

**Prospettive sul carcinoma
polmonare non a piccole cellule
(NSCLC) con mutazioni del gene
EGFR e wild type:
adattamento dei progressi
terapeutici nella malattia
in stadio avanzato**

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire la divulgazione di eventuali riferimenti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita, qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*



Approfondimento: strategie innovative, percorsi di cura e gestione degli effetti collaterali



Jackie Fenemore

Christie NHS Foundation Trust,
Manchester, Regno Unito



Gli infermieri di oncologia sono qualificati in modo unico per offrire un'ampia gamma di supporto ai pazienti con NSCLC¹



Con i progressi terapeutici, i pazienti vivono più a lungo, ponendo una **crescente enfasi sulle terapie di supporto** che preservano o migliorano la qualità della vita (QoL) del paziente durante e dopo le cure attive¹

Terapia di supporto

- Adottare i principi della preabilitazione per migliorare o mantenere il PS²
- Indicare gruppi di supporto e associazioni di beneficenza per un aiuto emotivo e fisico¹

Farmaci di supporto

- Fornire farmaci di supporto profilattici,³ ad esempio antiemetici per nausea e vomito; creme per reazioni cutanee; farmaci per diarrea, dolore e sintomi di affaticamento



Istruzione

- Indicazioni personalizzate per il paziente su quando contattare l'équipe curante in merito a un potenziale effetto collaterale e incoraggiare una segnalazione tempestiva⁴
- Formazione per GP/medici di base ed équipe locali⁵

Comunicazione efficace

- Assicurarsi che l'équipe di cura del paziente sia aggiornata su qualsiasi sviluppo, ad esempio sul ricovero locale in ospedale⁶
- Garantire buoni canali di comunicazione, ad esempio in caso di effetti collaterali⁶

GP, medico generico; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PS, performance status. 1. Ovesen L. *Oncology Nursing News*. 2023;17; 2. Fenemore J, Roberts J. *Nursing Times*. 2021;117:30-3; 3. Canadian Cancer Society. 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://cancer.ca/en/treatments/treatment-types/supportive-drugs> (consultato il 6 settembre 2024); 4. Snively A. ONS. Disponibile all'indirizzo: <https://voice.ons.org/news-and-views/12-2023/personalized-patient-education> (consultato il 12 settembre 2024); 5. Faculty (Fenemore J) expert perspectives from personal communication (5 settembre 2024); 6. Naito T. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2024;11:100370.



Approfondimento: implicazioni dei nuovi trattamenti sul mutevole panorama dei biomarcatori



Prof. Dott. Egbert Smit

Leiden University Medical Center,
Leiden, Paesi Bassi
Netherlands Cancer Institute,
Amsterdam, Paesi Bassi



Raccomandazioni per i test sui biomarcatori nel NSCLC non squamoso avanzato/metastatico

DIAGNOSI	ESMO ¹	NCCN ²
Alterazione genetica		
Mutazione di <i>EGFR</i>	✓	✓
Riarrangiamento di <i>ALK</i>	✓	✓
Riarrangiamento di <i>ROS1</i>	✓	✓
Mutazione di <i>BRAF</i>	✓	✓
Riarrangiamento/fusione di <i>NTRK</i>	✓	✓
Mutazione di <i>KRAS</i>	✓	✓
Skipping di <i>MET</i> _{ex14}	✓	✓
Amplificazione di <i>MET</i>	✓	✗
Riarrangiamento di <i>RET</i>	✓	✓
Mutazione di <i>HER2</i>	✓	✓
Fusione di <i>NRG1</i>	✓	✗
Altri biomarcatori		
PD-L1	✓*	✓

*Testato sistematicamente dopo i test molecolari negativi.

