



VII CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI OSTEONCOLOGIA
20-21 OTTOBRE 2022 ROMA

VII SESSIONE –

**I nuovi farmaci osteo-oncologici
nelle neoplasie big killers**

**Acido zoledronico versus denosumab
nella malattia metastatica ossea del
carcinoma polmonare nell'era
dell'immunoterapia
(oste-immunooncologia)**

Alessandro Del Conte

Centro di Riferimento Oncologico (CRO)
Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati
Pordenone - Aviano

Disclosures

- **Advisory Boards / Honoraria / Speakers' fee / Consultant for:**
 - MSD
 - Astra-Zeneca
 - BMS
 - Roche
 - Boehringer Ing.

Agenda

- Punti fermi
- SRE: Zolendronato vs Denosumab
- Sinergia BTT ed ICI su sopravvivenza?

Punti fermi

- 1) 30-66% dei NSCLC sviluppano metastasi ossee (BM) nel corso della malattia.
- 2) La presenza di BM è un fattore prognostico negativo indipendente
- 3) Le *bone target therapies* (BTT) (acido zoledronico e denosumab) riducono gli SRE

Nonostante l'efficacia su SRE sia associata

l'uso di BTT NON è ampiamente diffuso nei NSCLC BM+.

Le percentuali d'uso negli studi prospettici e retrospettivi varia dal 6 al 60%

Scarsa sopravvivenza ?

**Mancata convinzione
dell'utilità dei BTT da
parte degli oncologi
polmonari ?**

Paura degli AE ?

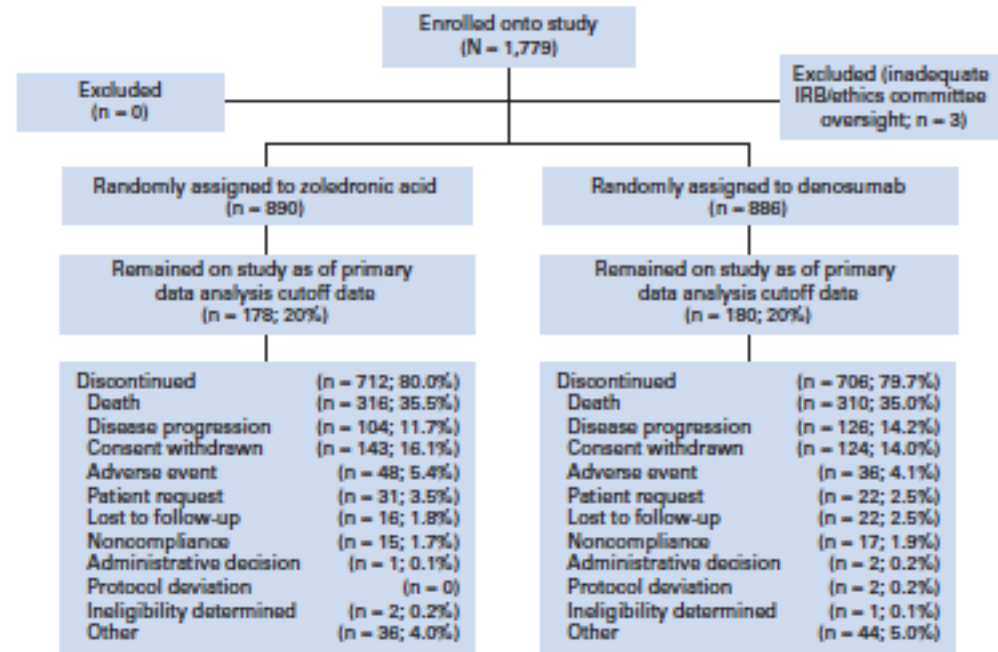
Punti fermi

- Terapia delle metastasi ossee NON è curativa.
- Goal attuali sono:
 - ✓ Massimizzare il controllo dei sintomi
 - ✓ Preservare le funzioni
 - ✓ Minimizzare gli SRE
 - ✓ Incrementare il controllo locale del tumore

Zolendronato vs Denosumab

in advanced cancer (excl. breast and prostate) BM+ and multiple myeloma

- Fase III randomizzato, doppio cieco
- Studio di NON-inferiorità
- Primary end point:
time to first on-study SRE

