Dr. Peters:
Salve e benvenuti a questa attività formativa. Sono la Dott.ssa Solange Peters, e dirigo il Dipartimento di Oncologia a Losanna, in Svizzera. Oggi parlerò delle strategie emergenti nel carcinoma polmonare squamoso non a piccole cellule avanzato e resistente all'immunoterapia. Cominciamo.

Insieme ai colleghi abbiamo avuto l'opportunità di pubblicare questo quadro integrato che descrive la biologia specifica del carcinoma squamocellulare. Innanzitutto, le alterazioni somatiche del DNA. Purtroppo, a differenza del carcinoma non squamoso, nel carcinoma squamoso non è possibile identificare alterazioni molecolari trattabili. Tuttavia, il profilo delle mutazioni esoniche comprende numerosi geni oncosoppressori, come p53, PTEN, PIK3CA e KEAP1, portando di fatto a una biologia tumorale aggressiva. Siamo inoltre in grado di descrivere un certo numero di segmenti con alterazioni del numero di copie, nonché variazioni strutturali molto tipiche del carcinoma squamocellulare, ma, anche qui, non clinicamente azionabili.

È quindi possibile descrivere come le vie di segnalazione cellulare presentino aberrazioni, dalla risposta allo stress ossidativo ai segnali della differenziazione squamosa fino ai segnali infiammatori, tutti elementi che concorrono a determinare un fenotipo maligno in queste cellule tumorali.

Purtroppo, anche nel carcinoma squamocellulare, il microambiente immunitario tumorale va considerato "freddo", nonostante l'elevato carico di alterazioni del numero di copie e una composizione di cellule immunitarie, fortemente immunosoppressiva, con Treg e un rapporto Th1/Th2 a favore di Th2, oltre al profilo di espressione dei checkpoint immunitari, come PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3 e TIGIT. Tutto questo contribuisce a caratterizzare questo microambiente.

Ciò è ben evidenziato anche dall'analisi proteogenomica del microambiente immunitario tumorale, con, ad esempio, la via di segnalazione canonica WNT, che qui è fortemente espressa e promuove non solo la proliferazione tumorale, ma descrive anche un'evasione immunitaria.

Da ultimo, tutte queste considerazioni ci spingono a individuare i possibili ambiti in cui sviluppare nuove strategie terapeutiche. Quindi, naturalmente, ci stiamo orientando sempre più verso potenziali terapie cellulari e vaccini antitumorali, dato l'elevatissimo numero di mutazioni, puntando ai checkpoint che non abbiamo ancora sfruttato a sufficienza, e forse anche qualche biomarcatore di superficie cellulare.

E oggi ci concentreremo in particolare sui checkpoint immunitari che potrebbero essere potenziali bersagli con un nuovo meccanismo di strategie immunitarie.

Quando ho iniziato a occuparmi di oncologia, eravamo soliti descrivere il carcinoma squamocellulare come associato a una prognosi nettamente peggiore rispetto alla forma non squamosa. Da allora, siamo passati all'immunoterapia. Oggi, la maggior parte dei pazienti riceve un trattamento immunoterapico,3ee e sebbene la prognosi resti migliore nella forma non squamosa rispetto a quella squamosa, la differenza si è lievemente attenuata. Le banche dati Flatiron mostrano una OS mediana di 24 mesi per la non squamosa e di 22 mesi per la squamosa. Quindi, pur restando distinti, la differenza tra i due sottotipi è minore rispetto a prima dell'immunoterapia. La PFS mediana è di 7,5 mesi contro 6,7 mesi e osservando la sopravvivenza a 1 e a 2 anni, c'è una differenza. Ritengo tuttavia che la sequenza dei trattamenti, ma soprattutto l'introduzione dell'immunoterapia, abbiano in parte attenuato la differenza storicamente osservata. Occorre tuttavia sottolineare un bisogno clinico insoddisfatto: dobbiamo migliorare queste curve di sopravvivenza globale in entrambi i sottotipi tumorali.