PROGRESSIONE

ESMO

Biopsia tissutale/liquida in pazienti con progressione che richiedono un cambiamento nella terapia sistemica, per valutare tutti i meccanismi di resistenza attivabili³

Sequenziamento di nuova generazione (tessuto o cfDNA seguito da tessuto se non si trova un target con cfDNA) per tutti i pazienti che sviluppano resistenza a osimertinib¹

NCCN

La biopsia tissutale di una lesione in progressione dovrebbe essere presa in considerazione per valutare la morfologia e l'analisi dei biomarcatori²

Il riesame di un campione di un tumore che sta progredendo attivamente mentre è esposto a una terapia mirata può far luce sui prossimi passi terapeutici appropriati²

Un ampio profilo genomico può essere l'approccio più informativo per esaminare i potenziali meccanismi di resistenza²

cfDNA, DNA libero da cellule; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PD-L1, ligando di morte programmata 1.

1. ESMO. Lung & Chest Cancers Pocket Guideline 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/3pRPTDp> (consultato il 30 agosto 2024); 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 — 9 settembre 2024. Disponibile all'indirizzo: NCCN.org (consultato il 12 settembre 2024); 3. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57.

Principali ADC in fase avanzata di sviluppo per il trattamento del NSCLC

Biomarcatore guidato

Trastuzumab deruxtecan*¹

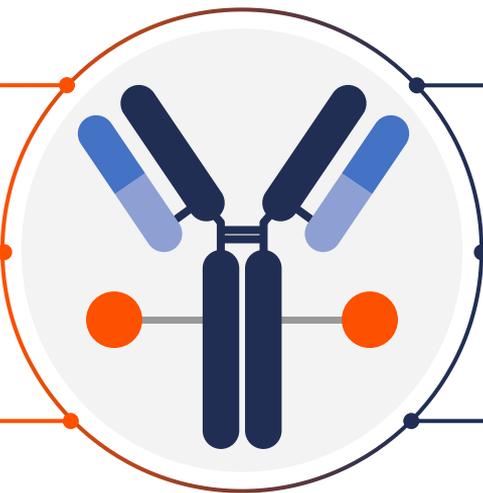
Selezione dei pazienti:
Attivazione della mutazione di *HER2*

Trastuzumab emtansine^{†2}

Selezione dei pazienti:
Attivazione della mutazione di *HER2*

Telisotuzumab vedotin³

Selezione dei pazienti:
Sovraespressione di c-Met



Biomarcatore agnostico

Sacituzumab govitecan⁴

Obiettivo ADC:
TROP2

Datopotamab deruxtecan⁵

Obiettivo ADC:
TROP2

Patritumab deruxtecan⁶

Obiettivo ADC:
HER3

ADC, coniugato anticorpo-farmaco. *Approvato da FDA ed EMA.^{7,8} †Non approvato ma raccomandato dall'NCCN.⁹

1. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 2. Li BT, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36:2532–7; 3. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):103; 4. Patel JD, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8592; 5. Girard N, et al. Presentato a: ELCC 2024, Praga, Cechia. 20–23 marzo 2024. 59P; 6. ClinicalTrials.gov. NCT03260491. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03260491> (consultato il 5 settembre 2024); 7. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Aggiornato ad aprile 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/4d4PiWd> (consultato il 4 settembre 2024); 8. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Aggiornato a marzo 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://bit.ly/4bmhRtk> (consultato il 4 settembre 2024); 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 — 9 settembre 2024. Disponibile all'indirizzo: [NCCN.org](https://www.nccn.org) (consultato il 12 settembre 2024).



Approfondimento: ottimizzazione degli esiti nel NSCLC in fase avanzata: Insegnamenti principali

Dott.ssa Helena Yu

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, NY, Stati Uniti



Panoramica dei contenuti del corso

1



NSCLC con mutazione del gene *EGFR*

- Esigenze non soddisfatte
- Progressi più recenti
- Approfondimenti pratici

2



NSCLC con *EGFR* wild type

- Esigenze non soddisfatte
- Progressi più recenti
- Approfondimenti pratici

Modulo attuale

3



Soluzione unitaria per un'assistenza ottimale

- Gestione del paziente
- Panorama dei biomarcatori
- Insegnamenti principali

Aggiornamento dei dati: NSCLC con mutazione del gene *EGFR*



MARIPOSA

Popolazione del trial¹

- NSCLC localmente avanzato/metastatico
- Mutazione di *EGFR* (Ex19del o L858R)
- Nessuna terapia sistemica precedente per la malattia avanzata
- Malattia del SNC asintomatica o stabile consentita
- ECOG PS 0 o 1

