZOTINIB	303	82.9% vs 75.5%	25.7 vs 10.4	0.50 (0.36-0.70)
eXalt-354	ENSARTINIB vs CRIZOTINIB	290	75% vs 67%	25.8 vs 12.7	0.51 (0.35-0.72)
ALTA-1L ⁵²	BRIGATINIB vs CRIZOTINIB	275	71% vs 60%	NR vs 9.8	0.49 (0.33-0.74)
CROWN ⁵³	LORLATINIB vs CRIZOTINIB	296	76% vs 58%	NR vs 9.3	0.28 (0.19-0.41)

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 [55-57]. 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 [58]. 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 [59]. 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 [57].

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 [60]. 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 [60]. 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 [61]. 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 [61]. 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 [53, 62]. Altri ALK-inibitori sono in studio, con diversi profili di attività sui meccanismi di resistenza e diversi profili di tollerabilità.

Al momento della stesura delle presenti linee guida, al di fuori del ceritinib, di alectinib e di brigatinib, 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 [63].



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. Lo studio IMpower 150 già menzionato, 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 [35]. Questa combinazione, sebbene approvata dalla European Medicines Agency (EMA), non ha trovato indicazione alla rimborsabilità in Italia da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

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.

RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ALK, il trattamento raccomandato di I linea è rappresentato da 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 (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 o brigatinib 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 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

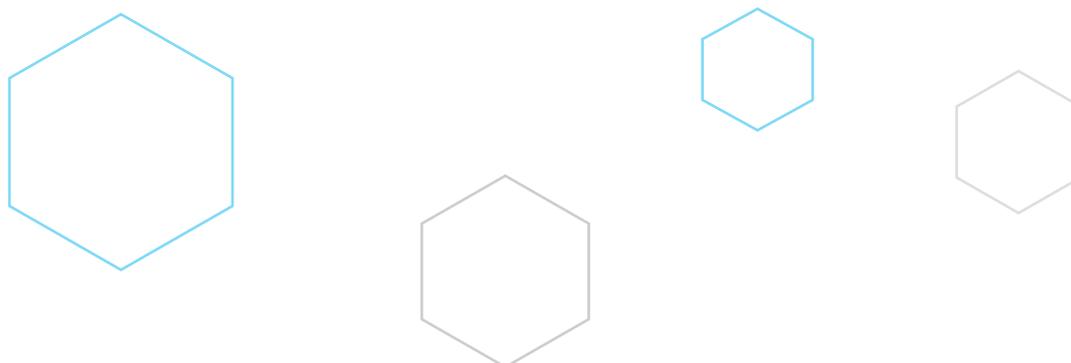


ROS1

La presenza di un riarrangiamento dell'oncogene c-ros 1 (ROS1) è stata valutata 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 [64]. 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 [65]. 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 [66]. 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 [67]. 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% [68]. 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.

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%, con PFS mediane di 21 e 8.5 mesi rispettivamente. Il tasso di risposta a livello intracranico è stato del 64% e 50%, rispettivamente [69]. Altri farmaci TKI che hanno dimostrato attività nel NSCLC con riarrangiamento di ROS1 sono entrectinib, che ha dimostrato un ORR del 77% nei pazienti naive ai trattamenti [70], e repotrectinib, che ha ottenuto ORR 91% a 39% nei pazienti naive e pretrattati, rispettivamente [71]. Entrectinib ha ricevuto approvazione FDA e EMA, mentre repotrectinib ha ricevuto la breakthrough therapy designation per il trattamento del NSCLC con riarrangiamento di ROS1. Di notevole interesse, repotrectinib ha dimostrato attività nei confronti della mutazione di resistenza G2032R [72], riscontrata fino al 40% dei casi di progressione a ROS1-inibitori. Al contrario, lorlatinib non ha dimostrato attività nei confronti di questa mutazione [69]. In tal senso, l'esecuzione di una rebiopsia al momento della progressione a crizotinib, è da valutare in tutti i casi in cui sia fattibile, per identificare quali pazienti possano beneficiare da un trattamento con lorlatinib [73].





