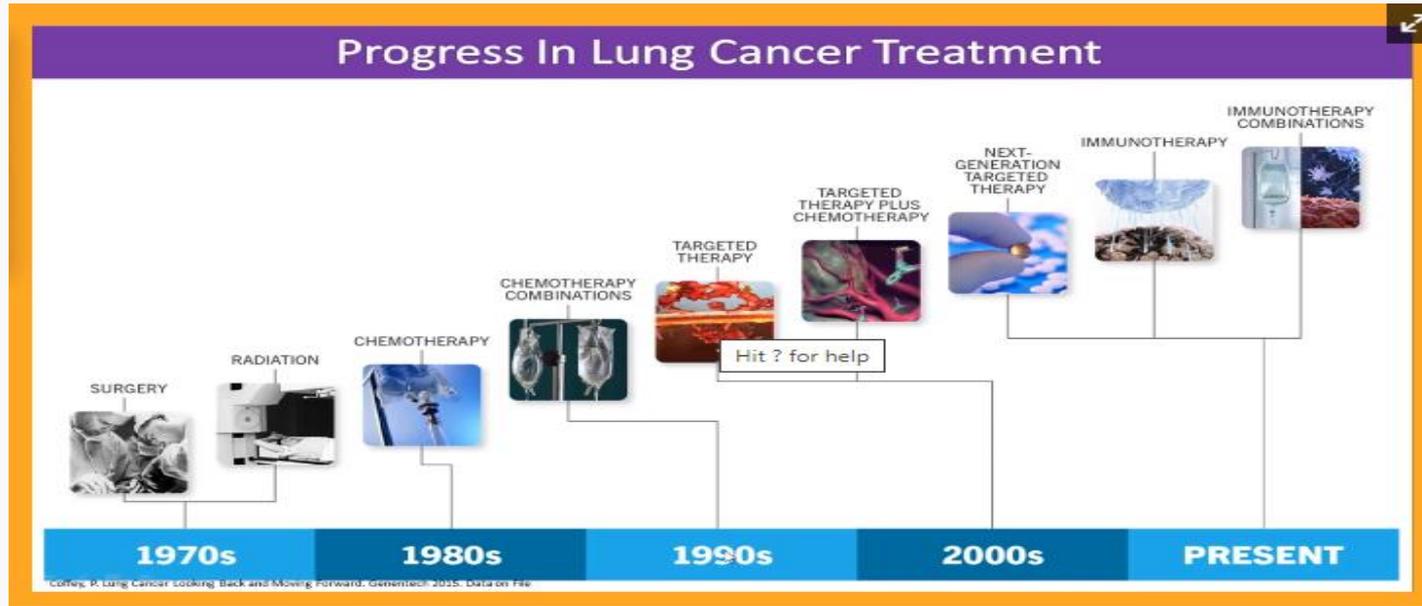


Immunoterapia nel NSCLC avanzato Il ruolo dell'oncologo

Dott.ssa Teresa Fabozzi



Notevoli e consistenti progressi soprattutto nell'ultimo decennio grazie alle terapie TARGET, all'immunoterapia che ha meritato nel 2018 il premio Nobel e alla possibilità di associare ad oggi le diverse strategie terapeutiche avvalendoci sempre dell'oncologia di precisione.

Il sistema immunitario utilizza nei confronti delle cellule tumorali gli stessi meccanismi utilizzati per difenderci contro le cellule tumorali favorisce lo sviluppo di cloni immunogenici, che sono riconosciuti dalle cellule del sistema immunitario. Per inibire questo riconoscimento le cellule tumorali sfruttano uno dei checkpoint naturali di modulazione della risposta immunitaria: il sistema PD-1/PD-L1.

La valutazione dell'espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali è un'informazione quindi fondamentale per definire la strategia terapeutica. Le alterazioni genetiche accumulate nel tempo dalle cellule del paziente. La caratterizzazione molecolare del PD-L1 nelle cellule neoplastiche si basa sulla determinazione dell'espressione immunohistochimica della molecola.

Agenda

Terapia nella malattia metastatica 1^a linea:

- Monoimmunoterapia in PDL1>50%
- Combinazione Chemio-immunoterapia in NSCLC PDL1 <1-49%
- Poli-immunoterapia+ chemioterapia in NSCLC, PDL1 <1-49%

Immunoterapia in II linea

Immunoterapia di 1 Linea NSCLC

PDL1 >50%

- Pembrolizumab
- Atezolizumab
- Cemiplimab

PDL1 <50%

Pembrolizumab +chemio

Nivolumab
+
Ipilimumab
+
chemio

Chemioterapia (Trapianto d'organo,
Malattia autoimmune severa ed in fase attiva)

Mono-immunoterapia di 1^a linea nel NSCLC con PDL1 >50%

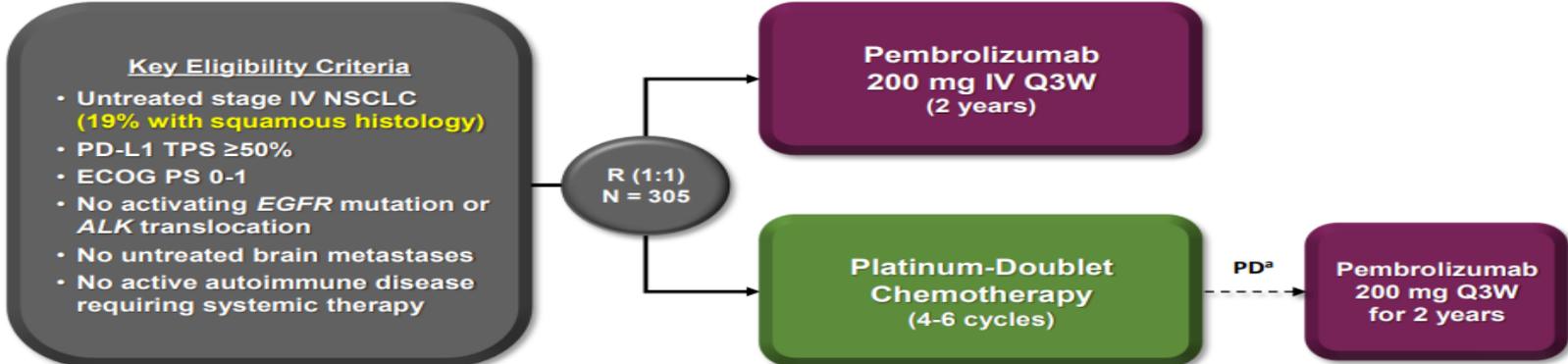
KEYNOTE 024

KEYNOTE 042

IMpower 110

studio cemiplimab

KEYNOTE 024: Pz con PDL1 >/=50%



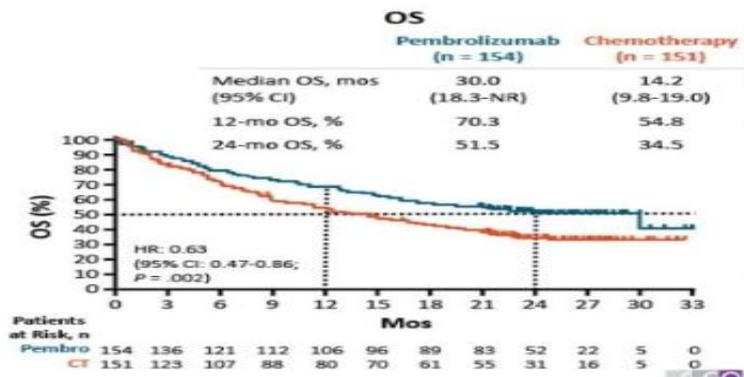
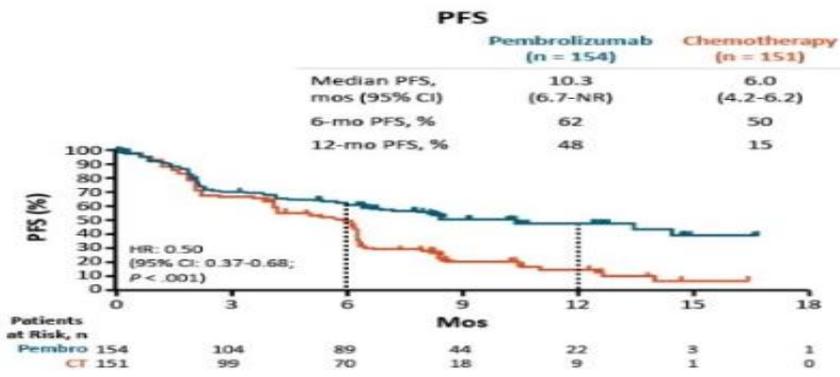
Key End Points

Primary: PFS (RECIST v1.1 per blinded, independent central review)

Secondary: OS, ORR, safety

Exploratory: DOR

KEYNOTE-024: Survival

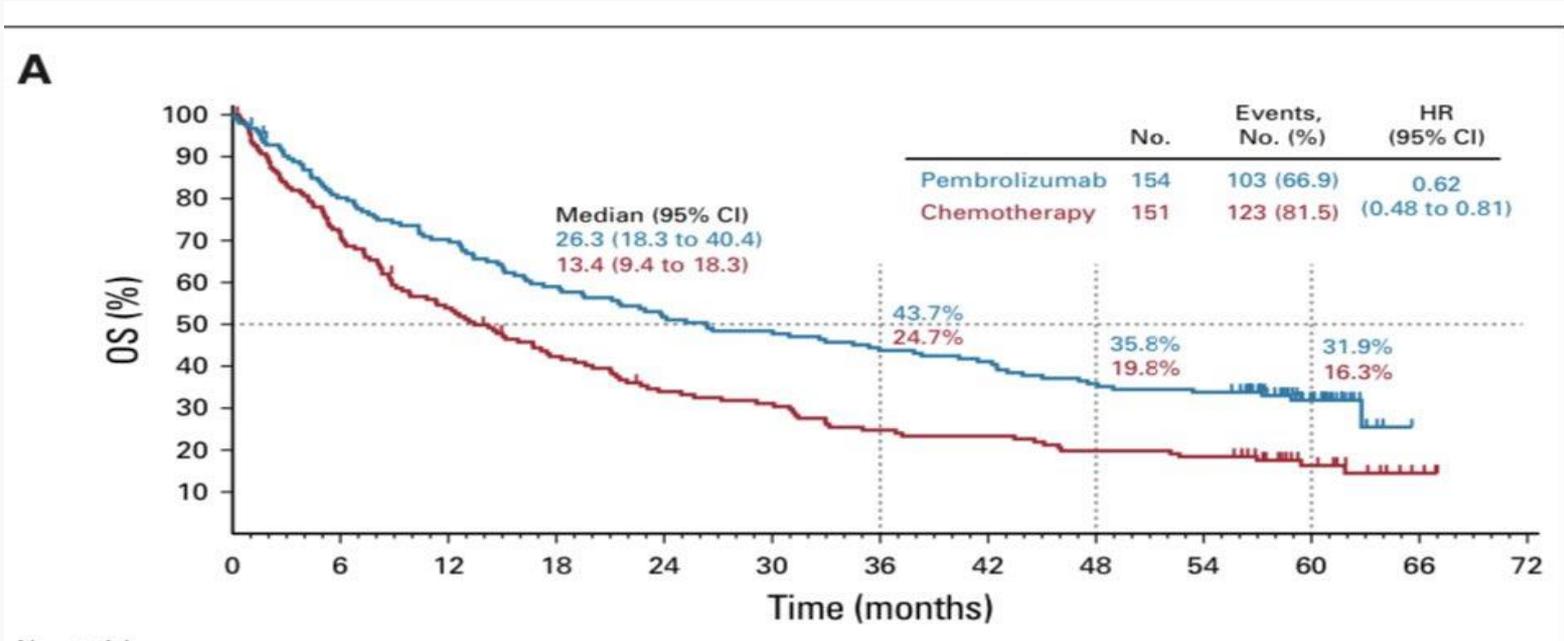


Reck. ESMO 2016. Abstr LBAB_PR. Reck. NEJM. 2016;375:1823. Reck. JCO. 2019;37:537.

Slide credit: clinicaloptions.com

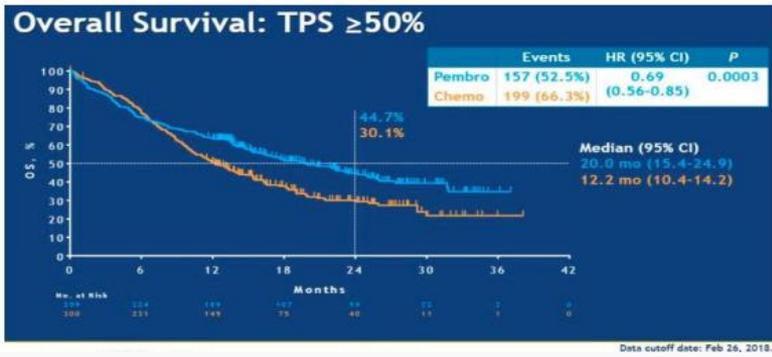
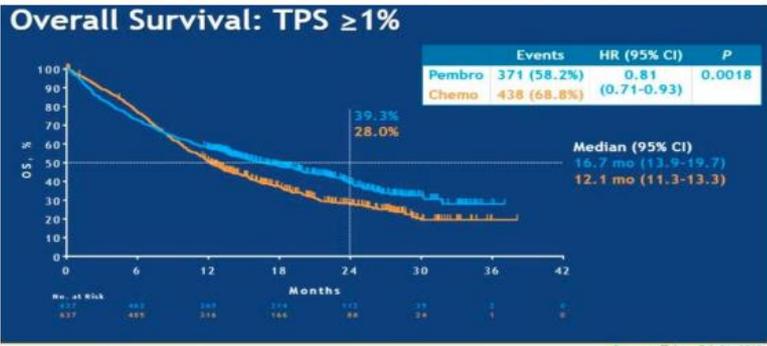
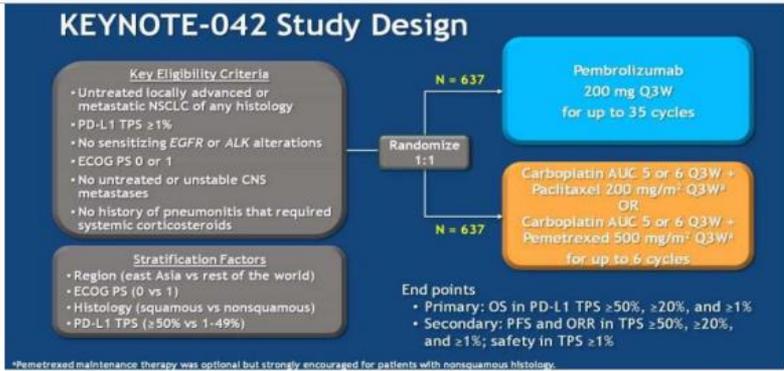
Netto vantaggio di pembrolizumab vs CT sia i termini di sopravvivenza libera da progressione che di sopravvivenza globale.

