

Introduzione

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato per il trattamento del carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*), che interessa oggi circa l'85% dei casi totali di carcinoma polmonare ⁽¹⁾.

Per l'Italia, i dati epidemiologici del 2019 parlano di 42.000 nuovi casi di tumore del polmone, che rappresenta la seconda neoplasia nell'uomo e la terza nella donna. Dal punto di vista terapeutico, se la chirurgia è considerata un caposaldo nel trattamento delle lesioni primarie (prevalentemente di stadio I, II), la crescente mole di evidenze scientifiche dell'attività anti-tumorale esercitata dalla stimolazione del sistema immunitario fanno oggi dell'immunoterapia una soluzione terapeutica ideale e innovativa per il controllo del carcinoma polmonare in stadio avanzato.

I vantaggi dell'immunoterapia nello stadio IV del NSCLC, sia da sola sia in combinazione sinergica con trattamenti chemioterapici, includono l'ampio profilo di efficacia in termini di sopravvivenza e di ripristino della risposta immunitaria, e i preziosi benefici di una tossicità controllata. Come emerso dal Congresso 2019 dell'*American Society of Clinical Oncology* di Chicago (ASCO), il punto forte dell'approccio immunoterapeutico nella cura del carcinoma polmonare è rappresentato dal vantaggio di un significativo allungamento della vita dei pazienti in una chiave di possibile cronicizzazione della patologia. Il meccanismo d'azione dell'immunomodulatore pembrolizumab, da somministrarsi per via endovenosa, consiste nell'effi-

cauce blocco dell'interazione del PD-1 (*Programmed cell Death-1*) con i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2, per contrastare l'azione elusiva del tumore nei confronti della sorveglianza immunitaria (Fig. 1), stimolando così l'attivazione e la proliferazione delle cellule T capaci di attaccare le cellule tumorali ⁽²⁾. Dal punto di vista della caratterizzazione molecolare, la selezione dei pazienti con NSCLC eleggibili a un trattamento immunoterapico con pembrolizumab si basa sulla valutazione dell'espressione del ligando PD-L1, da campioni tissutali di origine istologica oppure citologica oppure istologica del tumore primitivo o delle metastasi. Ulteriori indagini diagnostiche riguardano la caratterizzazione delle mutazioni in EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), la definizione delle traslocazioni a carico di ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) e ROS-1 (*c-ros oncogene 1*).

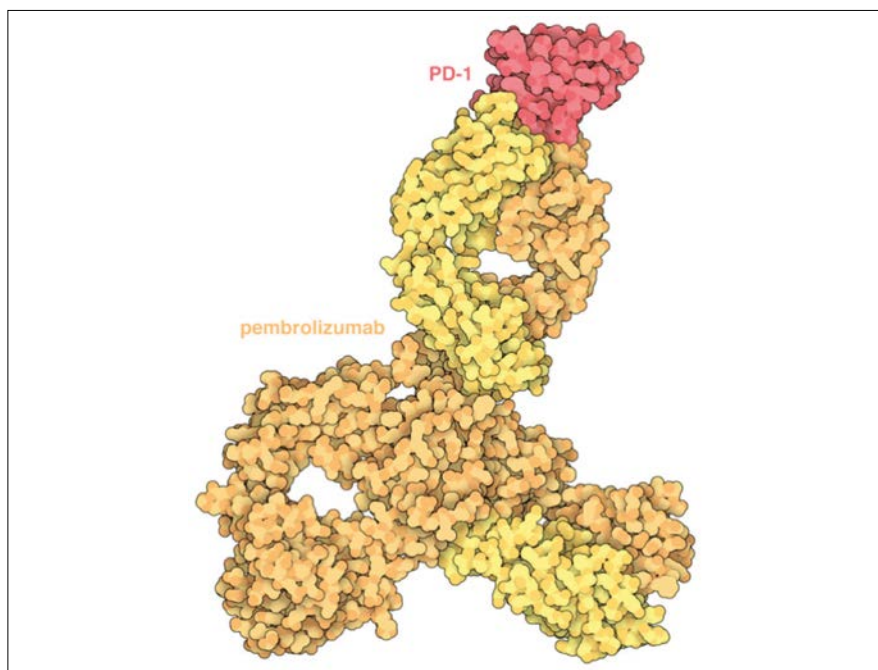


Fig. 1 – Il legame tra l'immunoglobulina pembrolizumab e il recettore PD-1 impedisce l'azione di inibizione della risposta immunitaria da parte del ligando PD-L1.