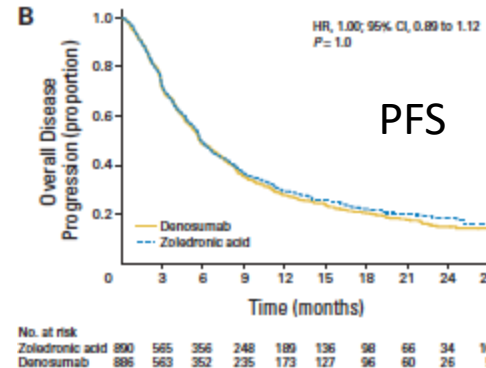
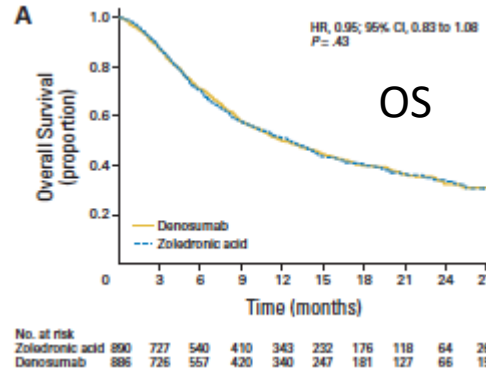
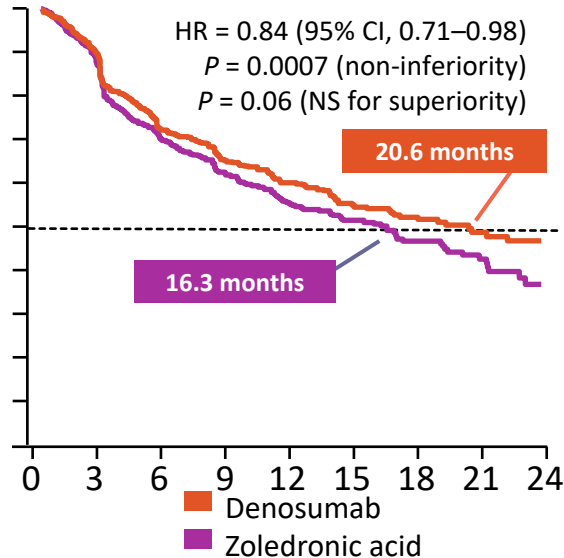