KEYNOTE 024: UPDATE a 5 anni



I dati dimostrano una percentuale di pz vivi a 5 anni nettamente superiore (raddoppio) nel braccio di coloro che avevano ricevuto il pembrolizumab in I linea rispetto a quelli sottoposti a CT con platino: **31.9 vs 16.3**

KEYNOTE 042



Sopravvivenza maggiore nel braccio con Pembrolizumab, indipendentemente dal livello di espressione di PDL1

IMpower110: atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in PD-L1+

Stage IV non-squamous
or squamous NSCLC

Chemotherapy naïve

PD-L1 selected*

EGFR/ALK negative

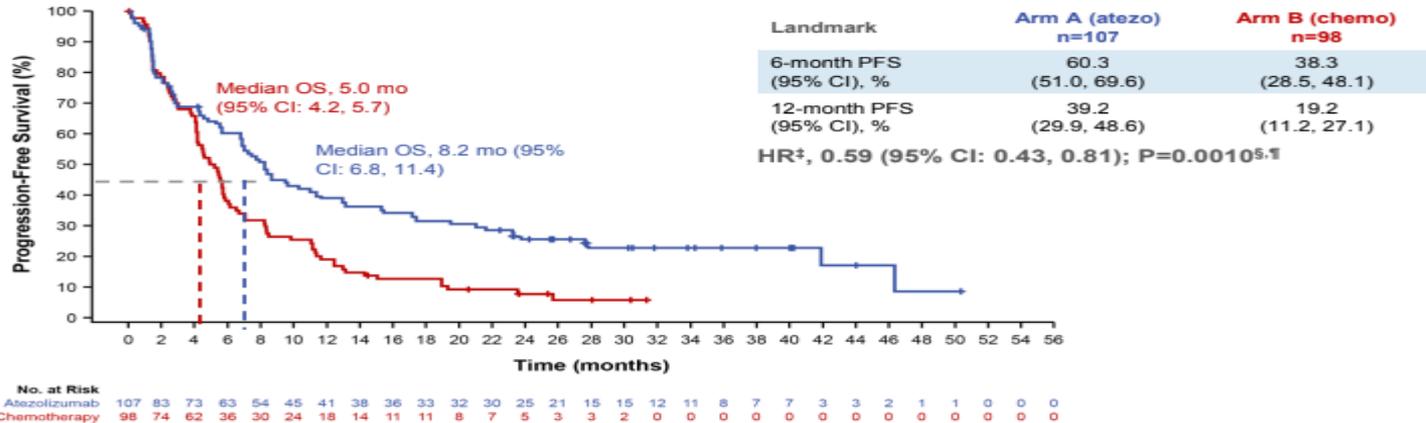
Stratification factors:

- Sex
- ECOG PS
- Histology
- PD-L1 IHC expression†

N=572§

IMpower110: atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in PD-L1+

IMpower110: PFS in the TC3 or IC3 population at the updated analysis

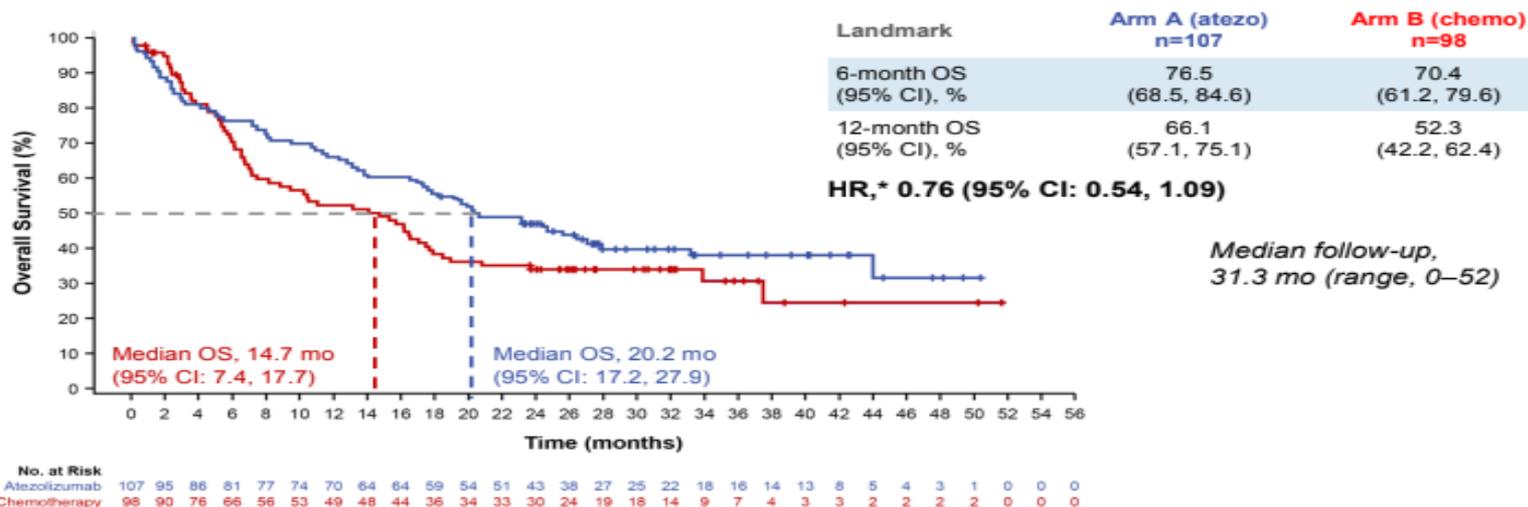


*Investigator assessed per RECIST 1.1; [‡]Stratified; [§]Stratified log-rank; [¶]For descriptive purposes only
Data cut-off: 10 September 2018

Herbst, et al. WCLC 2020 (Abs FP13.03)
Jassem et al; JTO 2021

IMpower110: atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in PD-L1+

IMpower110: OS in the TC3 or IC3 subgroup after longer follow up



*Stratified
Data cut-off: 04 February 2020.

«840 mg - concentrato per soluzione per infusione-
uso endovenoso- flaconcino (vetro) - 14 ml (60 mg/ml)»
1 flaconcino - A.I.C. n. 045590027/E (in base 10);

classe di rimborsabilità: H;

prezzo *ex factory* (IVA esclusa): euro 3.570,00;

prezzo al pubblico (IVA inclusa): euro 5.891,93.

Sconto obbligatorio sul prezzo *ex factory*, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.

La società, fatte salve le disposizioni in materia di smaltimento scorte, nel rispetto dell'art. 13 del decreto-legge 30 aprile 2019, n. 35, convertito, con modificazioni, nella legge 25 giugno 2019, n. 60, si impegna a mantenere una fornitura costante adeguata al fabbisogno del Servizio sanitario nazionale.

Validità del contratto: ventiquattro mesi.

Art. 2.

Condizioni e modalità di impiego

È istituito un registro dedicato al monitoraggio dell'uso del medicinale «Tecentriq», a base di atezolizumab, per l'indicazione ammessa alla rimborsabilità:

«Tecentriq» in monoterapia è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) metastatico, i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 \geq 50% sulle cellule tumorali (TC) o \geq 10% sulle cellule immunitarie infiltranti il tumore (IC) e sono negativi per mutazioni di EGFR o riarrangiamenti

soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Art. 4.

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 16 maggio 2022

Il dirigente: TROTTA

22A03166

DETERMINA 16 maggio 2022.

Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Duoresp Spiromax». (Determina n. 381/2022).

IL DIRIGENTE

DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che

Immunoterapia di 1 Linea NSCLC

PDL1 >50%

- Pembrolizumab
- Atezolizumab
- Cemiplimab

PDL1 <50%

Pembrolizumab +chemio

Nivolumab
+
Ipilimumab
+
chemio

Chemioterapia (Trapianto d'organo,
Malattia autoimmune severa ed in fase attiva)

Razionale della Chemio-immunoterapia

NOVITÀ IN IMMUNOTERAPIA: ONCOLOGO E PATOLOGO DIALOGANO

TABELLA 3. Principali studi di fase III di associazione di chemioterapia e immunoterapia in I linea nei pazienti con NSCLC avanzato.

	Setting	Biomarcatore	Bracci di trattamento	N	Overall Survival HR (95% CI)
KEYNOTE 407	1L Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	(Nab)-paclitaxel + CBDCA + pembrolizumab	278	0.64 (0.49-0.85)
			(Nab)-paclitaxel + CBDCA	281	
KEYNOTE 189	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + pembrolizumab	410	0.49 (0.38-0.68)
			Pemetrexed + platino	206	
IMpower 130	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	483	0.80 (0.65-0.99)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	240	
IMpower 131	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Nab-paclitaxel + CBDCA + atezolizumab	343	0.88 (0.73-1.05)
			Nab-paclitaxel + CBDCA	340	
IMpower 132	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Pemetrexed + platino + atezolizumab	292	0.81 (0.64 -1.03)
			Pemetrexed + platino	286	
IMpower 150	1L Non-Squamoso	PD-L1 (stratificazione)	Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel + atezolizumab	400	0.78 (0.64-0.96)
			Bevacizumab + carboplatino + paclitaxel	400	
Checkmate 227 - parte 2	1L Non-Squamoso 72%	PD-L1 (stratificazione)	Chemioterapia (in base a istologia) + nivolumab	377	0.81 (0.67-0.97)
	1L Squamoso 28%		Chemioterapia (in base a istologia)	378	

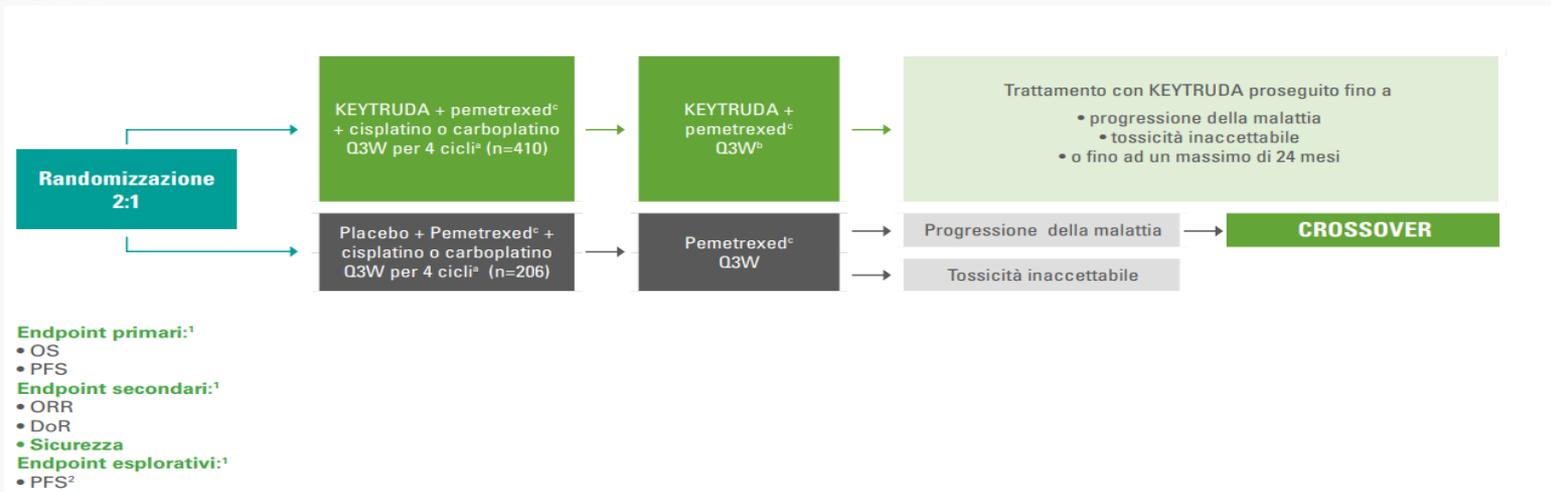
NOVITÀ IN IMMUNOTERAPIA: ONCOLOGO E PATOLOGO DIALOGANO

Checkmate 227 - parte 1	1L Non-Squamoso 28% Non-Squamoso 72%	PD-L1 e TMB (stratificazione)	Nivolumab + Ipilimumab istologia) + nivolumab Chemioterapia (in base a istologia)	583 583	0.73 (0.64-0.84)
MYSTIC	1L Squamoso 32% Non-Squamoso 68%	PD-L1 \geq 25% #	Durvalumab + Tremelimumab Durvalumab Chemioterapia (in base a istologia)	163 163 162	D+T vs CT 0.85 (0.61-1.17)
Checkmate 9LA	1L Squamoso 31% Non-Squamoso 69%	PD-L1 (stratificazione)	Nivolumab + Tremelimumab + (2 cicli) chemioterapia Chemioterapia (in base a istologia)	361 358	0.66 (0.55-0.80)
BR.34 9LA	1L Squamoso 18% Non-Squamoso 82%	PD-L1 e TMB (analisi di sottogruppi)	Durvalumab + Tremelimumab + Chemioterapia (in base a istologia) Chemioterapia (in base a istologia)	150 151	0.88 (0.67-1.16)