RACCOMANDAZIONI

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a crizotinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino (il trattamento con lorlatinib non è rimborsato in Italia, al momento della stesura delle presenti linee guida).*

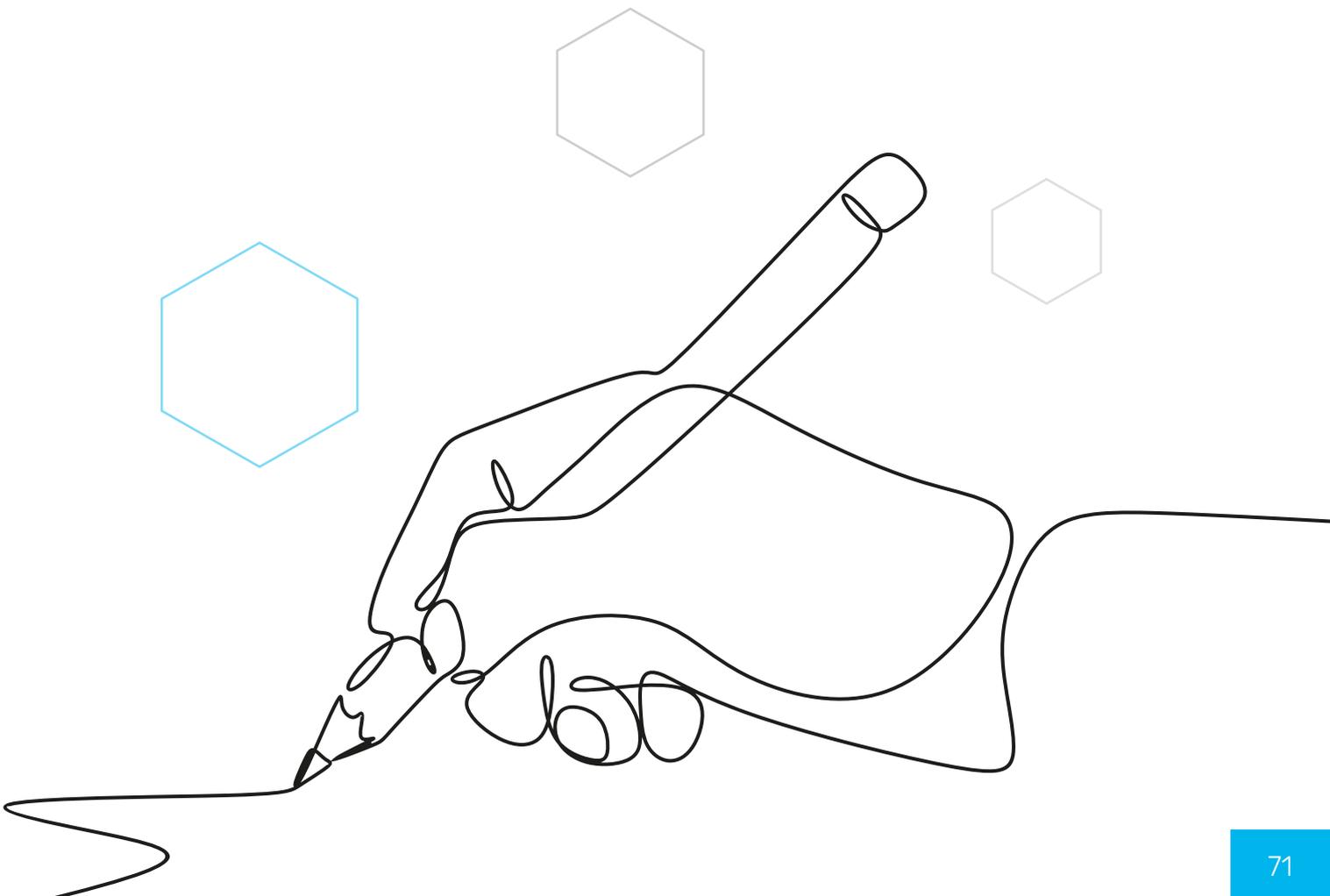
LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





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 [74]. 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 [75] che in prima linea [76] 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 [75]. L'altro studio di prima linea ha arruolato 36 pazienti con ORR del 61% e PFS mediana 14.6 mesi [76]. In entrambi gli studi la tossicità di grado 3-4 è stata di circa il 60% e prevalentemente ipertensione, 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 in questo setting di trattamento [77]. Studi clinici sono in corso per testare la combinazione di immune checkpoint inhibitors e terapia target nel setting di prima linea.

RACCOMANDAZIONI

- *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 IIB

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 IIB

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



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 oggetto di studi clinici. 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 [78]. 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 [79, 80]. 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 [67]. Due inibitori selettivi di MET, tepotinib e capmatinib, hanno dato risultati incoraggianti in due studi di fase II. Tepotinib è stato valutato, nello studio di fase II VISION, in pazienti con MET skipping dell'esone 14 identificato su tessuto o mediante biopsia liquida, ottenendo una PFS mediana di 8.5 e 11 mesi nei due sottogruppi [81]. Lo studio GEOMETRY mono-1 di fase II ha invece valutato Capmatinib in pazienti con MET skipping dell'esone 14 [82]. 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 [82]. 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.