Zolendronato vs Denosumab

in advanced cancer (excl. breast and prostate) BM+ and multiple myeloma

Time to first on-study SRE

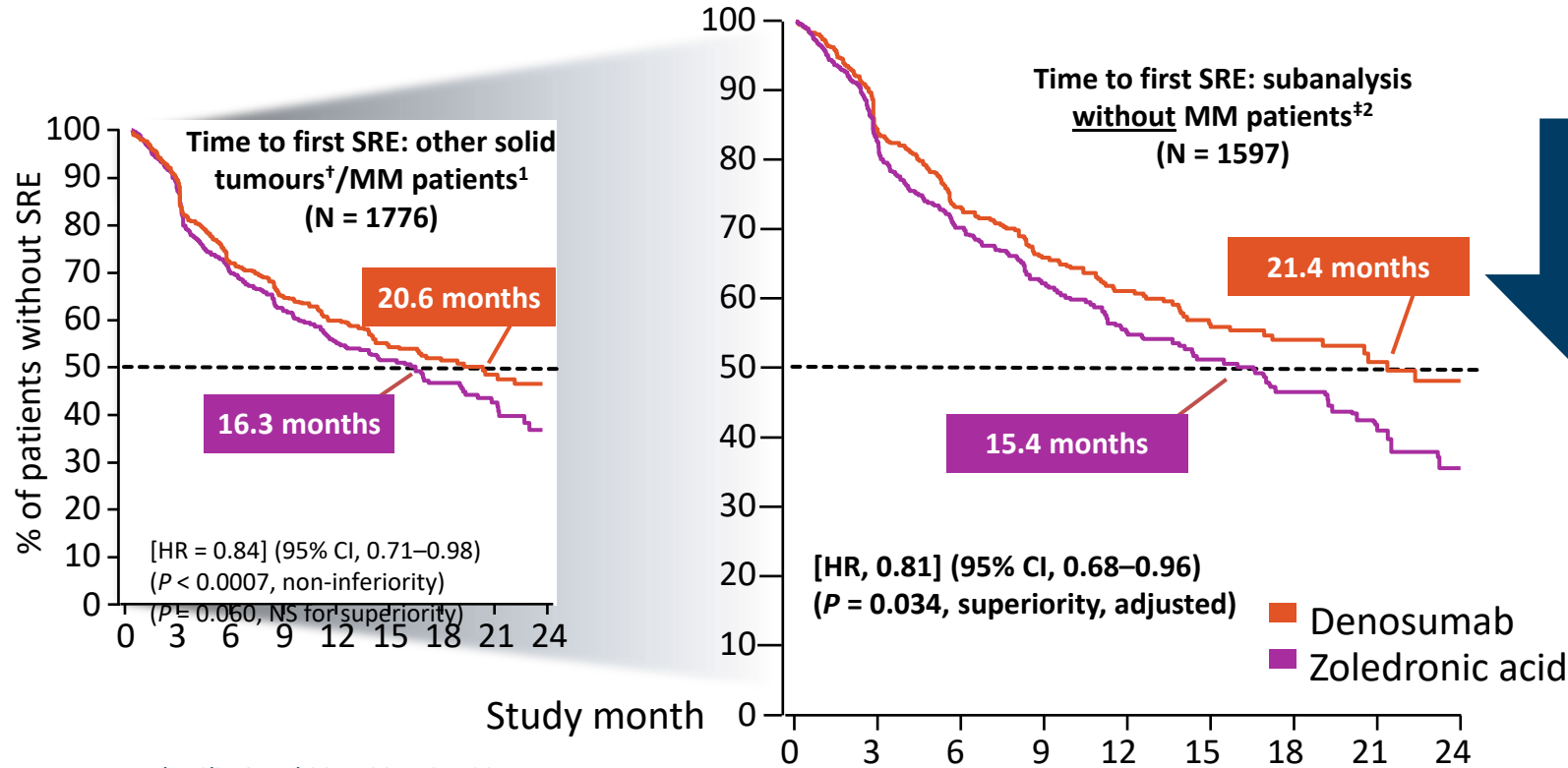
16% risk
reduction



Overall survival and
disease progression
were similar
between groups

Henry DH et al. 2011

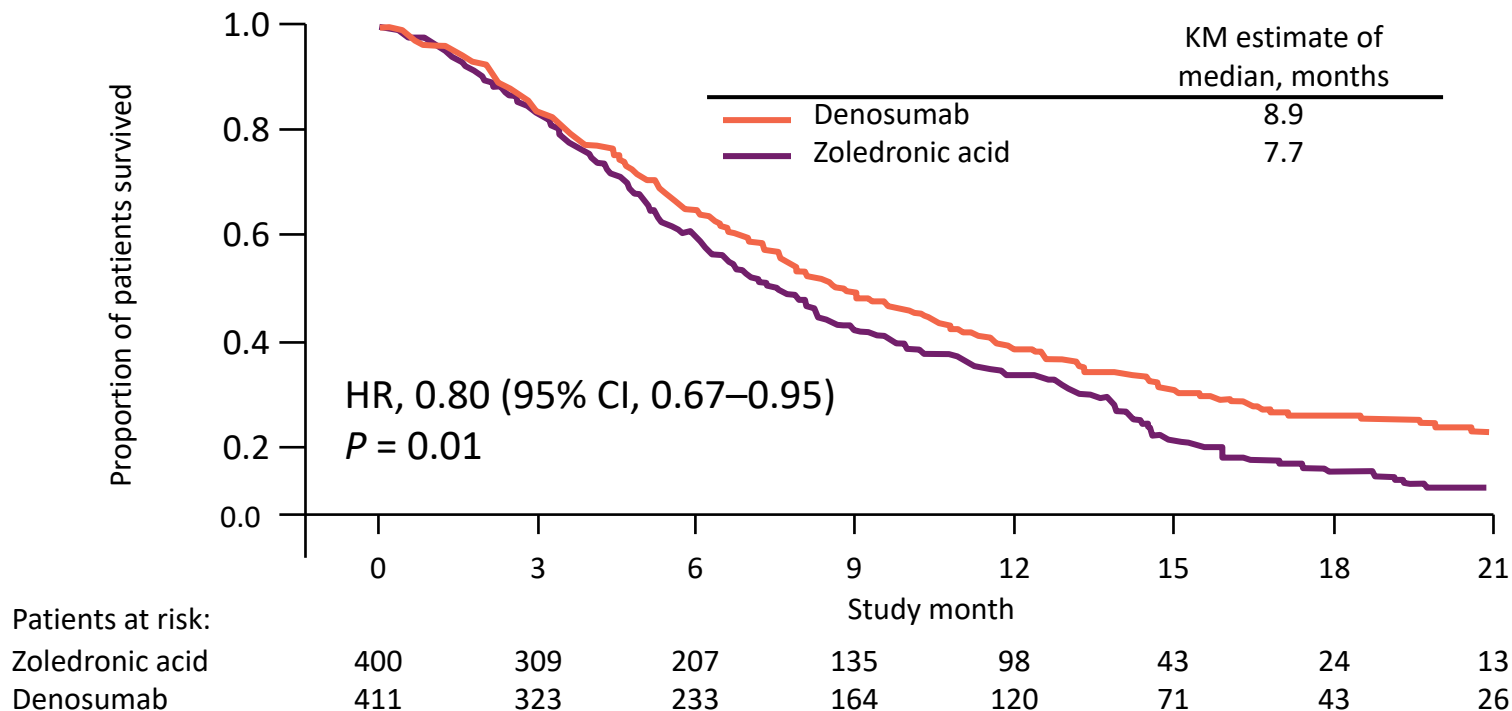
Time to first SRE: subanalysis without MM patients