Chemio-immuno vs chemioterapia
in NSCLC , strategia indipendente alla espressione del PD-L1 e < 50%
Studio KEYNOTE 189
NSCLC istologia NON squamosa

DISEGNO DELLO STUDIO KEYNOTE-189: Studio clinico di Fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco

Carcinoma polmonare non a piccole cellule istologia non SQUAMOSA



PEMBROLIZUMAB IN COMBINAZIONE A CT, INDIPENDENTEMENTE DALL'ESPRESSIONE DI PD-L1 ha evidenziato vantaggio significativo in OS rispetto alla sola chemioterapia

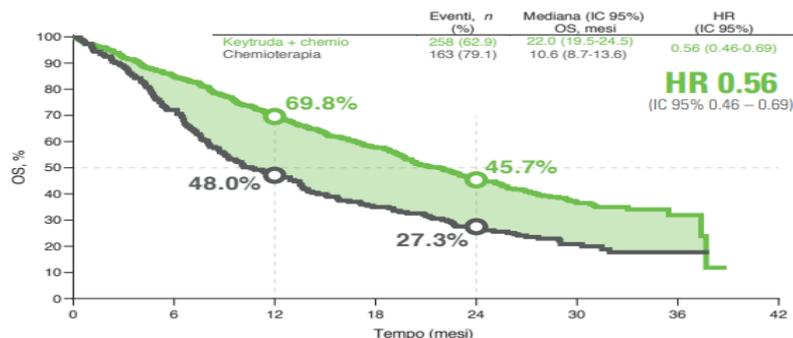
All'ultimo data cutoff (follow-up mediano 31 mesi), **la OS mediana è stata pari a 22 mesi** (HR 0.56 [IC 95%: 0.46-0.69]) **con KEYTRUDA in combinazione** alla chemioterapia* rispetto a 10.6 mesi (IC 95%: 8.7-13.6) con la sola chemioterapia*¹

I tassi di OS a 12 e 24 mesi erano del 69.8% e 45.7% con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* vs. 48.0% e 27.3% nella sola chemioterapia*¹

L'HR per i pazienti con TPS PD-L1 $\geq 50\%$ era pari a 0.59 (IC 95%: 0.40-0.86); nei pazienti con TPS PD-L1 1%-49% era pari a 0.66 (IC 95%: 0.46-0.96) e **nei pazienti con TPS PD-L1 <1% l'HR era 0.51 (IC 95%: 0.36-0.71).**¹

*Chemioterapia a base di platino e pemetrexed^{1,4}
Curva di Kaplan-Meier per l'OS per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-189 (popolazione ITT)¹

POPOLAZIONE ITT



N. a rischio	0	6	12	18	24	30	36	42
Keytruda + chemio	410	347	283	234	184	86	12	0
Chemioterapia	206	149	98	72	55	25	5	0

OS MEDIANA

22.0 mesi (19.5 – 24.5)
10.6 mesi (8.7 – 13.6)

Riduzione del rischio

44%

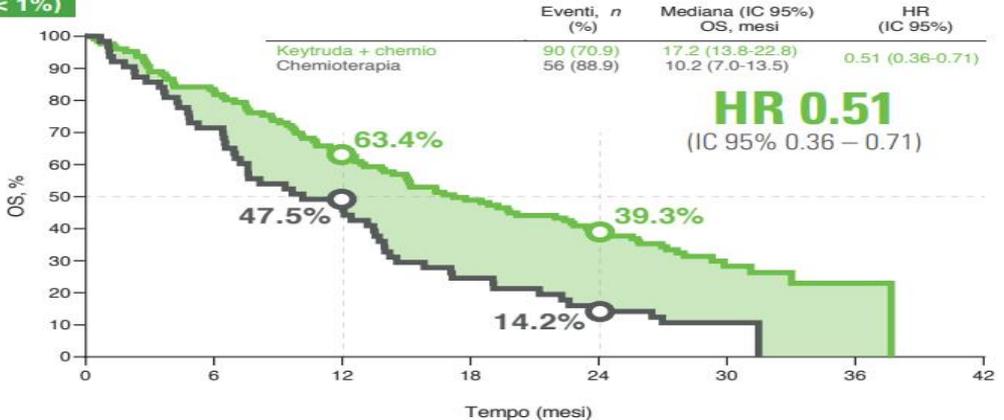
HR 0.56

(IC 95%: 0.46 – 0.69)¹



PEMBROLIZUMAB IN COMBINAZIONE alla chemioterapia ha continuato a mostrare un MIGLIORAMENTO DEL BENEFICIO DI OS rispetto alla sola chemioterapia, anche nei pazienti con PD-L1<1%

OVERALL SURVIVAL (PD-L1 < 1%)



OS MEDIANA
17.2 mesi (13.8 – 22.8)
10.2 mesi (7.0 – 13.5)

Riduzione del rischio

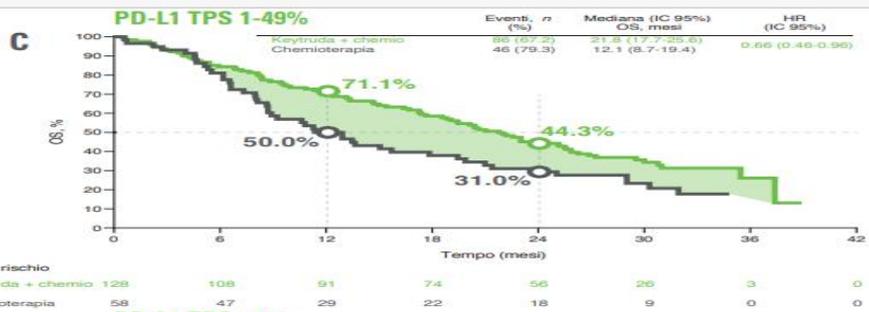
49%

HR 0.51
(0.36 – 0.71) ¹

N. a rischio	0	6	12	18	24	30	36	42
Keytruda + chemo	127	104	79	61	49	16	3	0
Chemioterapia	63	45	29	15	8	3	0	0

*Chemioterapia a base di platino e pemetrexed ^{1,4}
Curva di Kaplan-Meier per l'OS per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-189 (PD-L1<1%) ¹

Il beneficio di OS di PEMBROLIZUMAB in combinazione a chemioterapia è stato osservato indipendentemente dall'espressione di PD-L1



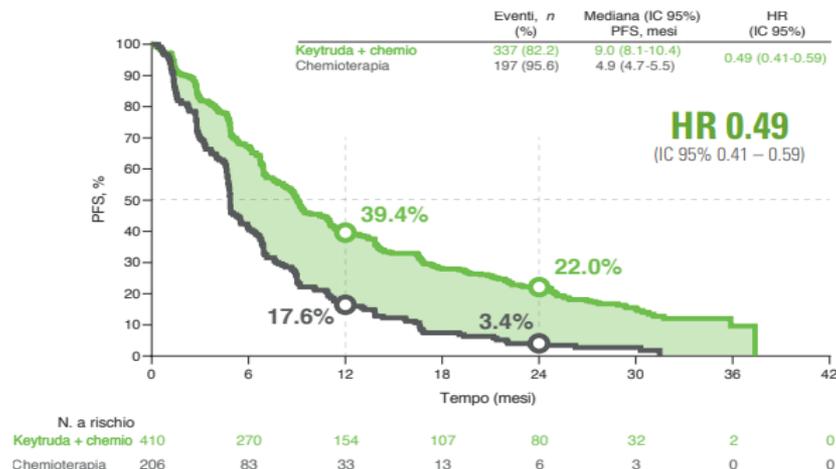
PEMBROLIZUMAB IN COMBINAZIONE A CT INDIPENDENTEMENTE DALL'ESPRESSIONE DI PD-L1 HA MOSTRATO UN MIGLIORAMENTO CLINICO RILEVANTE DI PFS ha continuato a mostrare un vantaggio rispetto alla sola chemioterapia

POPOLAZIONE ITT

La PFS mediana è stata pari a 9.0 (IC 95%: 8.1-10.4) mesi nel gruppo KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* verso 4.9 (IC 95%:4.7-5.5) mesi nel gruppo placebo più chemioterapia* (HR 0.49 [IC 95% 0,41-0.59]).¹

I tassi di PFS a 12 e 24 mesi erano del 39.4% e del 22.0% rispettivamente con KEYTRUDA in associazione alla chemioterapia* e del 17.6% e 3.4% nel gruppo placebo più chemioterapia*.¹

La riduzione del rischio di progressione di malattia nel gruppo KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* è stato del 51%.¹



PFS MEDIANA

**9.0 mesi (8.1 – 10.4)
4.9 mesi (4.7 – 5.5)**

**Riduzione
del rischio**

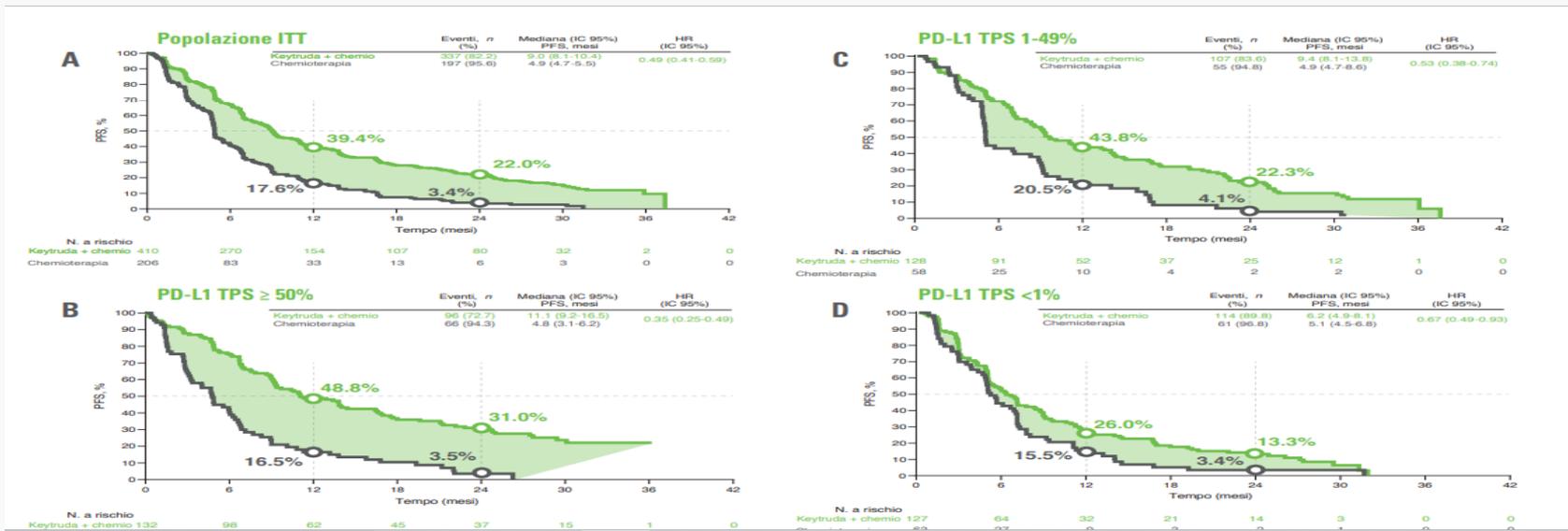
51%

HR 0.49

(IC 95%: 0.41 – 0.59) ¹

La Sopravvivenza libera da progressione.

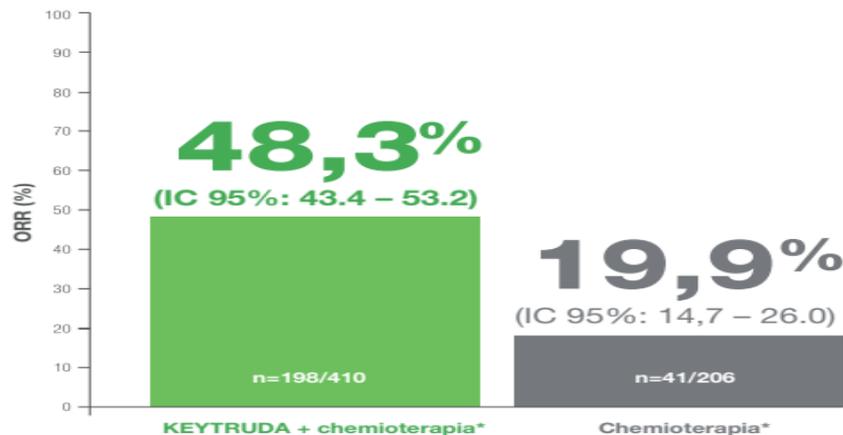
PEMBROLIZUMAB in combinazione alla chemioterapia ha continuato a mostrare un MIGLIORAMENTO CLINICO RILEVANTE di **PFS** rispetto alla sola chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L 1



Il tasso di risposta e durata ORR PIÙ CHE RADDOPPIATO con PEMBROLIZUMAB in combinazione rispetto alla sola chemioterapia, indipendentemente dall'espressione di PD-L1

Il tasso di risposta complessivo è stato pari a 48.3% con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* rispetto al 19.9% con la sola chemioterapia*.

La durata mediana della risposta è stata di 12.5 (da 1,1+ a 34,9+) mesi con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* rispetto ai 7.1 (da 2,4 a 27.8+) mesi con la sola chemioterapia*.