Riguardo alle strategie principali, e senza voler passare in rassegna le linee guida ESMO, di solito, classifichiamo i pazienti in base all'espressione di PD-L1. Indipendentemente dall'espressione di PD-L1, è sempre possibile ricorrere all'immunoterapia e alla chemioterapia. Con un'elevata espressione di PD-L1, è possibile evitare la chemioterapia e limitarsi alla sola immunoterapia. Nei pazienti PD-L1-negativi, persiste un importante bisogno clinico insoddisfatto, poiché la chemio associata alla terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 non funziona bene. Nei pazienti PD-L1-negativi, ci piacerebbe aggiungere un doppio blocco dei checkpoint immunitari con un anti-CTLA-4 e credo che la maggior parte dei colleghi nel settore concordi ormai che questo bisogno clinico insoddisfatto venga in parte affrontato aggiungendo un anti-CTLA-4, con il conseguente carico di tossicità. Ma questo è ciò che di solito troviamo nelle linee guida. Cosa possiamo quindi fare per migliorare le curve di sopravvivenza?

Ci abbiamo quindi provato e ne parla anche un'ottima review su *Nature* Reviews scritta con i colleghi con Martin Reck come primo autore, che mostra il solido razionale a supporto degli studi di fase I, II e III, ma, purtroppo, anche la lunga lista di studi di fase III con esito negativo. E qui possiamo vedere che tutti questi studi hanno riportato *hazard ratio* non significativi per la sopravvivenza. E agiscono su molte vie: quella antiangiogenica, quella dei TAM, e anche alcuni ADC, nel tentativo di completare le opzioni in caso di resistenza a chemioterapia e immunoterapia. Più recentemente, un inibitore di ATR, ceralasertib più durvalumab, contro il solito docetaxel. Nessuno di questi studi ha raggiunto la significatività statistica. Significa quindi che sfidare il docetaxel in seconda linea in un contesto in cui si deve già affrontare la resistenza a chemio e immunoterapia porta a questo, giusto? Qualunque cosa si faccia, TAM TKI, combinazioni di IO con antiangiogenici, non si riesce a migliorare in modo significativo e rilevante né la PFS né la sopravvivenza globale rispetto al docetaxel.

Ci servono quindi idee migliori, giusto? L'elenco degli insuccessi è lungo e in pratica questo è ciò che resta. Quindi, nell'adenocarcinoma, a sinistra, ma oggi vorrei che ci concentrassimo sul carcinoma squamocellulare. Ecco le opzioni che restano: docetaxel, con o senza ramucirumab, più alcuni altri schemi di chemioterapia. Quello che vorrei sottolineare è proprio il bisogno clinico insoddisfatto, perché quando mostro questa slide ai miei colleghi oncologi, nulla di questo elenco suscita davvero entusiasmo. Dobbiamo quindi trovare nuove strade.

Qui volevamo anche provare a chiarire il razionale di alcune scelte che talvolta adottiamo, e io sono la prima ad averci provato, quando la chemio-IO di prima linea fallisce e passiamo alla seconda linea, ha senso proseguire l'immunoterapia? Esistono evidenze a favore di un inibitore di PD-L1 o PD-1 dopo il fallimento di questo trattamento? Purtroppo, la risposta è no. Negli studi prospettici di *rechallenge*, il tasso di risposta è inferiore al 10%. Quando si passa da un inibitore di PD-L1 a uno di PD-1, o viceversa, si osserva una progressione già alla prima TC di rivalutazione. E se si guarda alle meta-analisi, non emerge un tasso di risposta né un beneficio rilevante. Intendo l'uso di IO dopo IO; più precisamente, l'uso di PD-1/PD-L1 dopo il fallimento di PD-1/PD-L1. In sostanza, disponiamo di ben poche opzioni terapeutiche valide.

In tutti questi studi cerchiamo sempre di capire cosa significhi essere resistenti all'IO. Qui è possibile distinguere, secondo la classificazione della *Society for Immunotherapy*, tra resistenza primaria e resistenza acquisita.