Il trattamento del NSCLC con pembrolizumab

Tra gli anticorpi monoclonali, pembrolizumab, già approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2017 come farmaco per il trattamento di seconda linea del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$, e per il trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con *tumour proportion score* (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK, dal 2019 rappresenta anche la prima importante opzione terapeutica immuno-oncologica in combinazione alla chemioterapia per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK rimborsata da AIFA, offrendo così un importante punto di svolta nel panorama dei tradizionali *standard* terapeutici.

Il trattamento di prima linea del NSCLC

Secondo le Linee Guida ESMO 2020⁽³⁾, pembrolizumab è considerato opzione *standard* di trattamento nelle indicazioni terapeutiche di prima linea del NSCLC con grado di raccomandazione I, A:

- in monoterapia, per il trattamento di pazienti con NSCLC avanzato ed espressione di PD-L1 $\geq 50\%$, in assenza di mutazioni EGFR o di traslocazioni ALK (*trial* KEYNOTE-024).
- in associazione a pemetrexed e chemioterapia a base di platino per il trattamento di pazienti con NSCLC metastatico non squamoso, in assenza di mutazioni EGFR o di traslocazioni ALK, indipendentemente dallo stato di espressione di PD-L1 (*trial* KEYNOTE-189).
- in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel platino per il trattamento di pazienti con NSCLC metastatico squamoso (*trial* KEYNOTE-407), indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

Secondo i *trials* di fase III (KEYNOTE-024, 189, 407) l'efficacia di pembrolizumab, in monoterapia o in combinazione alla chemioterapia, risulta superiore rispetto alla sola chemioterapia *standard*, dimostrando un miglioramento significativo in termini di sopravvivenza globale, sopravvi-

venza libera da progressione o morte, tasso di risposta obiettiva, e dimostrando un profilo di tollerabilità maneggevole ⁽⁵⁻¹¹⁾.

Come dichiarato dalle linee guida ESMO, il *trial* KEYNOTE-024 definisce il ruolo di pembrolizumab come trattamento *standard* di prima linea nei pazienti NSCLC in stadio avanzato non precedentemente trattati, con espressione di PD-L1 $\geq 50\%$ ⁽⁵⁾, in assenza di mutazioni EGFR o di traslocazioni a carico di ALK. Secondo i risultati del *trial* KEYNOTE-024, rispetto al trattamento chemioterapico *standard* a base di platino, pembrolizumab ⁽⁵⁻⁷⁾:

- ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale a 3 anni con una riduzione del rischio di morte del 35% (HR = 0,65; IC 95%: 0,50-0,86; P = 0,001), e una sopravvivenza globale mediana di 26,3 mesi *versus* 14,2 mesi;
- ha dimostrato una maggiore sopravvivenza libera da progressione a 1 anno con una riduzione del rischio di morte del 50% (HR = 0,50; IC 95%: 0,37-0,68; P <0,001);
- mostra un profilo di tollerabilità favorevole rispetto all'incidenza di eventi avversi, in particolare per gli eventi di grado 3-5 (31,2% *versus* 53,3%).

Come indicato dalle linee guida ESMO, sulla base dei risultati del *trial* KEYNOTE-189, l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia a base di pemetrexed e cisplatino o carboplatino è da considerarsi *standard of care* per il trattamento del NSCLC metastatico a istologia non-squamosa in assenza di mutazioni EGFR o di traslocazioni a carico di ALK e indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Secondo i risultati del *trial* KEYNOTE-189, rispetto al trattamento chemioterapico *standard* a base di platino, pembrolizumab in associazione alla chemioterapia ^(9,10):

- ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale a 2 anni con una riduzione del rischio di morte del 44% (HR = 0,56; IC 95%: 0,45-0,70; P <0,00001), e una sopravvivenza globale mediana di 22 mesi *versus* 10,7 mesi;