Chemio-immuno vs chemioterapia
in NSCLC , strategia indipendente alla espressione del PD-L1
Studio **KEYNOTE 407**
NSCLC istologia **squamosa**

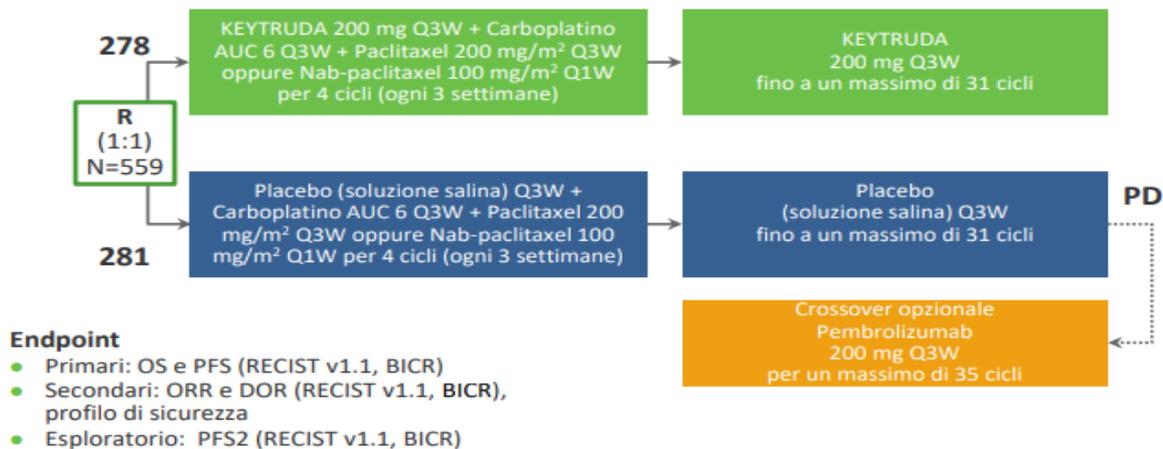
Disegno dello studio

Principali criteri di eleggibilità

- NSCLC stadio IV a istologia squamosa non pretrattato
- ECOG PS 0 o 1
- Disponibilità di un campione per valutazione del PD-L1
- Assenza di metastasi cerebrali sintomatiche
- Assenza di polmonite richiedente steroidi sistemici

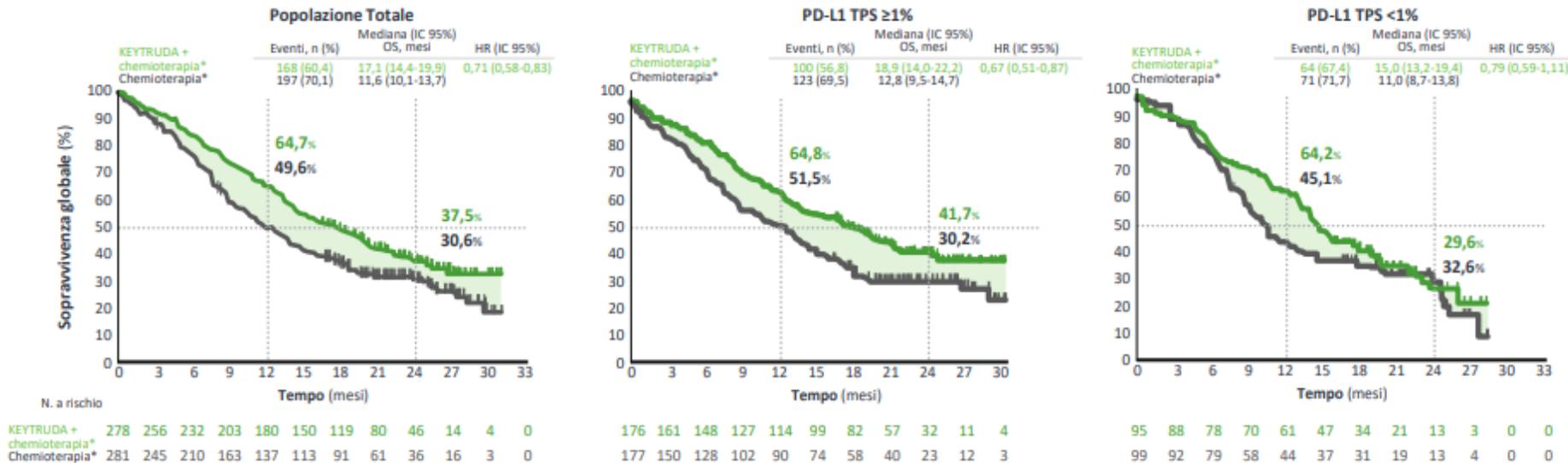
Fattori di stratificazione

- Espressione di PD-L1: TPS <1% vs TPS ≥1%
- Scelta del taxano: paclitaxel vs nab-paclitaxel
- Regione geografica: Estremo Oriente vs resto del mondo



AUC, area sotto la curva; BICR, revisione centralizzata indipendente in cieco; DOR, durata della risposta; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; ORR, tasso di risposte obiettive; OS, sopravvivenza globale; PD, malattia progressiva; PD-L1, ligando del programmed death receptor 1; PFS, sopravvivenza libera da progressione; Q1W, ogni settimana; Q3W, ogni 3 settimane; R, randomizzazione; TPS, tumor proportion score; PFS2, il tempo dalla randomizzazione alla progressione oggettiva del tumore al trattamento di linea successiva (inclusa la successiva terapia anti - PD-L1) o la morte per qualsiasi causa

Risultati: Overall Survival

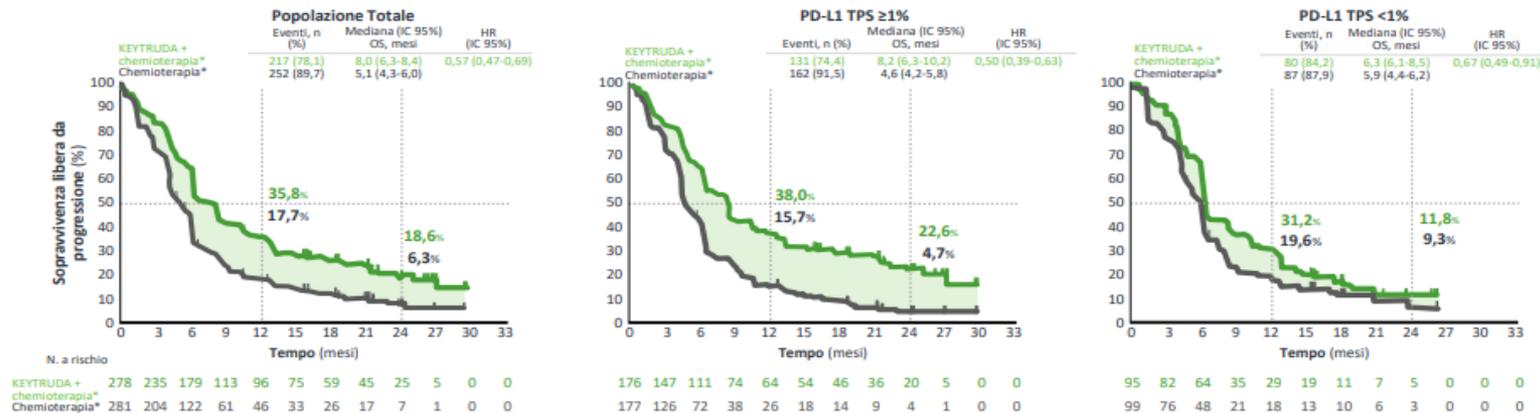


- All'ultimo data cutoff (follow-up mediano 14,3 mesi), **la OS mediana è stata pari a 17,1 (IC 95%: 14,4-19,9) mesi con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia*** verso 11,6 (IC 95%: 10,1-13,7) mesi con la sola chemioterapia* (HR 0,71 [IC 95%: 0,58-0,88]).
- **I tassi di OS a 12, 18 e 24 mesi erano del 64,7%, 48,0% e 37,5% con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia***, rispettivamente, e del 49,6%, 36,5% e 30,6% nel gruppo placebo più chemioterapia*, rispettivamente.
- **L'HR per i pazienti con TPS PD-L1 ≥1% era pari a 0,67 (IC 95%: 0,51-0,87); nei pazienti con TPS PD-L1 <1% l'HR era 0,79 (IC 95%: 0,56-1,11).**
- **I risultati del KN-407, insieme a quelli del KN-189, sostengono l'utilizzo di KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia per tutti i pazienti con NSCLC, anche per quelli che non esprimono PD-L1.**

HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; OS, sopravvivenza globale; PD-L1, ligando del programmed death receptor 1; TPS, tumor proportion score.

* Chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel

Risultati: Sopravvivenza libera da progressione



- La PFS mediana è stata pari a **8,0** (IC 95%: 6,3-8,4) mesi nel gruppo KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* verso 5,1 (IC 95%: 4,3-6,0) mesi nel gruppo placebo (HR 0,57 [IC 95% 0,47-0,69]).
- I tassi di PFS a 12 e 24 mesi erano del **35,8%** e del **18,6%** rispettivamente con KEYTRUDA in associazione alla chemioterapia* e del 17,7% e 6,3% rispettivamente nel gruppo placebo più chemioterapia*.
- La riduzione del rischio di progressione di malattia nel gruppo KEYTRUDA in combinazione con chemioterapia* è stato del **43%**.

HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza; PFS, sopravvivenza libera da progressione.

* Chemioterapia a base di carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel

Risultati: tasso di risposta

- Il tasso di risposta complessivo è stato pari a 62,6% con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* rispetto al 38,4% della sola chemioterapia*.**
I tassi di risposta sono stati più alti con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* rispetto alla chemioterapia* in tutti i sottogruppi definiti sulla base dell'espressione del PD-L1.
- La durata mediana della risposta è stata di 8,8 (da 1,3+ a 28,4+) mesi con KEYTRUDA in combinazione alla chemioterapia* rispetto ai 4,9 (da 1,3+ a 28,3+) mesi con la chemioterapia*.**

	Popolazione ITT (n=559)		TPS _≥ 1% (n=353)		TPS <1% (n=194)	
	KEYTRUDA + chemioterapia* n=278	Chemioterapia* n=281 ^a	KEYTRUDA + chemioterapia* n=176	Chemioterapia* n=177	KEYTRUDA + chemioterapia* n=95	Chemioterapia* n=99
ORR, a n	174	108	104	66	64	41
% (IC 95%)	62.6 (56.6-68.3)	38.4 (32.7 - 44.4)	59.1 (51.4 - 66.4)	37.3 (30.1 - 44.9)	67.4 (57.0 - 76.6)	41.4 (31.6 - 51.8)
Migliore Risposta Globale, n (%)						
Risposta completa	6 (2.2)	9 (3.2)	5 (2.8)	5 (2.8)	1 (1.1)	4 (4.0)
Risposta parziale	168 (60.4)	99 (35.2)	99 (56.3)	61 (34.5)	63 (66.3)	37 (37.4)
Malattia Stabile	65 (23.4)	103 (36.7)	43 (24.4)	67 (37.9)	21 (22.1)	34 (34.3)
Progressione di malattia	17 (6.1)	40 (14.2)	12 (6.8)	21 (11.9)	5 (5.3)	18 (18.3)
Non valutabile	6 (2.2)	7 (2.5)	3 (1.7)	5 (2.8)	3 (3.2)	2 (2.0)
Nessuna valutazione	16 (5.8)	23 (8.2)	14 (8.0)	18 (10.2)	2 (2.1)	4 (4.0)
DOR, mediana (range) b ms	8.8 (1.3+ a 28.4+)	4.9 (1.3+ a 28.3+)	10.4 (1.4+ a 28.4+)	4.7 (1.3+ a 28.3+)	6.9 (1.4+ a 25.4+)	5.7 (1.4+ a 25.6+)
Risposta in corso, c n(%)	52 (29.9)	15 (13.9)	38 (36.5)	1 (0.6)	13 (20.3)	7 (17.1)

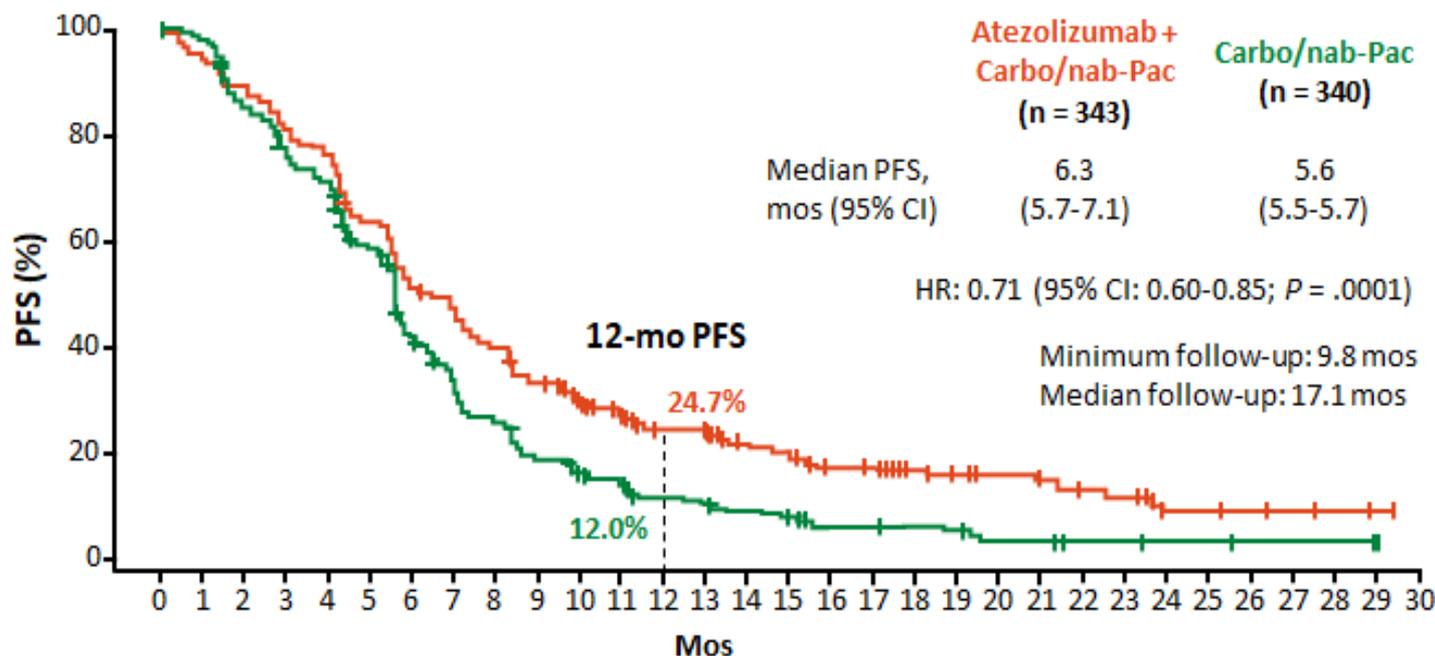
a ORR= Risposta completa più risposta parziale

b Il segno '+' indica che all'ultima valutazione prima della data di cut-off non c'era progressione di malattia

c Include i pazienti che erano vivi senza progressione di malattia, che non avevano iniziato un nuovo trattamento antitumorale o che non erano stati persi al follow-up e la cui ultima valutazione della malattia era inferiore a 5 mesi prima della data di cut-off.