Una fusione del gene RET è identificabile in circa il 2% dei NSCLC, con due farmaci che ad oggi hanno dimostrato risultati promettenti [83, 84]. 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 60% in pazienti pretrattati [84]. 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 [83]. 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 naive 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 56% con pralsetinib [83, 84]. 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. Selpercatinib è stato approvato da EMA per il trattamento dei pazienti con NSCLC RET riarrangiato in stadio avanzato, a fallimento da una prima linea standard.

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 (ORR del 57% negli studi ALKA, STARTRK1, STARTRK-2), larotrectinib (ORR 79% in tumori solidi con fusioni del gene NTRK), entrambi con approvazione FDA [85, 86].

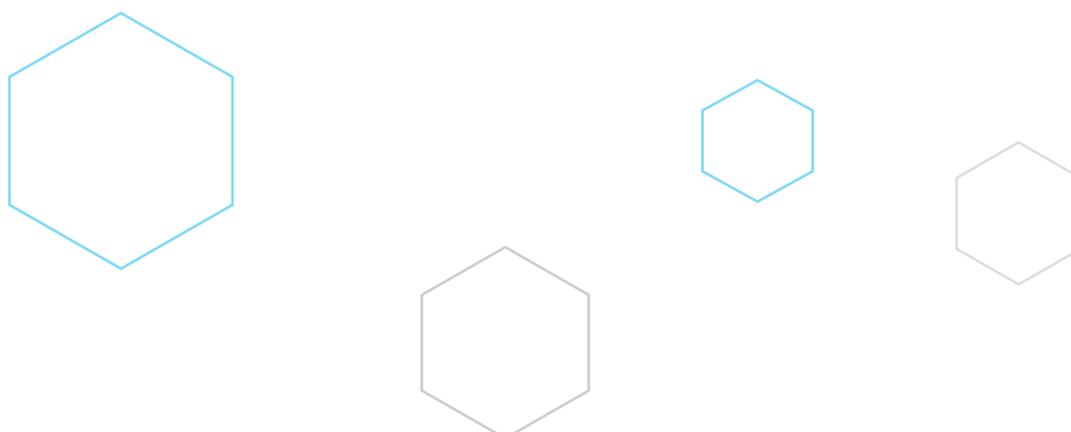
Per quanto concerne le alterazioni di HER2 (mutazioni o amplificazioni), sono stati presentati ad ASCO 2020 i risultati dell'interim analisi dello studio di fase 2 DESTINY-Lung01 [87, 88]. Lo



studio in corso sta valutando 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. L'interim analisi su 42 pazienti con mutazione di HER2 ha dimostrato un ORR del 61.9% (95% CI, 45.6%-76.4%), con una PFS mediana stimata di 14.0 mesi (95% CI, 6.4-14.0 mesi), a fronte di un profilo di tossicità caratterizzato dal 64.3% di eventi avversi di grado ≥ 3 , con 11.9% di polmoniti interstiziali [87]. 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% [88]. Alla luce di questi risultati, FDA ha concesso la "breakthrough therapy designation" per questo farmaco nel NSCLC avanzato con mutazione di HER2. Altri farmaci in corso di valutazione nel NSCLC con alterazioni di HER2 sono farmaci pan-ERBB inibitori (tarloxotinib), inibitori di HER2/EGFR (pozotinib e pyrotinib), ed inibitori selettivi dell'esone 20 (mobocertinib) [28, 89-91].

Una recente novità riguarda le alterazioni del gene KRAS, che 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 [92, 93]. 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 [94]. Adagrasib (MRTX849) ha ottenuto ORR simile (45%), con un tasso di controllo di malattia (DCR) del 96%, nello studio di fase II KRYSTAL-1, anch'esso nel setting di pazienti pretrattati [95]. Entrambi i farmaci hanno dimostrato un buon profilo di tollerabilità. FDA ha recentemente garantito la breakthrough therapy designation per sotorasib 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 immunoterapia.

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 [77, 96-98].