Quella che definiamo resistenza primaria è la refrattarietà all'immunoterapia. In questi casi, il paziente non ha mai mostrato una risposta all'IO e, se c'è stata una stabilizzazione della malattia, questa è durata meno di tre mesi. In questo ambito, dove a oggi abbiamo condotto numerosi studi preclinici, su centinaia di pazienti, circa 200, siamo riusciti a dimostrare la preesistenza di esclusione immunitaria o di

immunosoppressione in questo sottogruppo di pazienti, e persino a descriverne i meccanismi sottesi.

Al contrario, la resistenza acquisita significa che si è ottenuto un beneficio, una risposta o una stabilizzazione della malattia per oltre tre mesi. In questi casi, potrebbe essere presente un meccanismo di esaurimento o disfunzione dei linfociti T su cui è possibile intervenire per riattivare il sistema immunitario. Forse questi due scenari offrono potenzialità diverse di riattivazione del sistema immunitario.

È quindi fondamentale, in ogni studio, tenere ben presente quale sia la popolazione trattata, soprattutto per l'immunoterapia, dove la resistenza acquisita potrebbe avere un beneficio maggiore rispetto alla refrattarietà.

In sintesi, in termini di meccanismi biologici, restano tre categorie che vorrei illustrarvi. Innanzitutto, continuiamo a cercare di potenziare l'immunogenicità. Per farlo, è necessario poter attivare una qualche forma di risposta immunitaria. Si può però potenziare l'immunogenicità, ad esempio con i vaccini, che sono tornati fortemente di moda, o con i coniugati anticorpo-farmaco, magari non nelle linee avanzate, ma in quelle precoci o ancora con la radioterapia o alcune terapie mirate.

Si può anche provare a rinvigorire la funzione dei linfociti T, un approccio potenzialmente efficace anche nei tumori immuno-refrattari. E qui torniamo ai checkpoint immunitari. Si può anche pensare di ingegnerizzare cellule CAR-T o TIL oppure di intervenire sui segnali co-stimolatori.

Naturalmente, la sfida più difficile è colpire il microambiente tumorale immunosoppressivo. Qui parliamo dei recettori TAM, ma vi ho già mostrato quanto deludenti siano stati sitravatinib e cabozantinib. Altra possibilità è la via dell'adenosina, ma a oggi non disponiamo di concrete evidenze di efficacia, sebbene il razionale sia plausibile. Gli antiangiogenici hanno un'efficacia limitata. Oggi vorrei

parlarvi di gotistobart, un farmaco che agisce su un checkpoint immunitario e sulla componente Treg. Si tratta di uno dei primi esempi di un approccio terapeutico, focalizzato sul microambiente tumorale, che si sta dimostrando efficace. Quindi esiste sempre un filone di sviluppo volto a colpire il microambiente immunosoppressivo.

Il targeting delle Treg non è un'idea superata. È già stata esplorata attraverso numerose strategie. Sappiamo che le Treg sono modulate da tutti questi checkpoint immunitari, e qui si può vedere che molti di questi approcci hanno fallito. L'anti-GITR, per esempio. Anche l'anti-TIGIT modula le Treg, a livello sistemico e nel microambiente tumorale. Il TNFR2. Tutti questi approcci mirano potenzialmente a modulare la quantità e la qualità delle Treg nel microambiente tumorale. Oggi, però, vorrei concentrarmi su una strategia specifica: usare il CTLA-4 espresso sulla superficie delle Treg, quindi un anti-CTLA-4, per cercare di modularne la presenza.