CI, intervallo di confidenza; DOR, durata della risposta; ORR, tasso di risposta oggettiva; RECIST, criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi; TPS, tumor proportion score

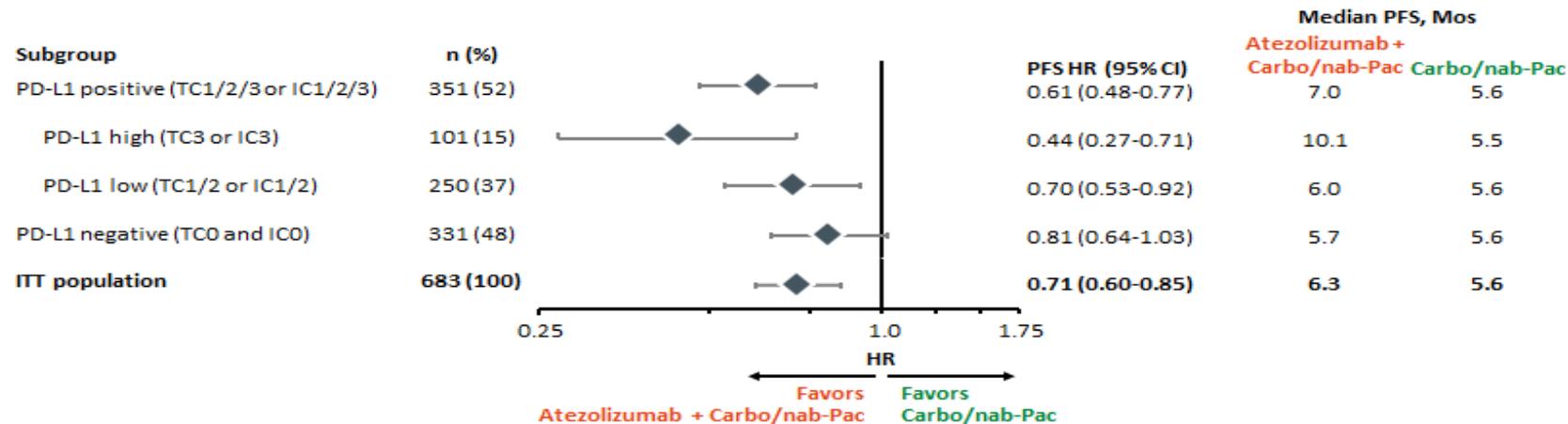
IMpower131: Investigator-Assessed PFS in ITT Population (Coprimary Endpoint)



Patients at Risk, n

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Atezolizumab + Carbo/nab-Pac	343	318	294	268	257	212	172	151	134	111	88	76	61	61	44	42	33	32	24	21	18	16	12	11	5	5	4	3	2	1
Carbo/nab-Pac	340	322	279	244	227	183	128	95	79	57	48	40	28	26	21	19	12	12	11	10	6	6	4	4	3	3	2	2	2	1

IMpower131: Investigator-Assessed PFS by PD-L1 Status



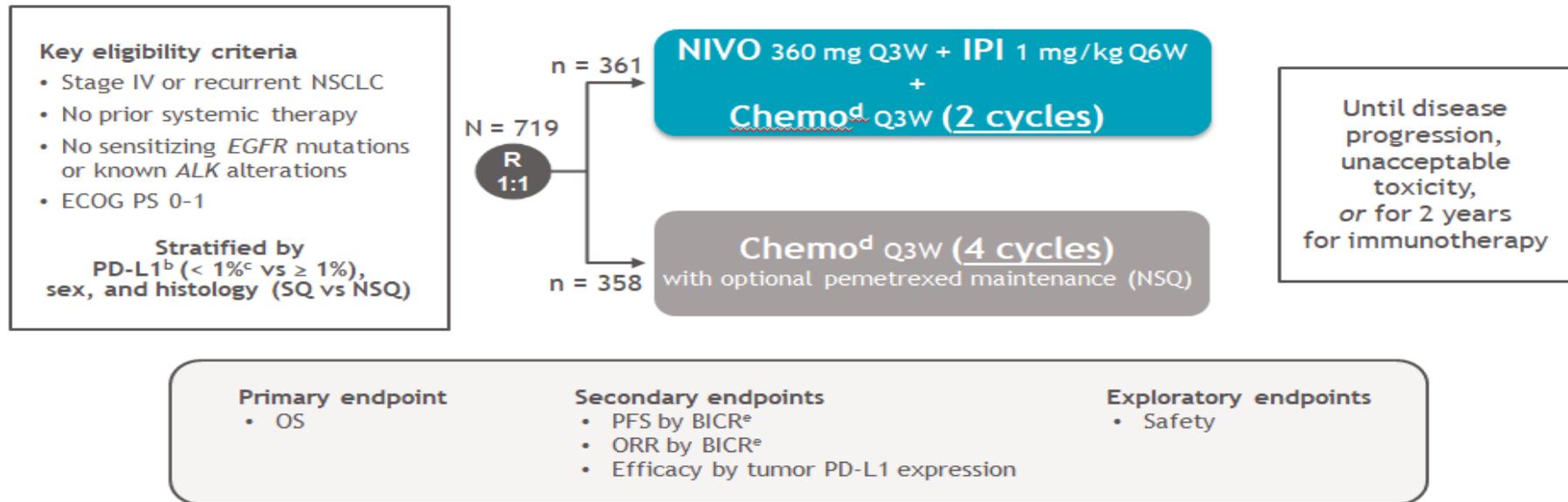
- 12-mo PFS improved across all PD-L1 subgroups with addition of atezolizumab to CT: PD-L1 high, 48% vs 20%; PD-L1 low, 20% vs 9%; PD-L1 negative: 20% vs 12%

First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer: 2-year update from CheckMate 9LA

Martin Reck,¹ Tudor-Eliade Ciuleanu,² Manuel Cobo,³ Michael Schenker,⁴ Bogdan Zurawski,⁵ Juliana Menezes,⁶ Eduardo Richardet,⁷ Jaafar Bennouna,⁸ Enriqueta Felip,⁹ Oscar Juan-Vidal,¹⁰ Aurelia Alexandru,¹¹ Hiroshi Sakai,¹² Arnaud Scherpereel,¹³ Shun Lu,¹⁴ Luis G. Paz-Ares,¹⁵ David P. Carbone,¹⁶ Arteid Memaj,¹⁷ Sathiya Marimuthu,¹⁷ Phuong Tran,¹⁷ Thomas John¹⁸

¹Airway Research Center North, German Center for Lung Research, LungClinic, Grosshansdorf, Germany; ²Institutul Oncologic Prof Dr Ion Chiricuta and UMF Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, Romania; ³Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Oncología Médica, Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, Spain; ⁴SF Nectarie Oncology Center, Craiova, Romania; ⁵Ambulatorium Chemioterapii, Bydgoszcz, Poland; ⁶Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil; ⁷Instituto Oncológico de Córdoba, Córdoba, Argentina; ⁸University Hospital of Nantes and INSERM, CRCINA, Nantes, France; ⁹Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain; ¹⁰Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain; ¹¹Institute of Oncology Prof Dr Alexandru Trestioreanu Bucha, Bucharest, Romania; ¹²Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; ¹³University of Lille, CHU Lille, INSERM U1189, OncoThAI, Lille, France; ¹⁴Shanghai Lung Cancer Center, Shanghai Chest Hospital, Shanghai JiaoTong University, Shanghai, China; ¹⁵Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO-H12o Lung Cancer Clinical Research Unit, Universidad Complutense & CiberOnc, Madrid, Spain; ¹⁶The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH, USA; ¹⁷Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ¹⁸Austin Hospital, Heidelberg, Australia

CheckMate 9LA study design^a



DBL: February 18, 2021; minimum / median follow-up for OS: 24.4 months / 30.7 months.

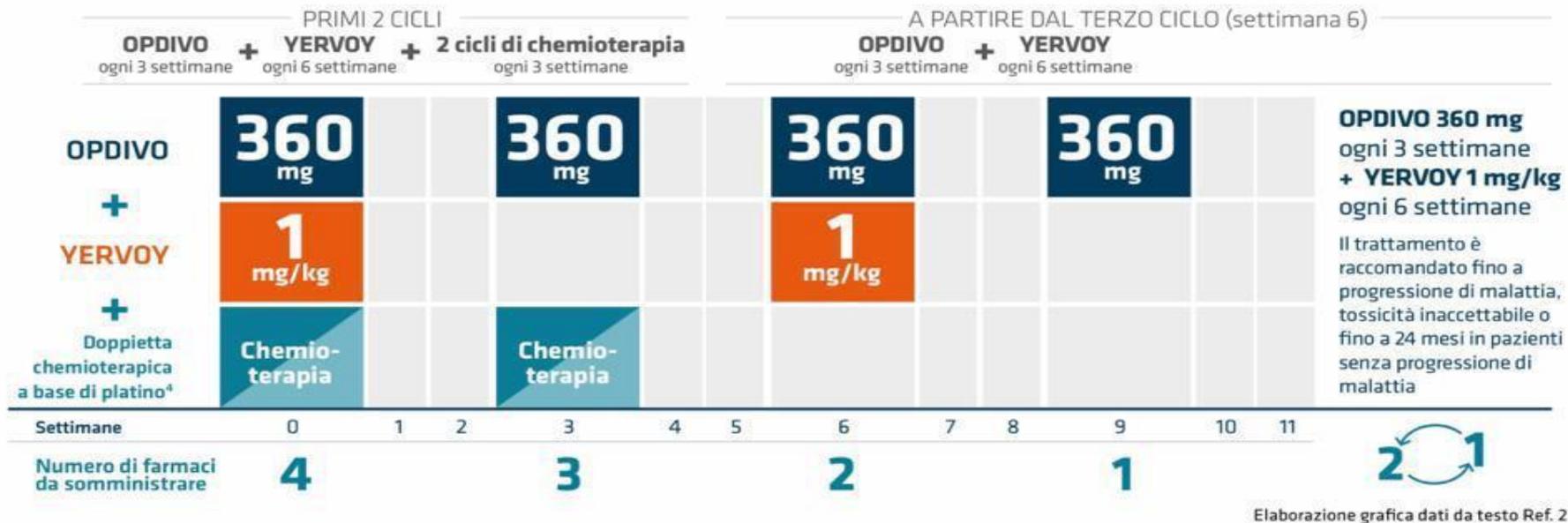
^aNCT03215706; ^bDetermined by the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); ^cPatients unevaluable for PD-L1 were stratified to PD-L1 < 1% and capped to 10% of all randomized patients; ^dNSQ: pemetrexed + cisplatin or carboplatin; SQ: paclitaxel + carboplatin; ^eHierarchically statistically tested.¹¹

Fase 3, in aperto, randomizzato, multicentrico

EP primario: OS nella popolazione ITT

EP secondari: PFS, ORR

Trattamento di prima linea nei pazienti adulti con NSCLC metastatico il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK²