RACCOMANDAZIONI

- *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, in ragione della possibilità di selezionare negativamente i pazienti da candidare a monoimmunoterapia: nei pazienti con alterazioni nei geni RET, HER2, MET, la monoimmunoterapia non è raccomandata pur in presenza di una elevata espressione di PD-L1.*

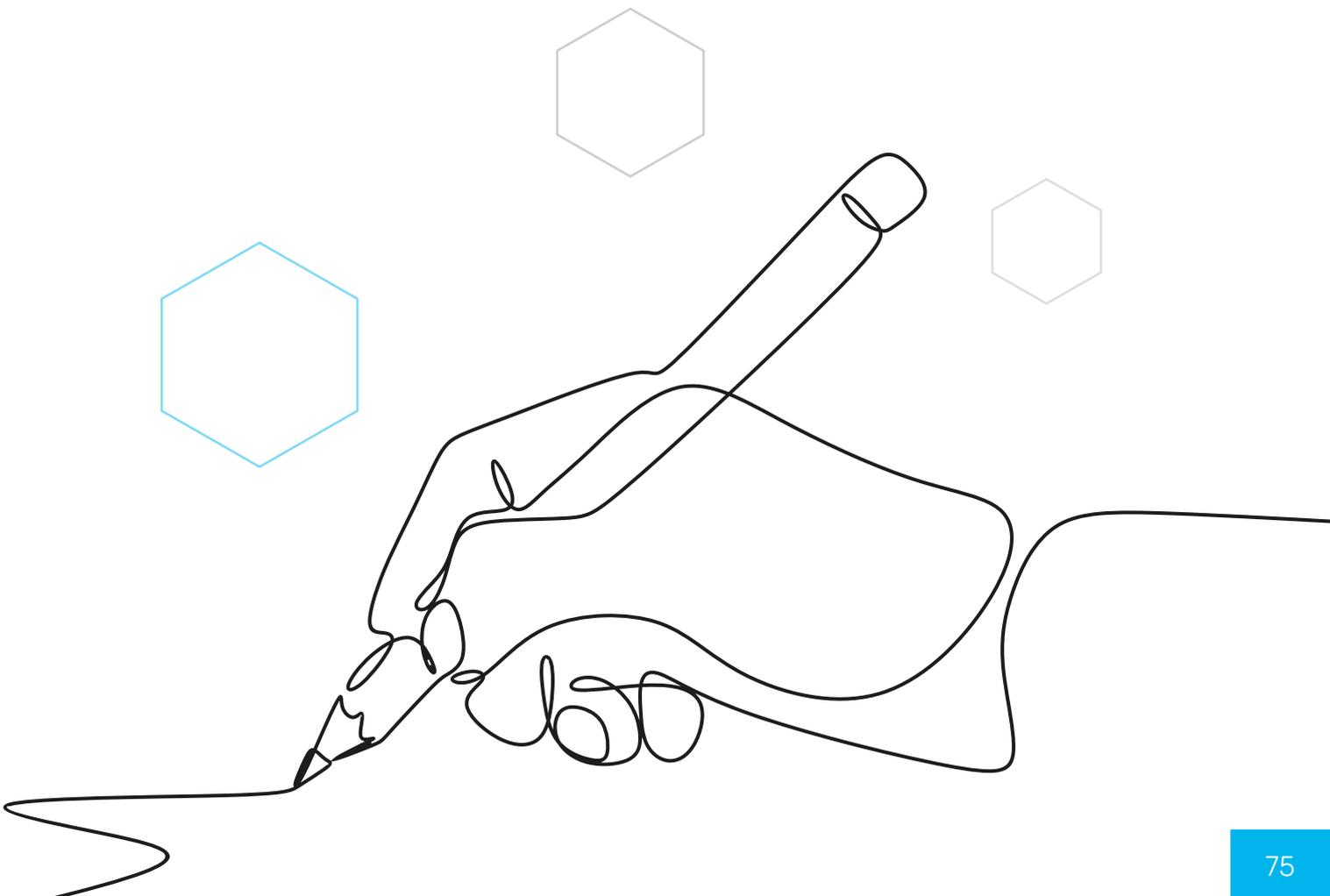
LIVELLO DI EVIDENZA III

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *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%).*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA

GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





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 EGFR-TKI non deve essere considerato.*

LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *In caso di NSCLC avanzato con mutazione T790M de novo di EGFR il trattamento raccomandato di I linea è osimertinib.*

LIVELLO DI EVIDENZA IB
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

- *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 e la presenza di eventuale trasformazione di fenotipo istologico.*

LIVELLO DI EVIDENZA IV
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In pazienti affetti da NSCLC con mutazione di EGFR, la monoimmunoterapia non è raccomandata.*

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 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 (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 o brigatinib 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 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

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

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A





NSCLC METASTATICO CON ALTERAZIONI GENICHE DRIVER RIEPILOGO RACCOMANDAZIONI

- *In caso di NSCLC avanzato con riarrangiamento di ROS1 in progressione a crizotinib di prima linea, il trattamento raccomandato è rappresentato da una doppietta chemioterapica a base di platino (il trattamento con lorlatinib non è rimborsato in Italia, al momento della stesura delle presenti linee guida).*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