1. Henry DH, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–32;

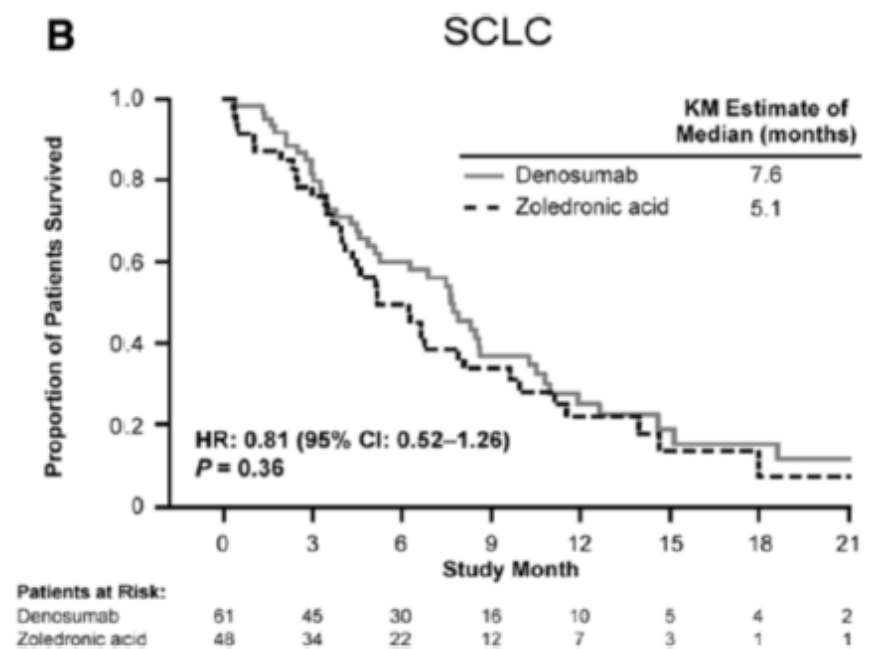
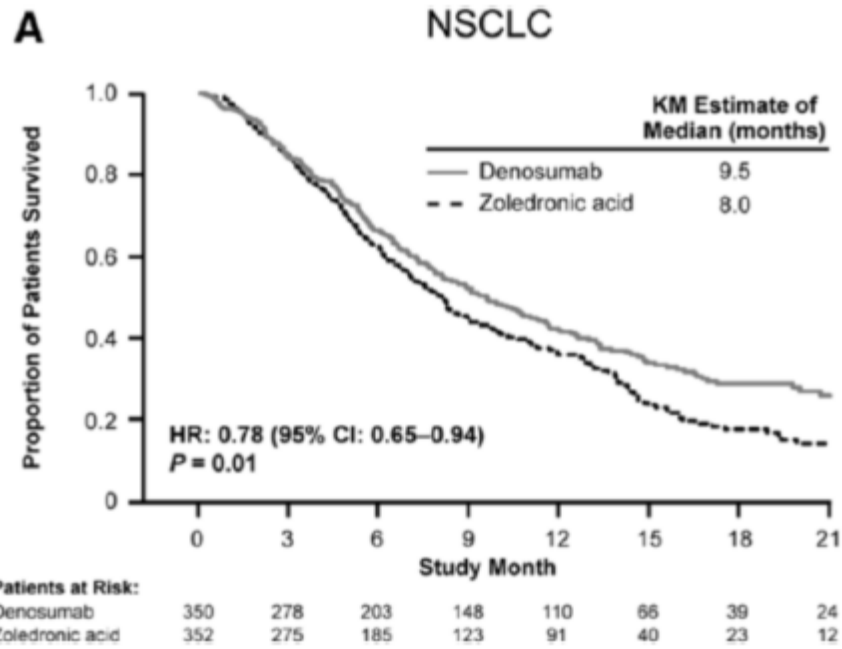
2. Henry DH, et al. *supp care* 2014

OS in Lung Cancer and Bone Metastases: subgroup analysis from randomized phase 3 study



Scagliotti GL et al. 2012

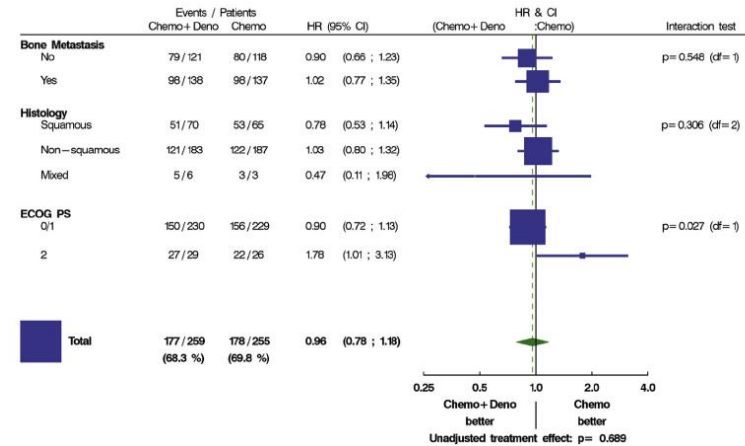
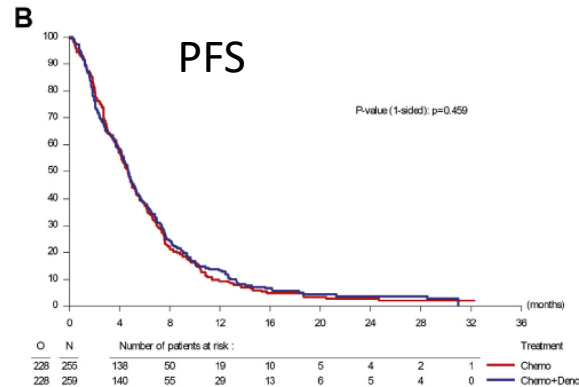
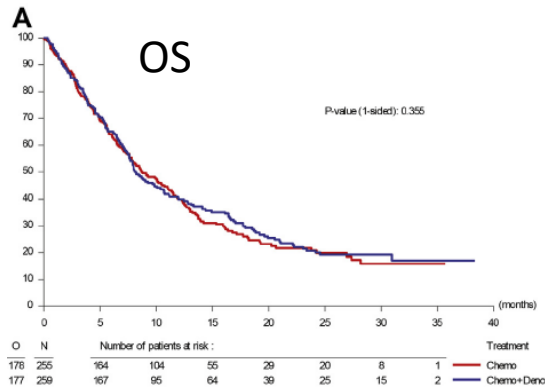
OS in Lung Cancer and Bone Metastases: subgroup analysis from randomized phase 3 study