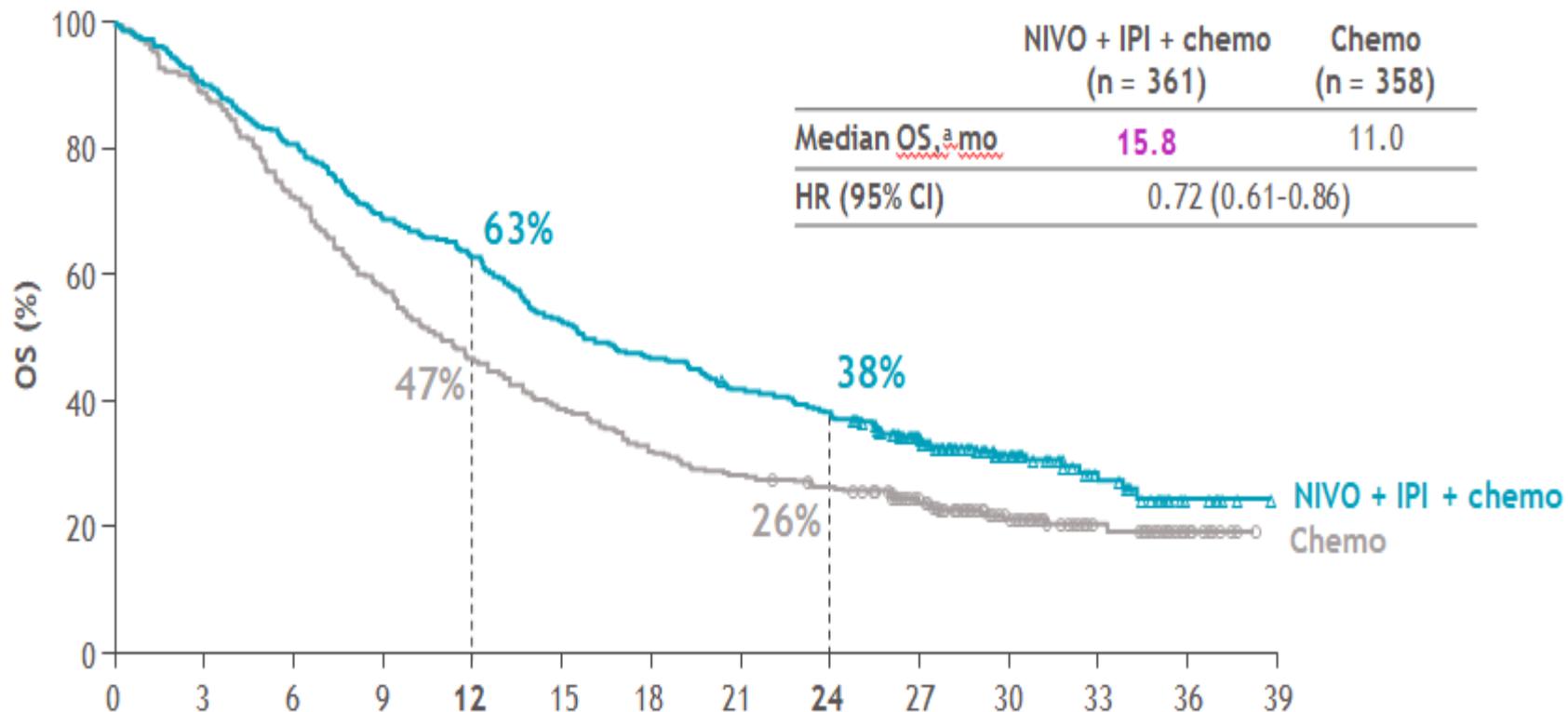


OPDIVO e YERVOY devono essere somministrati, separatamente, per via endovenosa mediante infusione di 30 minuti²

DUE CICLI DI CHEMIOTERAPIA: controllo precoce della malattia e minimizzazione degli effetti collaterali¹
YERVOY 1 mg/kg ogni 6 settimane: DOSAGGIO OTTIMIZZATO PER IL NSCLC⁵

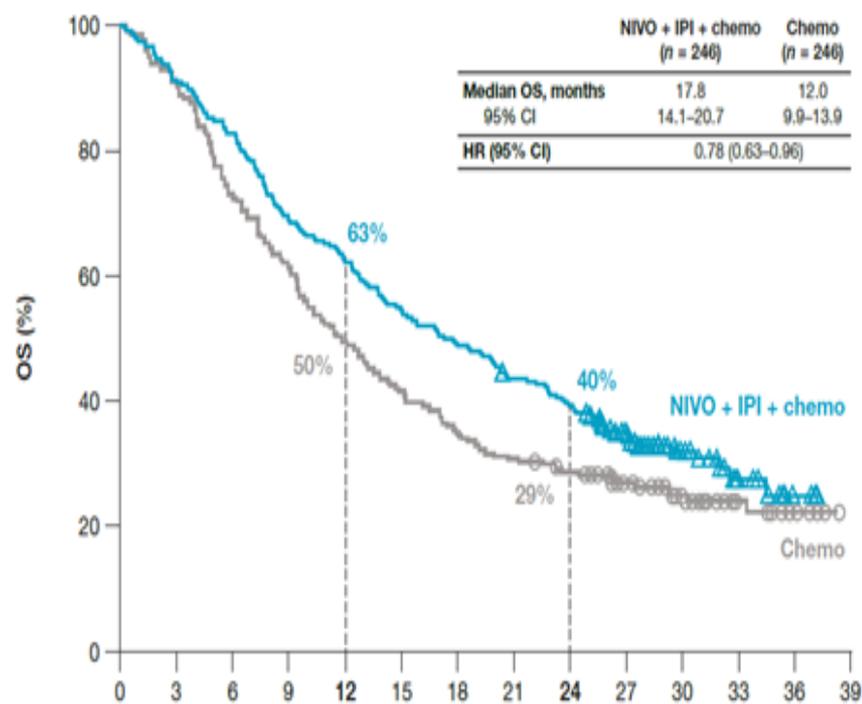
L'associazione OPDIVO + YERVOY con 2 cicli di chemioterapia a base di platino è rimborsata dal SSN per il trattamento in prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e presenta un'espressione di PD-L1 < 50%³

2-Year update: OS in all randomized patients

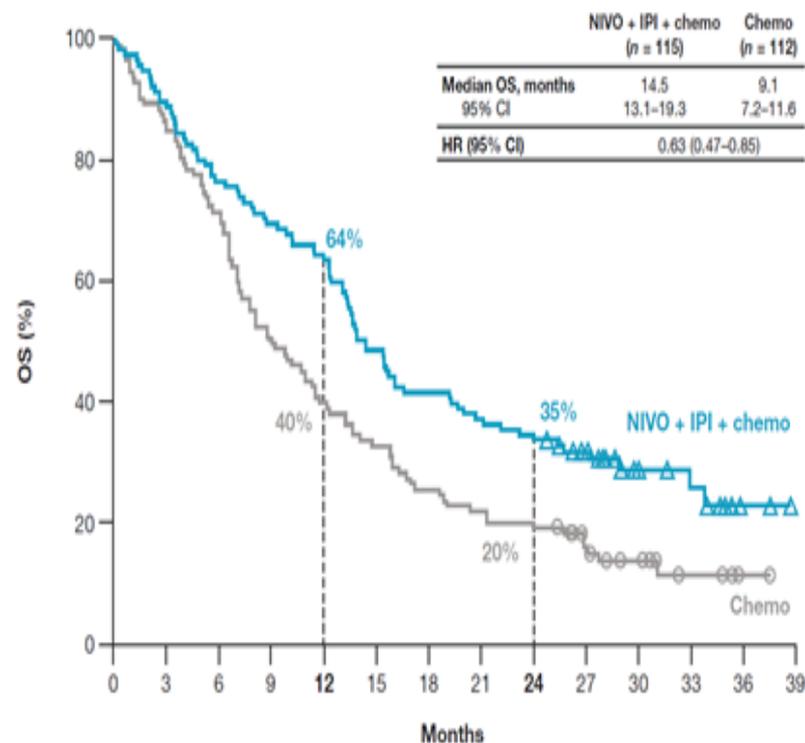


Overall survival (by histology)

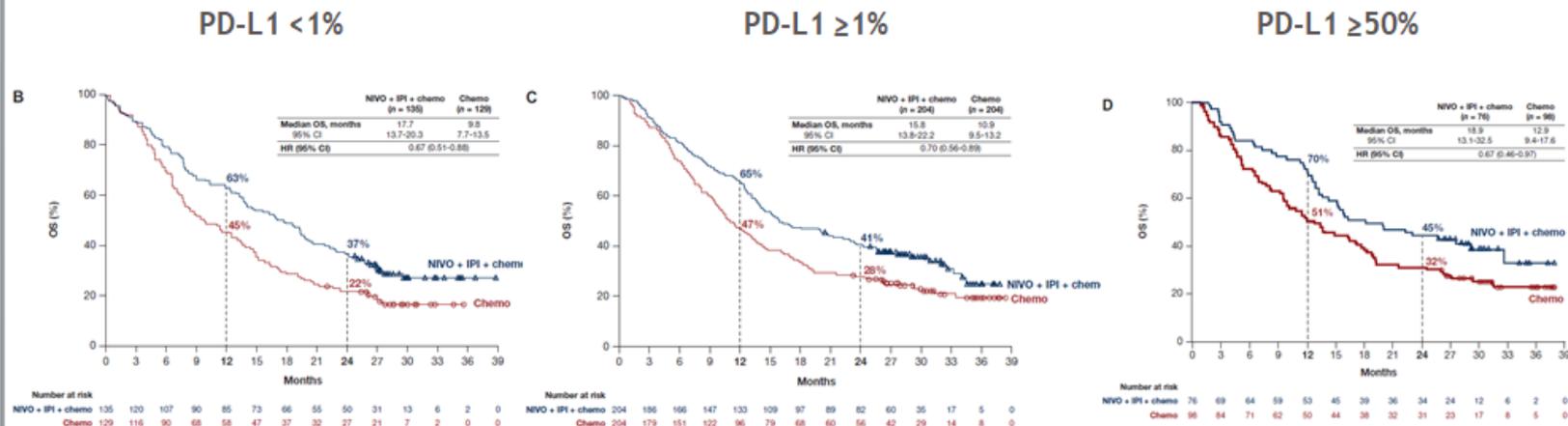
Non-squamous



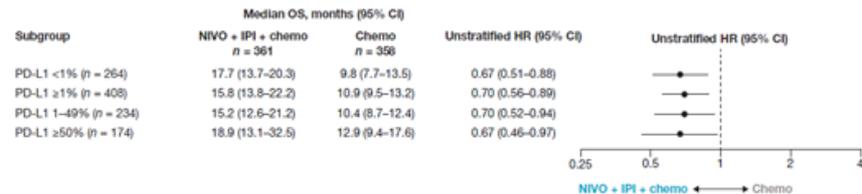
Squamous



Overall survival (by PD-L1)



- Consistent with 1-yr DBL, nivo + ipi + chemo was favored for OS across most subgroups (forest plot in main manuscript)



2-Year update: OS subgroup analysis

Subgroup	Median OS, mo		Unstratified HR	Unstratified HR (95% CI)
	NIVO + IPI + chemo n = 361	Chemo n = 358		
All randomized (N = 719)	15.8	11.0	0.73	
< 65 years (n = 354)	15.9	10.7	0.64	
≥ 65 to < 75 years (n = 295)	19.0	11.9	0.78	
≥ 75 years (n = 70)	8.5	11.5	1.04	
Male (n = 504)	14.2	9.8	0.72	
Female (n = 215)	22.2	15.9	0.75	
ECOG PS 0 (n = 225)	27.1	14.1	0.54	
ECOG PS 1 (n = 492)	13.6	9.7	0.83	
Never smoker (n = 98)	14.1	14.4	1.08	
Smoker (n = 621)	16.2	10.4	0.68	
SQ (n = 227)	14.5	9.1	0.63	
NSQ (n = 492)	17.8	12.0	0.78	
Liver metastases (n = 154)	10.2	8.1	0.85	
No liver metastases (n = 565)	19.3	12.4	0.72	
Bone metastases (n = 207)	11.9	8.3	0.73	
No bone metastases (n = 512)	19.7	12.4	0.74	
CNS metastases (n = 123)	19.9	7.9	0.47	
No CNS metastases (n = 596)	15.6	11.8	0.79	
PD-L1 < 1% (n = 264)	17.7	9.8	0.67	
PD-L1 ≥ 1% (n = 407)	15.8	10.9	0.70	
PD-L1 1-49% (n = 233)	15.2	10.4	0.70	
PD-L1 ≥ 50% (n = 174)	18.9	12.9	0.67	



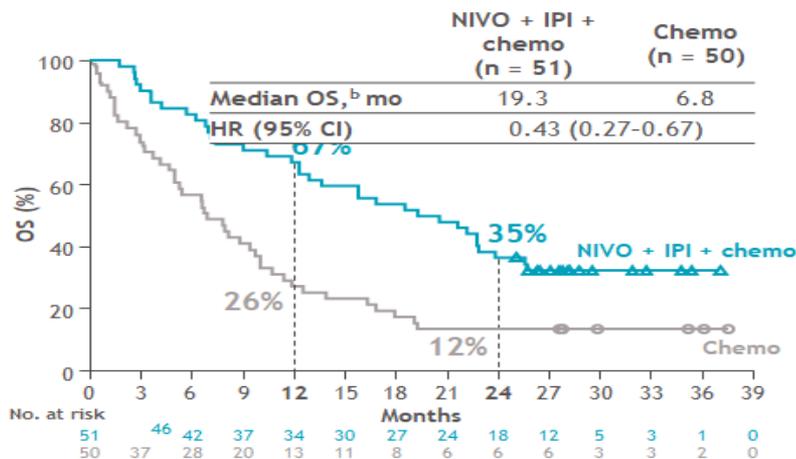
NOVITÀ IN IMMUNOTERAPIA: ONCOLOGO E PATOLOGO DIALOGANO

2021 World Conference
on Lung Cancer

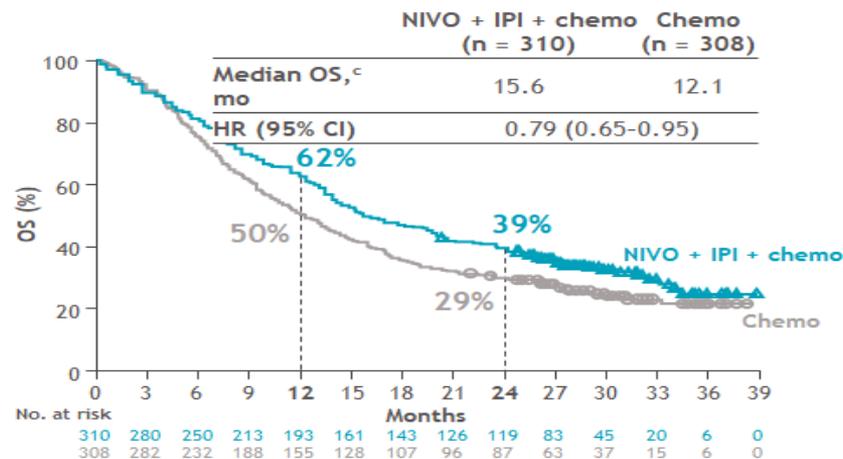
CheckMate 9LA: 1L NSCLC N+I+chemo in brain mets