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

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 IIB
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 IIB
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, in ragione della possibilità di selezionare negativamente i pazienti da candidare a monoimmunoterapia: nei pazienti con alterazioni nei geni RET, HER2, MET, la monoimmunoterapia non è raccomandata pur in presenza di una elevata espressione di PD-L1.*

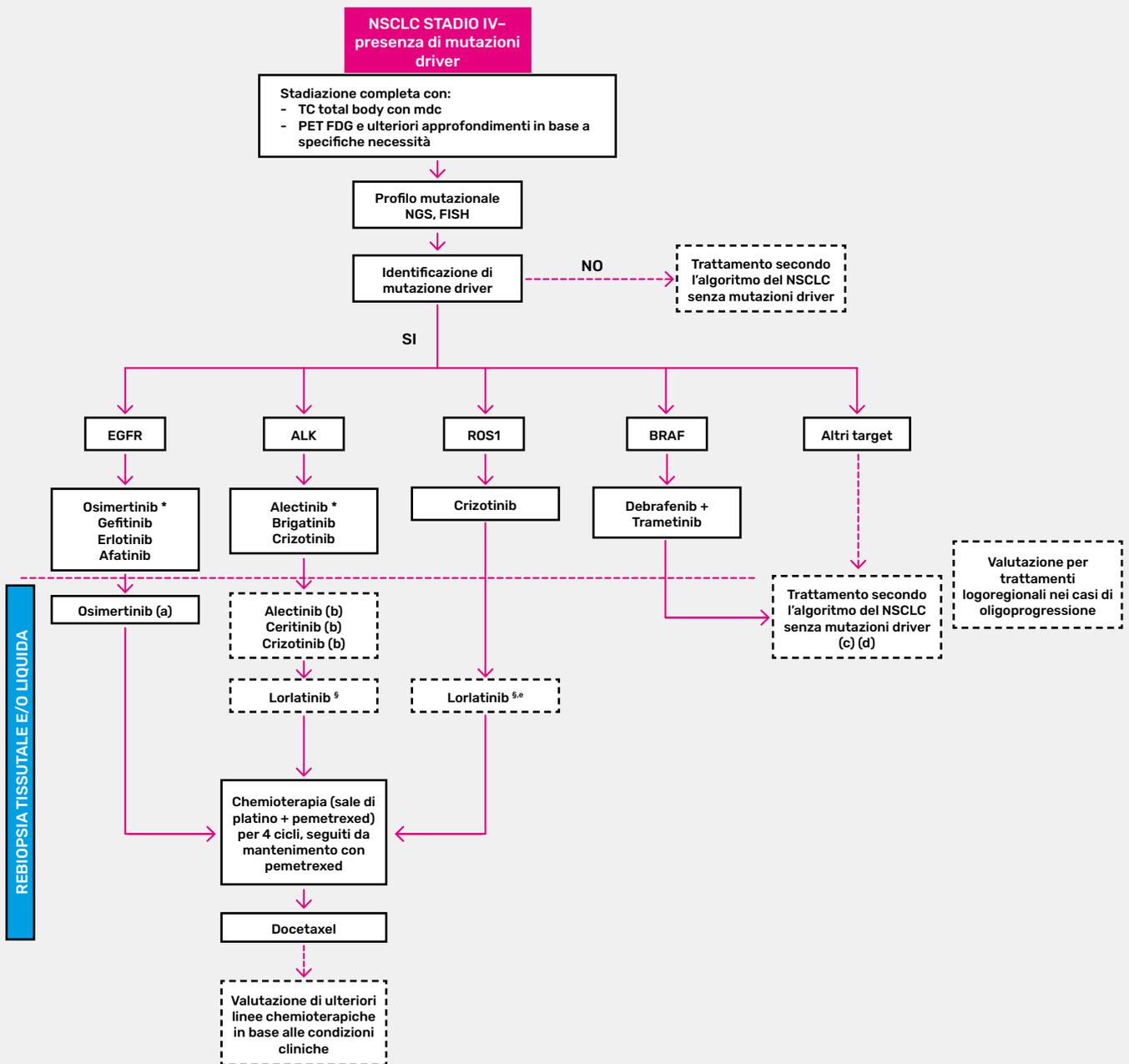
LIVELLO DI EVIDENZA III
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A

- *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%).*

LIVELLO DI EVIDENZA IIA
GRADO DI RACCOMANDAZIONE A



ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEL NSCLC CON MUTAZIONI DRIVER



* Prima scelta

(a) Se riscontro di mutazione di resistenza T79M 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

* Con programmi di accesso nominale al farmaco disponibili; * non considerare inn caso di riscontro di G2032R