Per completare il quadro dei potenziali modulatori delle Treg, vorrei dedicare due slide a un altro bersaglio tornato di attualità. Spero che si dimostrerà efficace. Si tratta di CCR8. CCR8 agisce sulle Treg, come abbiamo appena visto, ma ha la particolarità di essere espresso sulla superficie delle Treg, specificamente quando queste sono impegnate nel microambiente tumorale, nella soppressione dell'attacco immunitario contro le cellule tumorali. Si tratta quindi di qualcosa che limita o circoscrive l'attività soppressiva delle Treg nel microambiente tumorale. Esiste quindi un razionale preclinico per questo approccio: somministrando un anti-CCR8, è possibile depletare le Treg, attivare i linfociti CD8, e in uno o più studi di fase I sono state osservate alcune risposte specifiche, ma è presto per trarre conclusioni nel carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Oggi, uno di questi composti viene studiato in una coorte di espansione in combinazione con un anti-PD-1. Vedremo quindi se questa ampia classe di composti fornirà evidenze di efficacia, perché potrebbe essere proprio questo l'obiettivo

quando si mira alle Treg. Devo dirvi che esiste un elenco: recentemente ho visto slide su circa venti molecole e farmaci anti-CCR8 attualmente in sviluppo. Ma concentriamoci oggi sugli ambiti dove disponiamo di dati, perché al momento non abbiamo dati su CCR8 nel carcinoma polmonare.

Per CTLA-4 disponiamo di dati. Abbiamo tremelimumab e ipilimumab. Ne conosciamo la tossicità. Ricordiamo ciò che sottolineò Jim Allison quando ricevette il Premio Nobel: bloccare PD-1/PD-L1 non è la stessa cosa, perché qui ci si concentra sulla fase effettrice della risposta immunitaria, il che significa che è necessario che vi sia un riconoscimento immunitario, ma si rinvigoriscono i linfociti T reattivi al tumore che sono disfunzionali rendendoli nuovamente attivi. Quando si punta a CTLA-4, si interviene nella fase di priming. Si crea così un repertorio di linfociti T in grado di riconoscere le cellule tumorali, espandendo e diversificando il repertorio dei linfociti T. È persino possibile ampliarlo, offrendo quindi potenziali opzioni anche nelle linee avanzate di trattamento. Naturalmente, alcuni dei meccanismi associati a CTLA-4 riguardano le Treg, perché bloccare CTLA-4 comporta anche la deplezione delle Treg a livello sistemico e nel microambiente tumorale.

La sfida a cui siamo chiamati è capire quanto sia possibile depletare le Treg a livello sistemico senza indurre troppi effetti collaterali e conosciamo gli effetti collaterali di ipilimumab e tremelimumab, che scoraggiano molti colleghi dall'utilizzarli. È possibile ridurre al minimo la deplezione sistemica delle Treg e concentrarla principalmente nel microambiente tumorale? Ed è proprio questo che vorrei condividere con voi oggi.

Abbiamo provato ad ampliare il repertorio nelle linee più avanzate usando CTLA-4, ma senza successo. Aggiungere un anti-CTLA-4 in caso di resistenza, pensando a questo ampliamento, richiede una finestra terapeutica. È necessario poter esporre il sistema immunitario a un blocco di CTLA-4 sufficiente a riattivare il repertorio dei linfociti T e la risposta immunitaria. Probabilmente, proprio a causa di questa

finestra terapeutica, o forse per i limiti della strategia stessa, oggi non disponiamo di dati su ipilimumab e sulle varie combinazioni anti-CTLA-4 dopo lo sviluppo di resistenza agli anti-PD-1/anti-PD-L1. Servono quindi nuove strategie, ed è qui che entra in gioco gotistobart.

Come dicevo, il principale ostacolo al targeting di CTLA-4 sono gli eventi avversi immuno-correlati. Si osservano tossicità gravi quando si aggiunge un CTLA-4 a PD-1/PD-L1. Tossicità che conosciamo fin dallo sviluppo di ipilimumab. Ricordate, agli esordi del trattamento del melanoma, utilizzavamo ipilimumab ad alte dosi: 10 mg/kg. Quindi sappiamo cosa questo comporta.