Dati MARIPOSA pubblicati in precedenza¹

A un follow-up mediano di 22 mesi, **amivantamab + lazertinib** hanno migliorato notevolmente la PFS rispetto a **osimertinib** in prima linea (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,85; $p < 0,001$)

Dati di follow-up più lunghi presentati al WCLC 2024²

Prima linea **amivantamab + lazertinib** vs **osimertinib**

	Ami + Laz n=429	Osimertinib n=429
Follow-up mediano: 31,1 mesi		
mOS	NE	37,3 mesi
PFS intracranica	24,9 mesi	22,2 mesi
mTTD	26,3 mesi	22,6 mesi
PFS2	NE	32,4 mesi

Amivantamab + lazertinib hanno continuato a mostrare una **tendenza al miglioramento della OS rispetto a osimertinib**

CI, intervallo di confidenza; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HR, rapporto di rischio; mOS, sopravvivenza globale mediana; mTTD, tempo mediano all'interruzione del trattamento; NE, non stimabile; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PFS2, PFS dopo la prima terapia successiva; WCLC, World Conference on Lung Cancer.

1. Cho BC, et al. *N Engl J Med*. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403614; 2. Gadgeel S, et al. Presentato a: WCLC 2024. San Diego, California, Stati Uniti. 7–10 settembre 2024. OA02.03.

Aggiornamento dei dati: NSCLC con mutazione del gene *EGFR*



MARIPOSA-2

Popolazione del trial¹

- NSCLC localmente avanzato/metastatico
- Mutazione di *EGFR* (Ex19del o L858R)
- Progressione della malattia durante o dopo la monoterapia con osimertinib
- Malattia cerebrale asintomatica o stabile consentita
- ECOG PS 0 o 1

Dati MARIPOSA-2 pubblicati in precedenza¹

A un follow-up mediano di 8,7 mesi, la PFS è risultata notevolmente più lunga con **amivantamab + ChT vs ChT** da solo (HR per progressione della malattia o morte 0,48; 95% CI 0,36–0,64; $p < 0,001$)

Seconda analisi di OS intermedia presentata all'ESMO 2024²

Amivantamab + ChT vs ChT

dopo progressione della malattia con osimertinib

	Ami + ChT n=131	ChT n=263
Follow-up mediano: 18,1 mesi		
mOS	17,7 mesi	15,3 mesi
mTTD	10,4 mesi	4,5 mesi
PFS2	16,0 mesi	11,6 mesi

La OS non ha raggiunto la soglia di rilevanza predefinita

Amivantamab + ChT prolungano significativamente esiti post-progressione vs ChT

ChT, chemioterapia; CI, intervallo di confidenza; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; ESMO, European Society for Medical Oncology; HR, rapporto di rischio; mOS, sopravvivenza globale mediana; mTTD, tempo mediano all'interruzione del trattamento; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PFS2, PFS dopo la prima terapia successiva.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:77–90; 2. Popat S, et al. Presentato a: ESMO 2024. Barcellona, Spagna. 13–17 settembre 2024. LBA54.

Aggiornamento dei dati: NSCLC wild type con mutazione di *EGFR*



HARMONi-2

Progettazione del trial

- Trial di fase III in doppio cieco randomizzato (1:1)
- I pazienti hanno ricevuto il trattamento fino all'assenza di beneficio clinico, fino alla tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi

Popolazione del trial

- NSCLC (stadio IIIB, IIIC o IV)
- Nessuna mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*
- Nessuna terapia sistemica precedente per la malattia avanzata
- TPS PD-L1 $\geq 1\%$
- ECOG PS 0 o 1