- ha dimostrato una maggiore sopravvivenza libera da progressione a 2 anni con una riduzione del rischio di progressione o morte del 52% (34,1% versus 17,3% a 12 mesi - HR = 0,48; IC 95%: 0,40-0,58; P <0,00001);
- ha determinato un tasso di risposta obiettiva significativamente superiore (48% versus 19,4%);
- i benefici in sopravvivenza con pembrolizumab in combinazione si osservano in tutti i sottogruppi analizzati, inclusi i pazienti con PD-L1 TPS <1%;
- l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia *standard*, non determina globalmente un aumento delle tossicità (eventi avversi di grado 3 o superiore, 67,2% versus 65,8%);

Come indicato dalla linee guida ESMO, i risultati del *trial* KEYNOTE-407 hanno dimostrato che l'aggiunta di pembrolizumab a una chemioterapia a base di carboplatino più paclitaxel o nab-paclitaxel ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione, per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato a istologia squamosa e indipendentemente dall'espressione di PD-L1 ^(3,11).

- Ha mostrato un beneficio clinico rilevante in termini di sopravvivenza globale indipendentemente dall'espressione di PD-L1 (HR =0,71; IC 95%: 0,58 - 0,83) e una sopravvivenza globale mediana di 17,1 mesi versus 1,6 mesi;
- ha determinato un tasso di risposta obiettiva superiore (62,6% versus 38,4%);
- ha mostrato un beneficio clinico rilevante in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione, tasso di risposta e sopravvivenza libera da progressione 2, anche nei pazienti con espressione di PD-L1 <1%;
- l'aggiunta di pembrolizumab alla chemioterapia *standard* non determina globalmente un aumento delle tossicità (eventi avversi di grado 3-5, 74,1% versus 69,6%).

Il trattamento di seconda linea del NSCLC

Secondo le linee guida ESMO, pembrolizumab è fortemente raccomandato nella seconda linea di trattamento nel NSCLC metastatico non squamoso, con PD-L1 $\geq 1\%$, con chemioterapia, e in assenza di alterazioni a carico di EGFR e ALK ⁽³⁾.

I risultati dello studio multicentrico KEYNOTE-010, condotto su pazienti affetti da NSCLC avanzato che esprimevano PD-L1 con TPS $\geq 1\%$, già trattati con chemioterapia contenente platino, mostrano che il trattamento con pembrolizumab rispetto a docetaxel ⁽¹²⁻¹⁴⁾:

- ha migliorato la sopravvivenza globale sia nei pazienti con PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$, sia nei pazienti con PD-L1 (TPS) $\geq 50\%$ (HR = 0,53; P 0,00001; e HR = 0.69; P 0,00001, rispettivamente). La sopravvivenza libera da progressione non risulta significativa rispetto a docetaxel sia nel dosaggio 2 mg/kg Q3W (HR = 0,88; IC 95%: 0,74–1,05), sia nel dosaggio 10 mg/kg Q3W (HR = 0,79; IC 95%: 0,66–0,94).
- minore incidenza di eventi avversi di grado 3-5 (13% per 2 mg/kg versus 16% per 10 mg/kg) rispetto a docetaxel (35%).

Secondo gli esperti e sulla base delle evidenze scientifiche, i benefici del potenziamento della risposta immunitaria contro le cellule tumorali attribuiscono all'immunoterapia un ruolo innovativo fondamentale nella rivoluzione del trattamento del carcinoma polmonare avanzato. Pembrolizumab segna oggi un cambiamento storico nella terapia del NSCLC avanzato, in direzione del progressivo e significativo allungamento della vita del paziente.

Bibliografia

- 1 Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. J Clin Oncol. 2006;24(18Suppl):7082.
- 2 Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.

- 3 European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Clinical Practice Guidelines 2020, Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee, 71 pp.
- 4 Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida Neoplasie del polmone. Ed. 2019;296.
- 5 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
- 6 Reck M, et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab Vs Platinum-Based Chemotherapy For Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Presented at World Conference On Lung Cancer 2019.
- 7 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46.
- 8 Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomized, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10183):1819-30.
- 9 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-92.
- 10 Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with Pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2019; 39(Suppl): abstr 9013.
- 11 Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, Deng X, Zhang Y, Bas T, Piperdi B, Halmos B. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657-69.
- 12 Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
- 13 Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of Pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro. *Annals of Oncology.* 2018;29(10).
- 14 Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. OA03.07 KEYNOTE-010: Durable Clinical Benefit in Patients with Previously Treated, PD-L1-Expressing NSCLC Who Completed Pembrolizumab. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 12, Issue 1, S254 - S255.