Ecco perché vorrei illustrarvi il meccanismo d'azione di un anti-CTLA-4, con l'obiettivo, ancora una volta, di depletare le Treg sfruttando la sensibilità al pH. Questo significa che l'anticorpo non agisce allo stesso modo in funzione del pH del microambiente, perché, come sapete, il tumore ha un pH completamente diverso rispetto a quello sistemico. E in questa figura potete vedere che ciò determina un riciclo di CTLA-4 diverso a livello sistemico rispetto a quello tumorale.

Il legame pH-dipendente nell'endosoma precoce è necessario per preservare il riciclo di CTLA-4 e consentire la completa deplezione delle Treg nel microambiente tumorale. A livello sistemico, invece, il riciclo endosomiale non avviene, e ciò significa che la deplezione delle Treg a livello sistemico è meno marcata. In questo modo, almeno in termini di finestra terapeutica, è possibile ampliarla e somministrare dosi maggiori di questo anti-CTLA-4, con meno tossicità a livello sistemico e maggiore a livello tumorale. Questo consente di aumentare la dose, senza che questo significhi assenza di tossicità, ma ottenendo una finestra terapeutica più favorevole, risparmiando il livello sistemico e concentrando l'attività sul tumore.

In termini prospettici, gotistobart potrebbe agire attraverso la deplezione selettiva delle Treg infiltranti il tumore all'interno del microambiente tumorale. Sappiamo che il carcinoma polmonare squamoso non a piccole cellule avanzato è aggressivo e presenta una relativa abbondanza di Treg. È quindi un buon bersaglio terapeutico. Uno studio clinico pivotale di fase III è in corso per valutare e confermare che questa strategia sia fattibile e attiva nel carcinoma squamocellulare.

Ci sono alcune tappe regolatorie che potete vedere qui, come la designazione di terapia innovativa da parte della NMPA cinese e le designazioni Fast Track e Orphan Drug della FDA statunitense quest'anno.

Qui vediamo di nuovo come gotistobart agisce. È un anti-CTLA-4 sensibile al pH che ottimizza la dissociazione intracellulare, preservando il riciclo di CTLA-4 e potenziando selettivamente la deplezione delle Treg nel microambiente tumorale. Riciclo e deplezione avvengono quindi principalmente nel microambiente tumorale.

È uno studio di fase I, che ha impiegato gotistobart in monoterapia. Ricordate la tabella. Ricordate quanto vi ho detto su come l'IO non funziona dopo l'IO. Questi sono quindi i dati di gotistobart dopo l'IO, con questo meccanismo pH-dipendente. Il tasso di risposta nelle linee avanzate è quindi del 22%. Qui, metà dei pazienti presentava un'istologia squamosa, un risultato quindi decisamente superiore a quanto vediamo di solito con docetaxel. Trovo molto impressionante il grafico a cascata, soprattutto se confrontato con il tasso di risposta irrisorio osservabile con ipilimumab o tremelimumab, o persino con un anti-PD-1 o anti-PD-L1 nelle stesse condizioni. Se si osserva il grafico spider, colpisce la durata di alcune di queste risposte, che è un dato davvero promettente, vero?

Per quanto riguarda il grafico swimmer, naturalmente i pazienti erano stati precedentemente esposti a diversi trattamenti, giusto? Inibitori di PD-L1, inibitori di CTLA-4, inibitori di TIGIT. Si osserva anche qualche caso con sitravatinib. Si può

quindi vedere che alcune risposte e una certa durata si osservano in parte a prescindere dai trattamenti precedenti e nei diversi contesti di esposizione terapeutica. Questa è la ragione che ci ha indotti a pensare: ok, proviamo a utilizzare gotistobart in monoterapia in seconda linea rispetto al docetaxel, per dimostrare, in uno studio controllato, di poter ottenere risultati migliori.

Questo è lo studio PRESERVE-003, dove i pazienti hanno ricevuto una terapia a base di platino, hanno ricevuto IO, venendo randomizzati in questo contesto a gotistobart o docetaxel. Lo studio si articola in due momenti. Il primo è una fase di ottimizzazione della dose, in cui gotistobart viene somministrato a due dosaggi diversi, ma già confrontato con il docetaxel, per ottenere un primo segnale, con randomizzazione 1:1:1 al docetaxel o a uno dei due dosaggi di gotistobart. Naturalmente, una volta completata questa prima parte, ed è lo stato attuale, si passa allo studio controllato di fase III vero e proprio con gotistobart a 6 mg/kg, con due dosi di carico, a confronto con docetaxel.