SPLENDOR trial

fase III, open label randomizzato (1° L CT +/- Denosumab indep. da presenza BM)

- Arruolamento 12/2014 – 01/2018
- Randomizzati 514 paz. tot. (previsti 1000) per lento accrual e per **avvento dell'immunoterapia in 1° L**

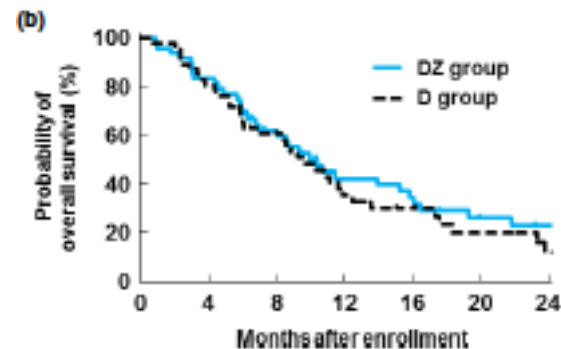
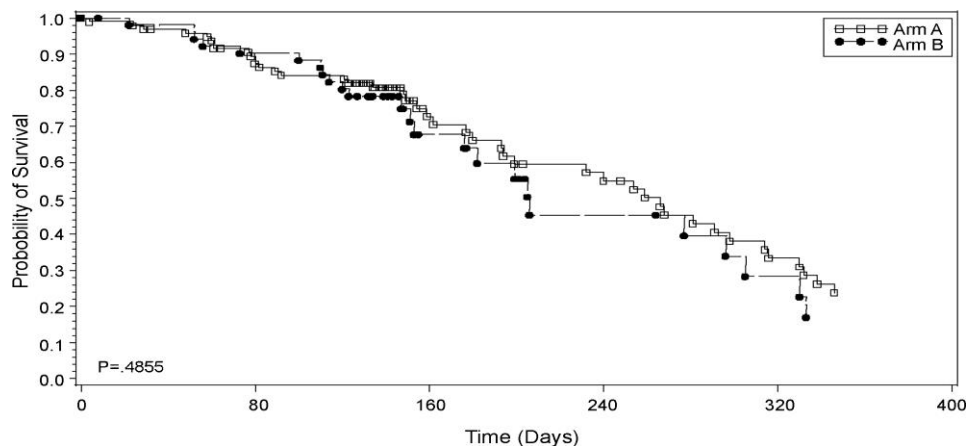


Peters S. et al. 2020

Zolendronato +/- CT in NSCLC

In 3 studi randomizzati ZA combinato con CT o ZA da solo come terapia di mantenimento ha fallito nel dimostrare un beneficio in sopravvivenza in paz NSCLC con o senza BM.

- ✓ Pandaya KJ (2010): Carbo/TXT +/- ZA indipendentemente da presenza o meno di BM
- ✓ Scagliotti GV (2012): ZA o placebo di mantenimento dopo 1°L
- ✓ Murakami H (2014): TXT +/- ZA in paz. NSCLC BM+



***Cambia
qualcosa nell'era dell'immunoterapia ?***

***Le “bone targeted therapies (BTT)” o
“bone modifying agents (BMA)”
possono interagire in modo positivo o meno con
l'immunoterapia o CT-IO ?***

Presupposti biologici

Il midollo osseo

svolge una funzione di regolatore del sistema immune e
del traffico delle cellule immuni

(T-reg, LT, LB, cellule dendritiche, NK, MDSC, cellule mesenchimali)¹

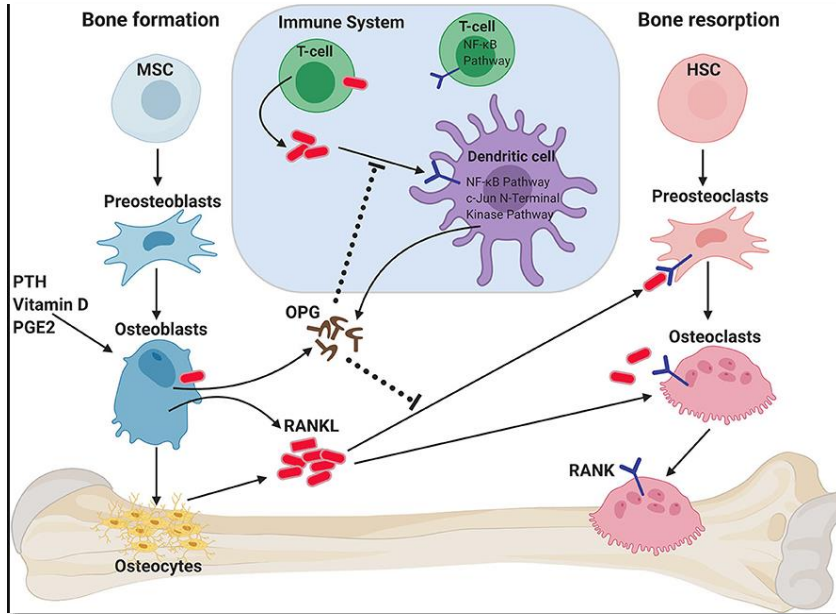
=

potenzialmente influenza la risposta all'immunoterapia:

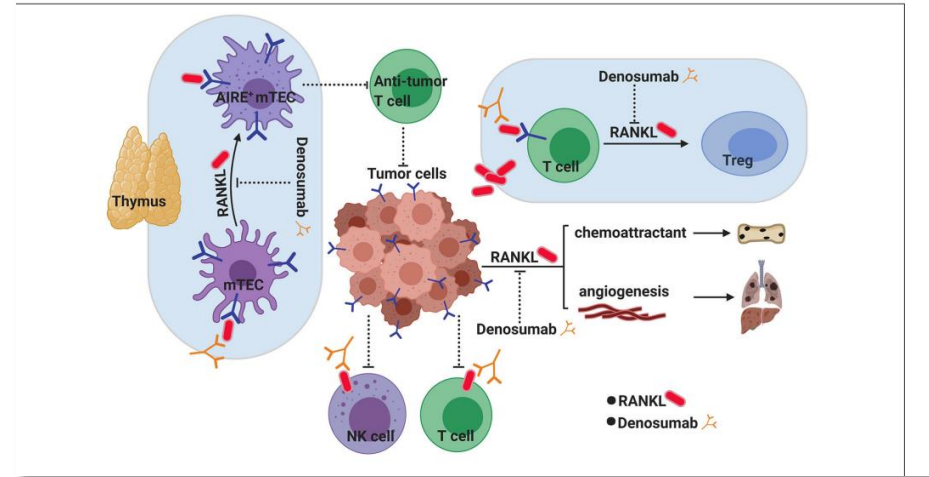
OSTEO-IMMUNONCOLOGIA (OIO)

1. Zhao E et al. 2012

Ruolo centrale di RANK/RANKL



OSSO

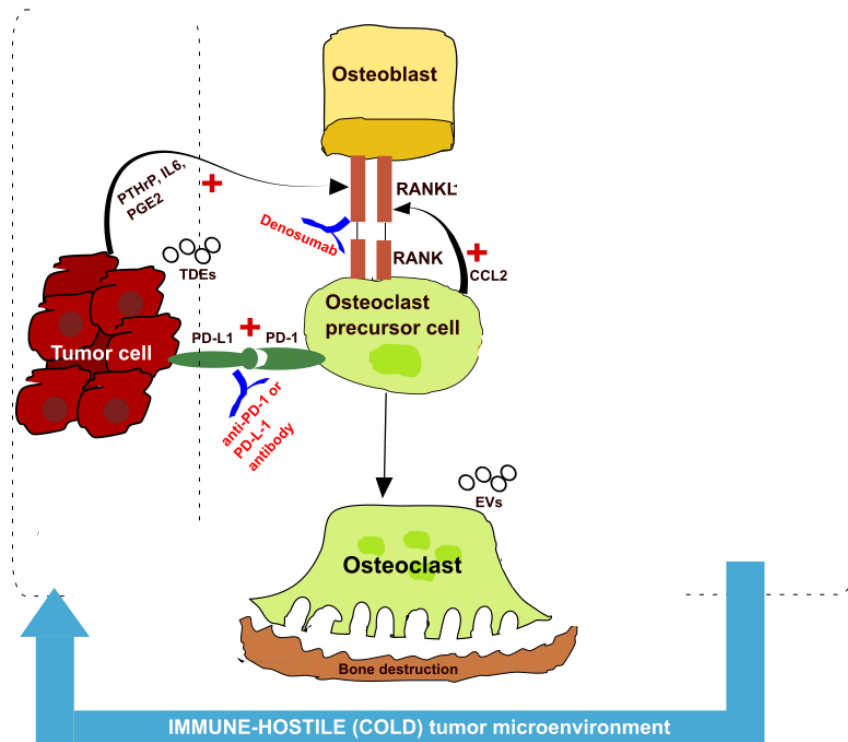


IMMUNITA'

Microambiente tumorale (TME) immunocompromesso

Nella nicchia pre-metastatica ossea c'è un **microambiente (TME) immunocompromesso** :