OS: NIVO + IPI + chemo vs chemo^a

With baseline brain metastases



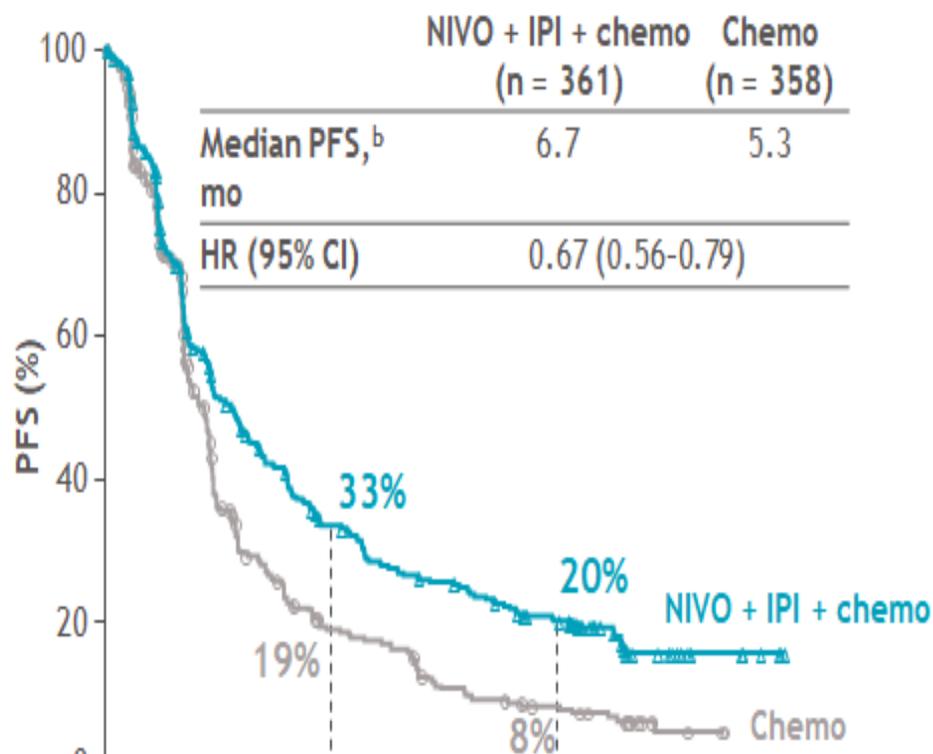
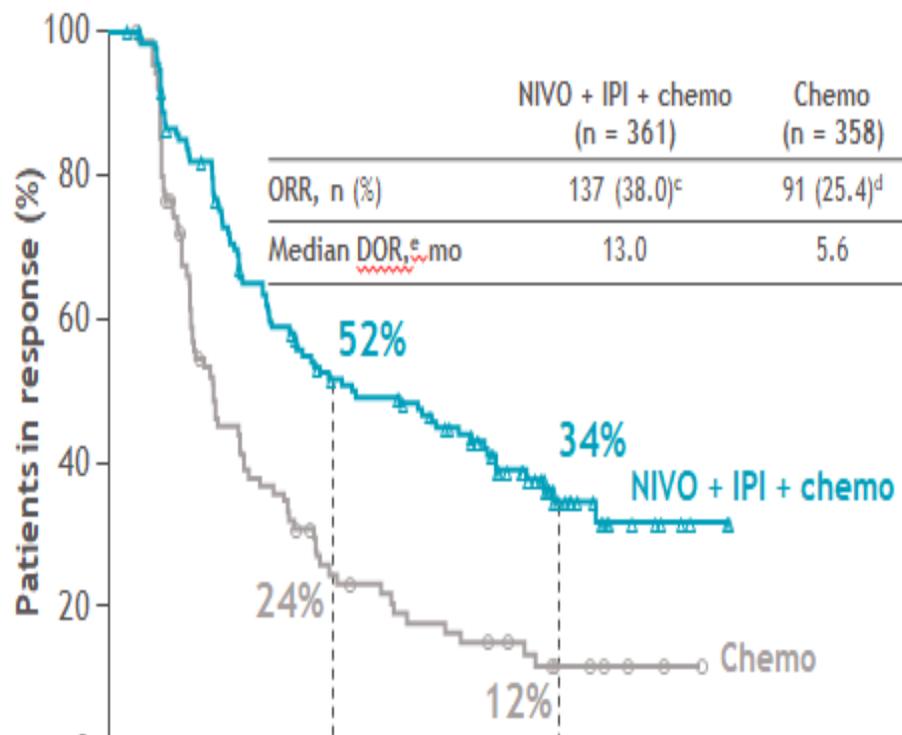
Without baseline brain metastases



Minimum follow-up: 24.4 months.

^aPatients with brain metastases at baseline: subsequent radiotherapy was received by 18% (NIVO + IPI + chemo) and 20% (chemo); subsequent systemic therapy by 29% and 34%; subsequent immunotherapy by 4% and 26%; subsequent chemo by 29% and 14%, respectively. Patients without brain metastases at baseline: subsequent radiotherapy was received by 14% (NIVO + IPI + chemo) and 14% (chemo); subsequent systemic therapy by 34% and 47%; subsequent immunotherapy by 8% and 37%; subsequent chemo by 32% and 25%, respectively; ^b95% CI = 12.3-23.9 (NIVO + IPI + chemo) and 4.7-9.7 (chemo); ^c95% CI = 13.8-19.4 (NIVO + IPI + chemo) and 10.2-13.7 (chemo).

2-Year update: PFS and DOR

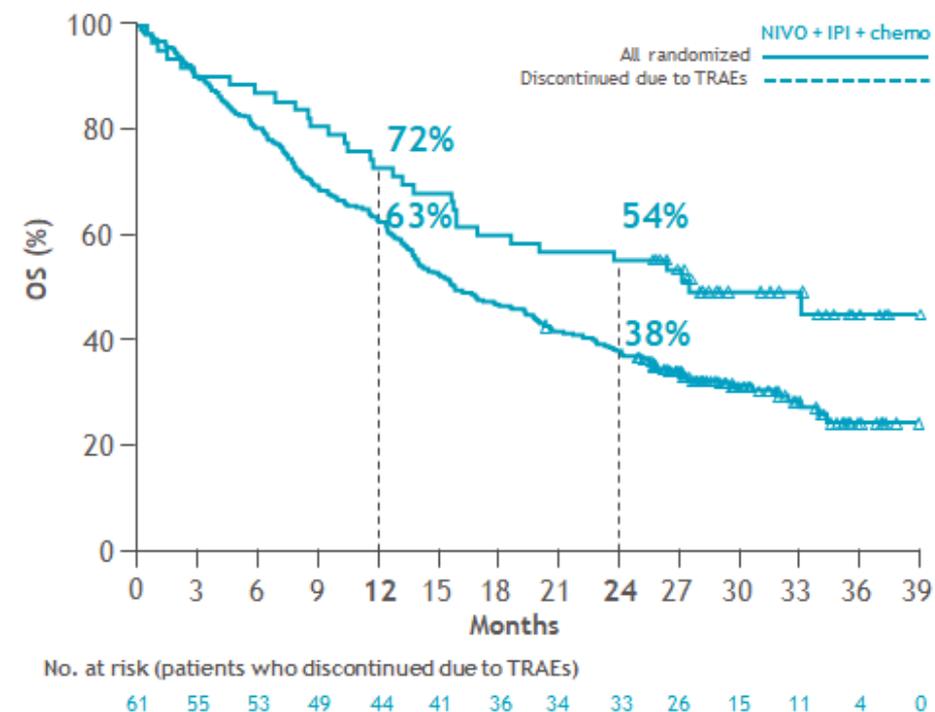
PFS^aDOR^a

2-Year update: safety and exposure summary

TRAE, ^a %	NIVO + IPI + chemo (n = 358)		Chemo (n = 349)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any TRAE	92	48	88	38
TRAEs leading to discontinuation of any component of the regimen	22	18	8	5
TRAEs leading to discontinuation of all components of the regimen	17	14	6	3
Serious TRAEs	30	26	18	15
Treatment-related deaths ^b	2		2	

• Median (range) duration of therapy: 6.1 (0-24.4) months with NIVO + IPI + chemo; 2.5 (0-34.5) months with chemo

Efficacy in patients who discontinued NIVO + IPI + chemo due to TRAEs^a



Patients who discontinued all components of NIVO + IPI + chemo due to TRAEs

	NIVO + IPI + chemo (n = 61)
Median OS, ^b mo	27.5
2-year OS rate, %	54
ORR, n (%)	31 (51)
Median DOR after discontinuation, ^c mo	14.5
Ongoing response for ≥ 1 year after discontinuation, ^c %	56

Among patients who discontinued all components of NIVO + IPI + chemo due to TRAEs:

- Median (range) number of doses was 7 (1–33) for NIVO and 3 (1–17) for IPI
- Median (range) duration of treatment was 4.4 (0–23.3) months

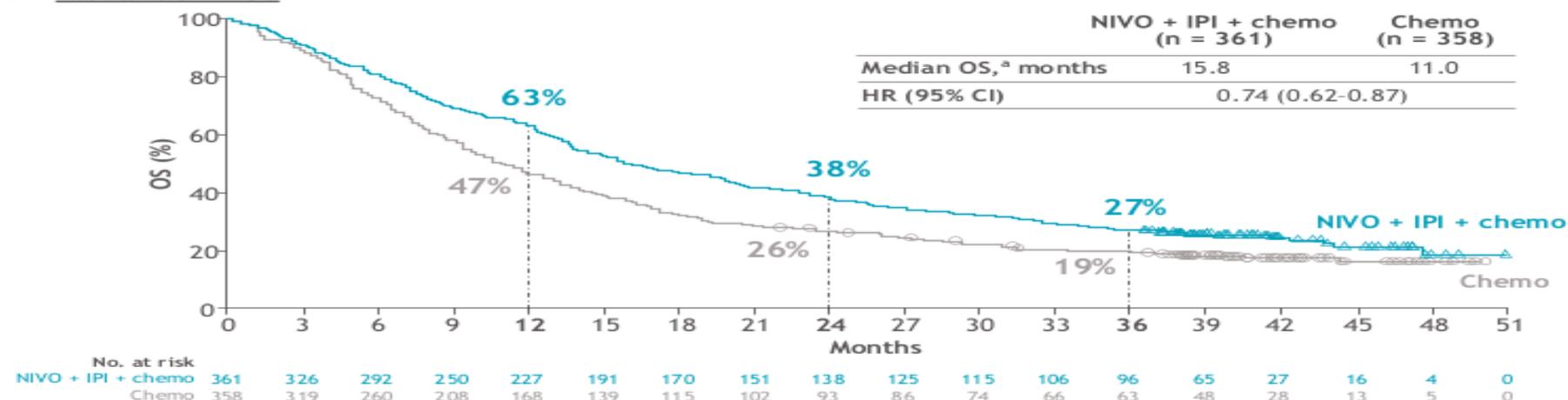
^aPost hoc analysis and includes patients with TRAEs (reported between first dose and 30 days after last dose of study treatment) that were considered leading to discontinuation of all components of study treatment; ^b95% CI = 15.8–NR; ^c2 responders (among patients who discontinued due to TRAEs) in the NIVO + IPI + chemo arm had their responses ended before treatment end date and therefore were excluded from the analysis of duration of response after discontinuation.

First-line nivolumab + ipilimumab + 2 cycles of chemotherapy vs chemotherapy alone (4 cycles) in patients with metastatic non-small cell lung cancer: 3-year update from CheckMate 9LA

Luis G. Paz-Ares,¹ Tudor-Eliade Ciuleanu,² Manuel Cobo-Dols,³ Jaafar Bennouna,⁴ Ying Cheng,⁵ Hideaki Mizutani,⁶ Alejo Lingua,⁷ Felipe Reyes,⁸ Niels Reinmuth,⁹ Juliana Menezes,¹⁰ Jacek Jassem,¹¹ Svetlana Protsenko,¹² Kynan Feeney,¹³ Emmanuel de la Mora Jimenez,¹⁴ Shun Lu,¹⁵ Thomas John,¹⁶ David Paul Carbone,¹⁷ Xiaoqing Zhang,¹⁸ Nan Hu,¹⁸ Martin Reck¹⁹

Figure 3. OS in all randomized patients and subgroups by PD-L1 expression

A All randomized



Database lock: February 15, 2022; minimum follow-up: 36.1 months.