Vorrei quindi illustrarvi nel dettaglio i risultati della prima fase. In entrambe le fasi, la stratificazione ha considerato l'istologia, squamosa o non squamosa, la presenza o assenza di metastasi cerebrali, nello studio erano ammesse anche metastasi cerebrali asintomatiche, performance status e regione. L'endpoint primario è la sopravvivenza globale. Si valutano inoltre il tasso di risposta e la PFS. La valutazione sarà condotta in cieco, con revisione indipendente da parte di un gruppo di radiologi.

Mi concentrerò soprattutto sulla prima parte. Come si vede anche nell'articolo, concentrarsi su questo ulteriore sviluppo significa concentrarsi sul carcinoma squamocellulare, perché nella prima parte è emersa un'attività reale e incrementale, ancora confinata all'istologia squamosa.

Questo è il quadro attuale. Il sottogruppo non squamoso comprende 120 pazienti descritti altrove, ma oggi vorrei concentrarmi sul bisogno clinico insoddisfatto correlato al carcinoma squamocellulare. In questo gruppo, 87 pazienti sono stati trattati con la dose stabilita di 6 mg/kg con due dosi di carico, poi mantenuta nel tempo. Questo è il flusso dei pazienti. Per quanto riguarda i pazienti, presentano tutti istologia squamosa e la maggior parte è costituita da fumatori o ex fumatori. Quanto all'espressione di PD-L1, si osserva la distribuzione abituale, anche se per alcuni pazienti non è stata valutata. Ma siamo comunque in linee avanzate, quindi conta poco. Metastasi cerebrali si riscontrano nel 13% dei pazienti. Tutti avevano ricevuto platino e IO in precedenza, trattamenti che nell'80% dei casi sono stati somministrati in concomitanza. Naturalmente, alcuni pazienti avevano ricevuto prima l'IO e poi la chemio, quando PD-L1 era elevato.

Questa è la prima slide davvero interessante, dove il tasso di risposta nel carcinoma squamocellulare dopo chemio e IO è del 20%, rispetto al consueto 4%-5% osservato con docetaxel. La serie a oggi descrive un tasso di risposta tra il 5% e il 10%. Quindi più o meno nei valori abituali dei tassi di risposta a docetaxel. Un tasso di risposta del 20% per gotistobart è molto promettente.

Ciò che trovo più interessante è la durata dei benefici con questa strategia. La durata mediana della risposta è risultata pari a 11 mesi. La differenza è molto evidente nel grafico spider rispetto ai 3,8 mesi osservati con docetaxel.

Ancora più interessante è il tasso di PFS a 12 mesi: 25% con gotistobart, contro il consueto 0% a un anno con docetaxel. Se si considera la PFS mediana, a causa dell'incrocio delle curve, è lì che il dato è probabilmente meno evidente. Tuttavia, nel prosieguo del follow-up, si osserva un plateau nel braccio con gotistobart. L'*hazard ratio* era pari a 0,69. Non dimentichiamo che la PFS era un endpoint secondario.

L’endpoint primario è la sopravvivenza globale. Qui la sopravvivenza globale mediana è stata di 18,5 mesi, rispetto ai 10 mesi con docetaxel, con un *hazard ratio* di 0,56 e un valore *P* statisticamente significativo.

È importante sottolineare che il follow-up mediano supera ormai i due anni, il che rende questi dati piuttosto stabili nel tempo e tali da ritenere improbabili ulteriori variazioni significative.