Analisi intermedia pre-pianificata presentata al WCLC 2024

Prima linea **ivonescimab** vs **pembrolizumab**

	Ivonescimab n=198	Pembrolizumab n=200
Follow-up mediano: 8,7 mesi		
mPFS	11,1 mesi	5,8 mesi
ORR	50,0%	38,5%
DCR	89,9%	70,5%
	n=197	n=199
TRAE	89,8%	81,9%
TRAE di grado ≥ 3	29,4%	15,6%

Il beneficio in termini di PFS è coerente tra i gruppi pre-specificati:

Istologia squamosa, istologia non squamosa, TPS 1-49%, TPS $\geq 50\%$, con metastasi epatiche, con metastasi cerebrali

Aggiornamento dei dati: NSCLC wild type con mutazione di *EGFR*



EVOKE-02

Risultati iniziali presentati al WCLC 2024

Prima linea **sacituzumab govitecan + pembro + carboplatin**

Progettazione del trial

- Trial globale, in aperto, di fase II

Popolazione del trial

- NSCLC avanzato/metastatico
- Nessuna alterazione genomica actionable nota
- Nessuna terapia sistemica precedente per la malattia avanzata
- Qualsiasi PD-L1 TPS
- ECOG PS 0 o 1

Efficacia osservata con istologia e sottogruppi PD-L1

Dose raccomandata per sacituzumab govitecan: 7,5 mg/kg

Istologia	Non squamoso (n=51)	Squamoso (n=41)	
Follow-up mediano	14,5 mesi	14,2 mesi	
mPFS	8,1 mesi	8,3 mesi	
ORR	45,1%	39,0%	
PD-L1 TPS	<1% (n=44)	1-49% (n=36)	≥50% (n=12)
mPFS	8,3 mesi	6,8 mesi	NR
ORR	43,2%	33,3%	66,7%
Sicurezza	10 mg/kg (n=29)	7,5 mg/kg (n=66)	
Qualsiasi grado/TEAE di grado ≥3	100%/93,1%	100%/86,4%	
Determinante interruzione trattamento di SG	31,0%	13,6%	
Determinante riduzione dose di SG	65,5%	28,8%	

Aggiornamento dei dati: NSCLC wild type con mutazione di *EGFR*



TROPION-Lung01

Popolazione del trial¹

- NSCLC (stadio IIIB, IIIC o IV)
- ECOG PS 0 o 1
- Nessun docetaxel precedente
- **Senza AGA:** 1 o 2 linee precedenti, tra cui terapia con Pt-ChT e anti-PD-1/PD-L1
- **Con AGA:** 1 o 2 terapie mirate precedenti approvate + terapia con Pt-ChT e ≤1 anti-PD-1/PD-L1

Dati TROPION-Lung01 pubblicati in precedenza^{1,2}

Doppio endpoint primario di PFS soddisfatto: miglioramento statisticamente significativo con **Dato-DXd** vs **docetaxel**

Dati finali di OS presentati al WCLC 2024¹

Datopotamab deruxtecan vs docetaxel in pazienti pretrattati

	Dato-DXd	Docetaxel
Follow-up mediano: 23,1 mesi		
mOS: intenzione al trattamento	n=299 12,9 mesi	n=305 11,8 mesi
mOS: non squamoso	n=234 14,6 mesi	n=234 12,3 mesi
mOS: squamoso	n=65 7,6 mesi	n=71 9,4 mesi

Il doppio endpoint primario di OS ha mostrato un **miglioramento numerico** con **Dato-DXd** vs **docetaxel** ma **non è stato statisticamente significativo**¹

AGA, alterazione genomica actionable; Dato-DXd, datopotamab deruxtecan; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; (m)OS, sopravvivenza globale (mediana); NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PD-1, proteina della morte cellulare programmata 1; PD-L1, ligando di morte programmata 1; PFS, sopravvivenza libera da progressione; Pt-ChT, chemioterapia a base di platino; WCLC, World Conference on Lung Cancer.

1. Sands J, et al. Presentato a: WCLC 2024. San Diego, California, Stati Uniti. 7–10 settembre 2024. OA08.03; 2. Ahn M-J, et al. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S1305–6.