NOVITÀ IN IMMUNOTERAPIA: ONCOLOGO E PATOLOGO DIALOGANO

Figure 3. OS in all randomized patients and subgroups by PD-L1 expression

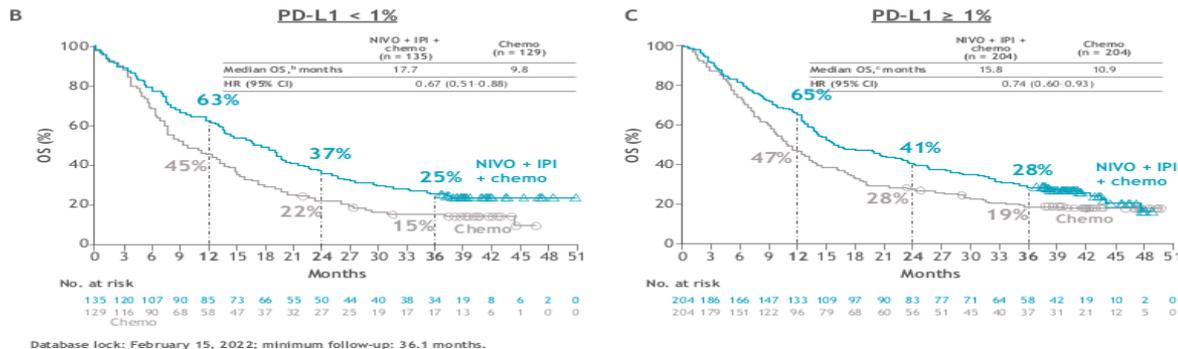


Figure 3. OS in all randomized patients and subgroups by PD-L1 expression

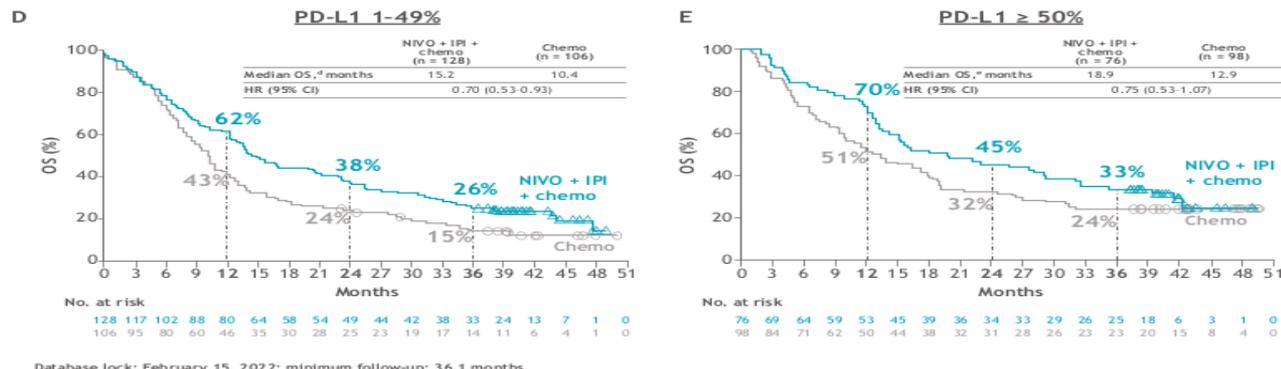


Figure 4. PFS^a in all randomized patients and subgroups by PD-L1 expression

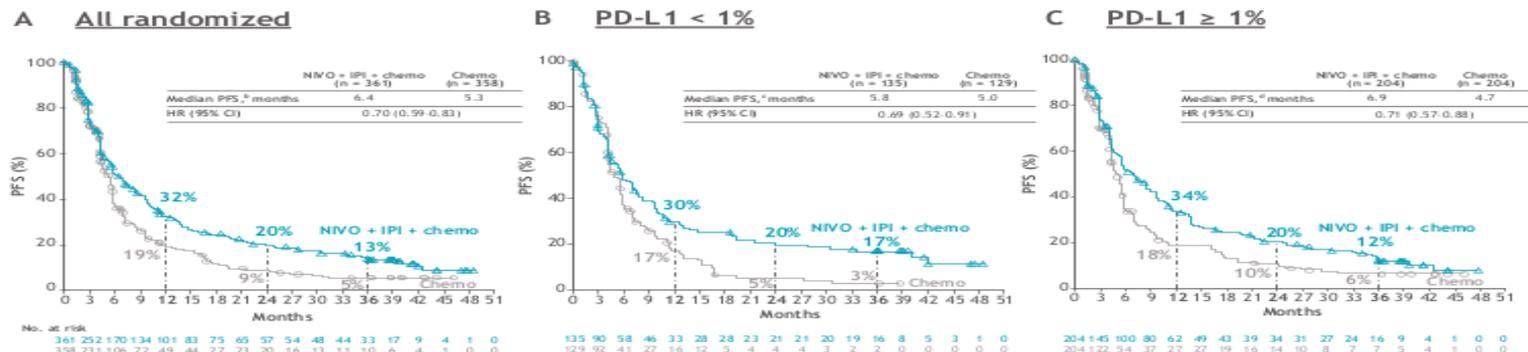


Table 2. ORR and DOR^a in all randomized patients and subgroups by PD-L1 expression

CheckMate 9LA

	All randomized		PD-L1 < 1%		PD-L1 ≥ 1%	
	NIVO + IPI + chemo (n = 361)	Chemo (n = 358)	NIVO + IPI + chemo (n = 135)	Chemo (n = 129)	NIVO + IPI + chemo (n = 204)	Chemo (n = 204)
ORR, n (%) [95% CI]	137 (38) [33-43]	90 (25) [21-30]	43 (32) [24-40]	26 (20) [14-28]	86 (42) [35-49]	56 (28) [22-34]
DOR, median (95% CI), months	12.4 (8.7-20.1)	5.6 (4.4-7.2)	17.5 (6.9-38.9)	4.3 (2.8-7.1)	11.3 (8.5-20.3)	5.6 (4.4-9.6)
Ongoing response at 3 years, % (95% CI)	23 (15-31)	14 (8-23)	37 (22-53)	0	18 (10-28)	17 (8-28)

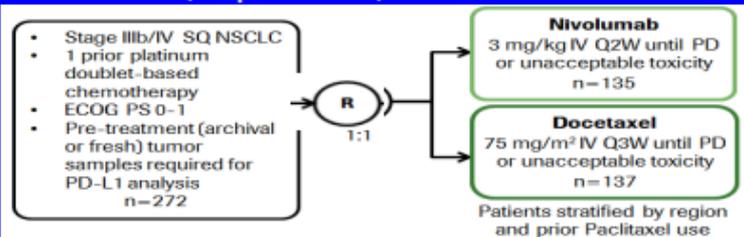
Summary

- At 2 years, OS with 1L NIVO + IPI + 2 cycles chemo was durable vs chemo (38% vs 26%) in patients with advanced NSCLC
 - PFS and DOR benefits were also maintained with longer follow-up
- Benefit with 1L NIVO + IPI + chemo vs chemo was observed across key subgroups, including by PD-L1 expression level, histology, and patients with CNS metastases
- No new safety signals were observed with longer follow-up; onset of most grade 3-4 TRAEs in the NIVO + IPI + chemo arm was during the 2 cycles of chemo treatment
- In a post hoc analysis, discontinuation of NIVO + IPI + chemo due to TRAEs did not have a negative impact on the long-term benefits seen in all randomized patients
 - 56% of the responders who had a TRAE leading to discontinuation maintained their responses for ≥ 1 year after treatment discontinuation^a
- These updated results continue to support NIVO + IPI + 2 cycles of chemo as an efficacious 1L treatment option for patients with advanced NSCLC

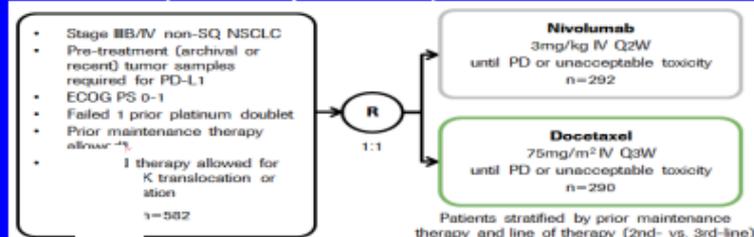
Immunoterapia di 2^a linea nel NSCLC

Immunoterapia di 2^a linea nel NSCLC

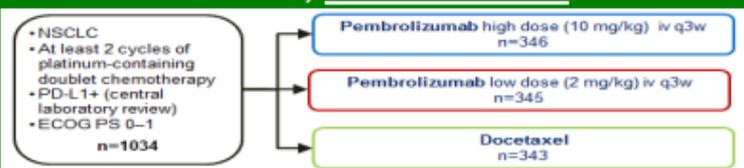
Nivolumab – CheckMate 017 (PIII)¹ 2nd Line, squamous, PD-L1 All-Comer



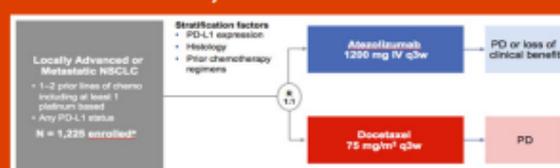
Nivolumab – CheckMate 057 (PIII)² 2nd Line, non-squamous, PD-L1 All-Comer



Pembrolizumab - Keynote 010 (PII/III)³ 2nd+ Line, PD-L1 TPS ≥1%

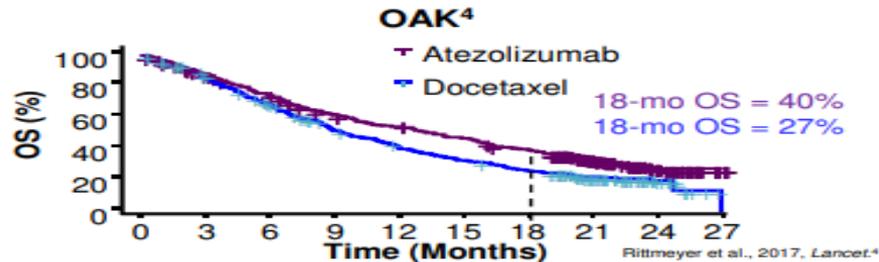
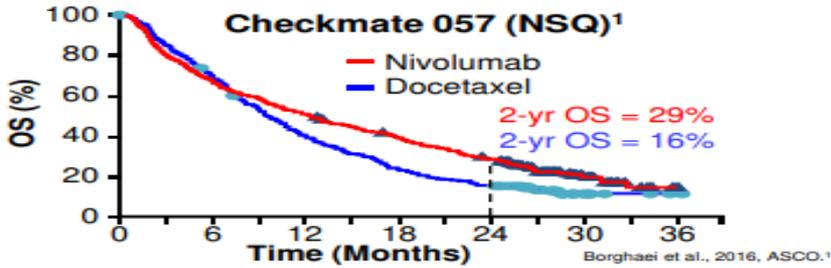
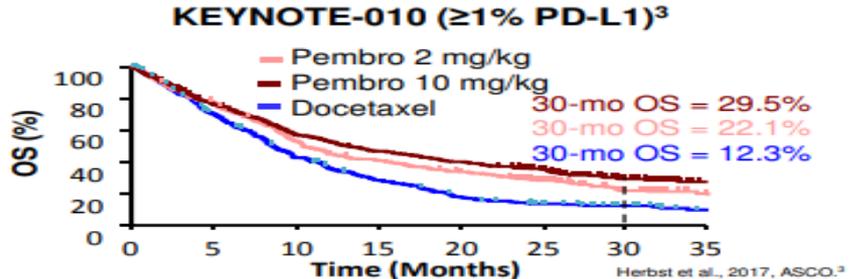
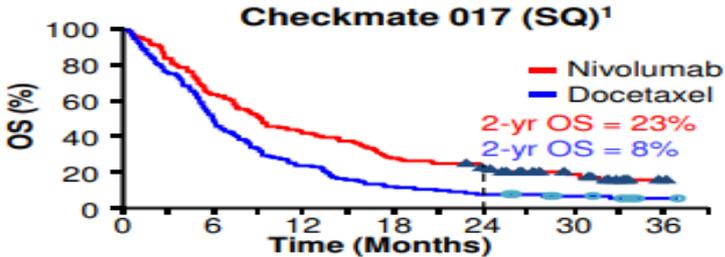


Atezolizumab – OAK (PIII)⁴ 2nd+ Line, PD-L1 All-Comer



Immunoterapia di 2^a linea nel NSCLC

CONSISTENT BENEFIT IN OS



NOVITÀ IN IMMUNOTERAPIA: ONCOLOGO E PATOLOGO DIALOGANO

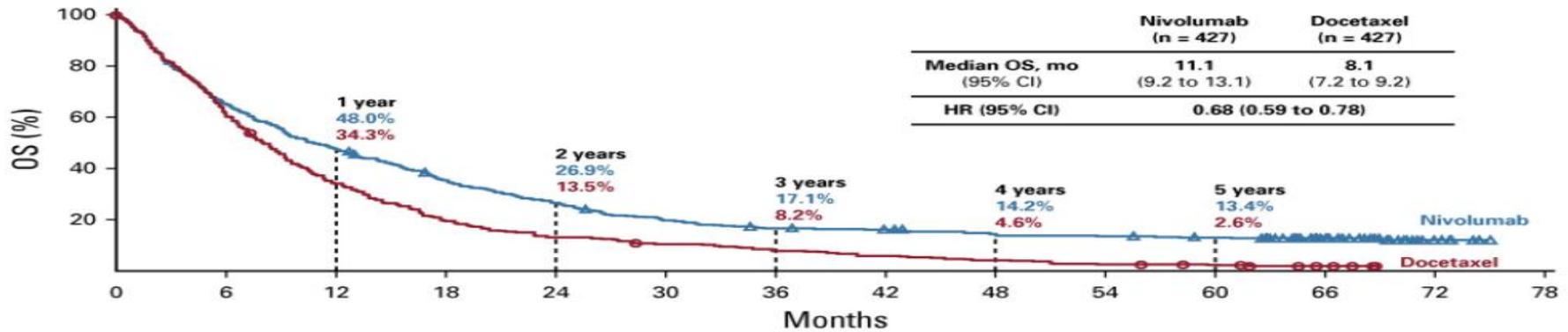
ORIGINAL REPORTS | Thoracic Oncology

Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer

[Check for updates](#)

Hossein Borghaei ¹, DO, MS¹; Scott Gettinger ², MD²; Everett E. Yokes ³, MD³; Laura Q. M. Chow ⁴, MD, FRCPC⁴; Marco Angelo Burgio, MD⁵; Javier de Castro Carpeno ⁶, MD, PhD⁶; ... [Show More](#)

In the pooled CheckMate 017/057 population, OS remained longer with nivolumab versus docetaxel (HR: 0.68; 95% CI, 0.59 to 0.78). Pooled 5-year OS rates were 13.4% (95% CI, 10.4 to 16.9) with nivolumab versus 2.6% (95% CI, 1.4 to 4.5) with docetaxel



No. of patients at risk

Nivolumab	427	280	205	150	113	84	70	64	55	54	50	30	6	0
Docetaxel	427	264	145	84	57	45	34	26	19	12	9	4	0	0