Un aspetto importante è la tossicità. Naturalmente, a causa della finestra terapeutica e dell’aumento dell’inibizione di CTLA-4 che vogliamo ottenere nel microambiente tumorale, si osservano ancora tossicità di grado 3 o superiore sia con docetaxel sia con gotistobart. Tra l’altro, è interessante che nei due bracci le proporzioni siano sostanzialmente sovrapponibili e hanno portato a interruzioni correlate al trattamento nel 13% circa dei casi con gotistobart e nel 5% con docetaxel. È comunque necessario prestare attenzione e gestire le tossicità. Sette pazienti, pari al 15%, hanno ricevuto gotistobart per più di 12 mesi.

Se si guarda alla tossicità, quella di docetaxel è correlata alla chemioterapia, mentre gotistobart è immuno-correlato, con manifestazioni note come: tossicità GI, aumento di AST e ALT, oltre ad astenia e rash cutaneo, tipici dell’inibizione di CTLA-4. Teniamo presente che si tratta soprattutto di tossicità di basso grado. Alcune tossicità specifiche, ben note, possono tuttavia essere di grado 3 o superiore, qui in blu scuro, con colite e alterazioni dei test epatici che predominano. Insomma, è un profilo che ben conosciamo, ma con un’efficacia incrementale rispetto a quella già nota.

Gli eventi avversi immuno-correlati osservati in almeno tre pazienti trattati con gotistobart, come potete vedere in questa slide, sono diarrea, colite e aumento delle transaminasi. Un attento monitoraggio è quindi essenziale, in particolare per la colite e, naturalmente, per le patologie polmonari. In questa popolazione di

pazienti sono state osservate patologie polmonari immuno-mediate nel 6,7% dei casi sotto forma di pneumonite o ILD, ma solo raramente di grado 3. Questo aspetto va naturalmente tenuto in considerazione durante il follow-up dei pazienti.

Dopo un follow-up mediano di 25 mesi, la sopravvivenza globale mediana è stata di 18,5 mesi con gotistobart, rispetto ai 10 mesi con docetaxel, con un *hazard ratio* significativo pari a 0,56. Le risposte sono state più durature con gotistobart, con una notevole durata mediana della risposta pari a 11 mesi, contro 3,8 mesi. Il tasso PFS a 12 mesi è stato del 25% con gotistobart, contro lo 0% con docetaxel. Il profilo di sicurezza di gotistobart è coerente con l'inibizione di CTLA-4 e con la deplezione sistemica delle Treg, ma è probabilmente associato a una deplezione delle Treg molto più efficace nel microambiente tumorale, contribuendo così a questi risultati di efficacia. I dati indicano che è proprio questo particolare meccanismo d'azione a consentire ai pazienti di tollerare dosi elevate e a permettere di ottenere un'efficacia terapeutica.

L'obiettivo di arruolamento per la seconda parte pivotale dello studio è stato raggiunto e ora attendiamo con interesse di vedere come questi dati matureranno e se potranno confermare l'efficacia di gotistobart a livello globale.

Dal mio punto di vista, avendo lavorato a molti di questi studi, ritengo importante sottolineare quanti fallimenti abbiamo dovuto affrontare nonostante solidi razionali scientifici, con conseguenze per i pazienti e per la comunità oncologica. Ottenere oggi risultati come questi, con una sopravvivenza quasi raddoppiata in un contesto caratterizzato da un bisogno clinico ancora insoddisfatto, come il carcinoma squamocellulare, è quindi davvero straordinario. Attendo quindi con interesse di vedere quali indicazioni la fase III controllata dello studio PRESERVE-003 ci fornirà sugli ulteriori sviluppi di gotistobart. Con risultati del genere, la comunità oncologica lo adotterebbe senza esitazioni. Sappiamo bene come gestire la tossicità degli anti-CTLA-4, grazie all'esperienza nel melanoma e grazie anche ai dati disponibili per il

carcinoma polmonare non a piccole cellule. Se questi risultati saranno confermati, saremmo ben lieti di utilizzarlo.

Si conclude qui la sessione odierna. Grazie mille per l’ascolto, la partecipazione, e la cortese attenzione a questa presentazione.