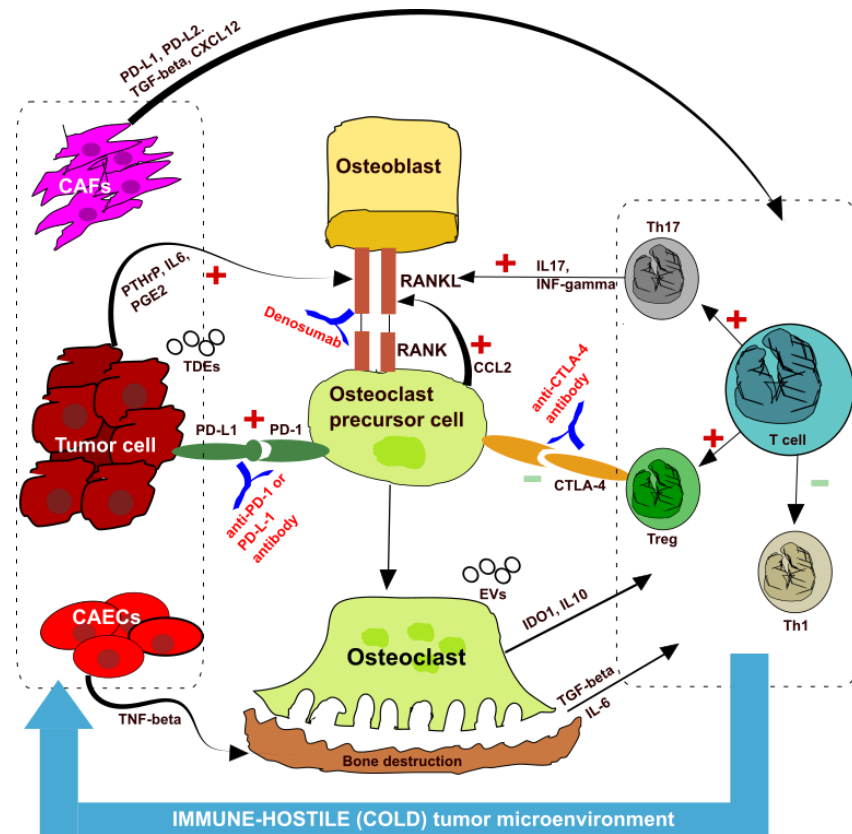
- ✓ poche cellule T e NK attive
- ✓ molti T-reg e cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSCs) che inibiscono i LT CD4+, CD8+ e NK.



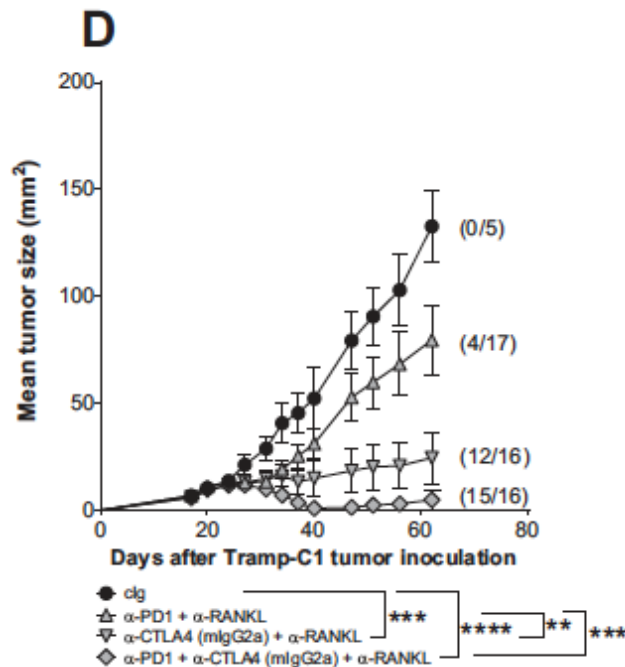
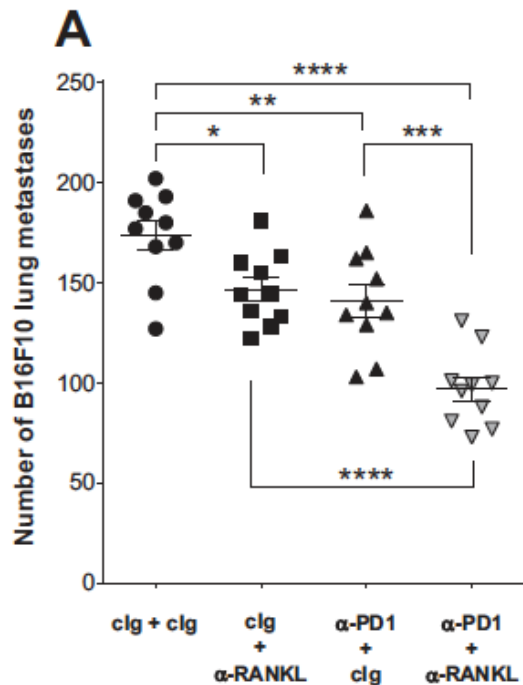
Microambiente tumorale (TME) immunocompromesso

Nella nicchia pre-metastatica ossea c'è un **microambiente (TME) immunocompromesso** :

- ✓ poche cellule T e NK attive
- ✓ molti T-reg e cellule soppressorie di derivazione mieloide (MDSCs) che inibiscono i LT CD4+, CD8+ e NK.



RANKL blockade improves efficacy of PD1-PD-L1 blockade or dual PD1-PD-L1 and CTLA4 blockade in mouse models of cancer



Aumenta n°
di LT CD4+ e
CD8+
infiltrati ->
INF γ e TNF
nel TME

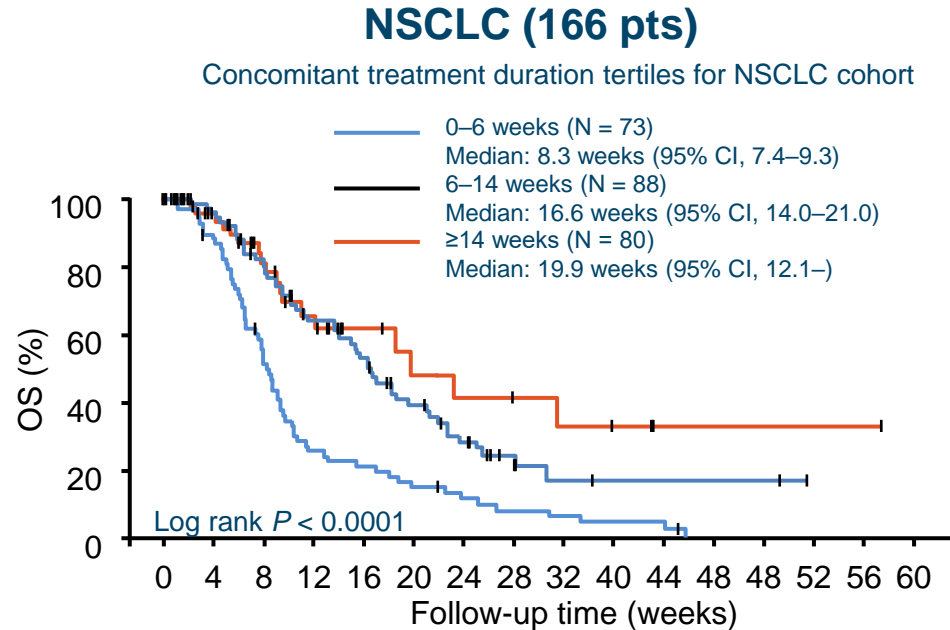
US retrospective study:

OS according to duration of concomitant treatment in NSCLC

Response rates and survival outcomes in advanced melanoma or NSCLC treated with denosumab and ICIs (ipilimumab, nivolumab or pembrolizumab)

OS significantly increased with longer duration of concomitant treatment in patients with NSCLC ($P < 0.0001$), but not in patients with melanoma

OS gain due to ICI effect or synergy with denosumab ?



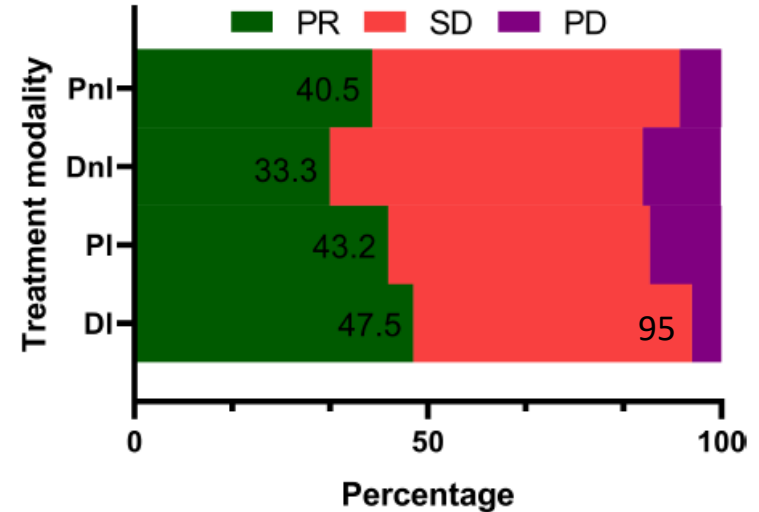
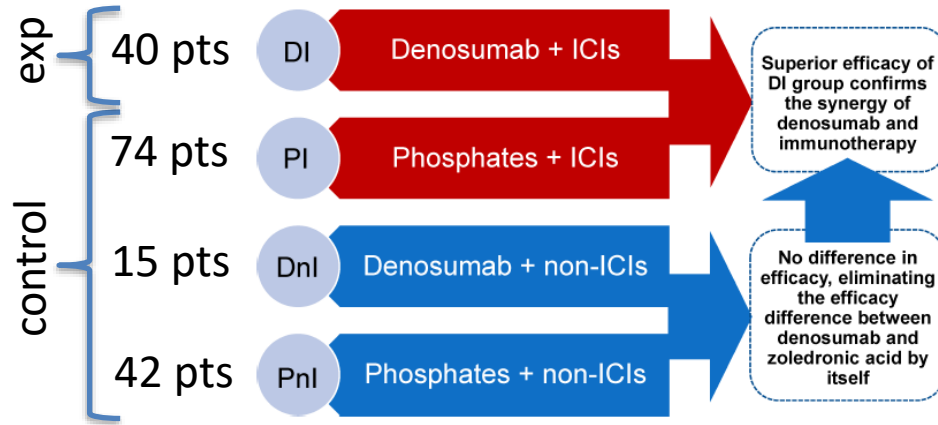
Liede A, et al. Oncoimmunology 2018;7:e1480301.

ICI + Denosumab in NSCLC BM+

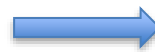
Studio retrospettivo cinese (2020-2021).

171 paz NSCLC BM+, trattati con BTT + CT da sola o associata ad ICI.

4 coorti:



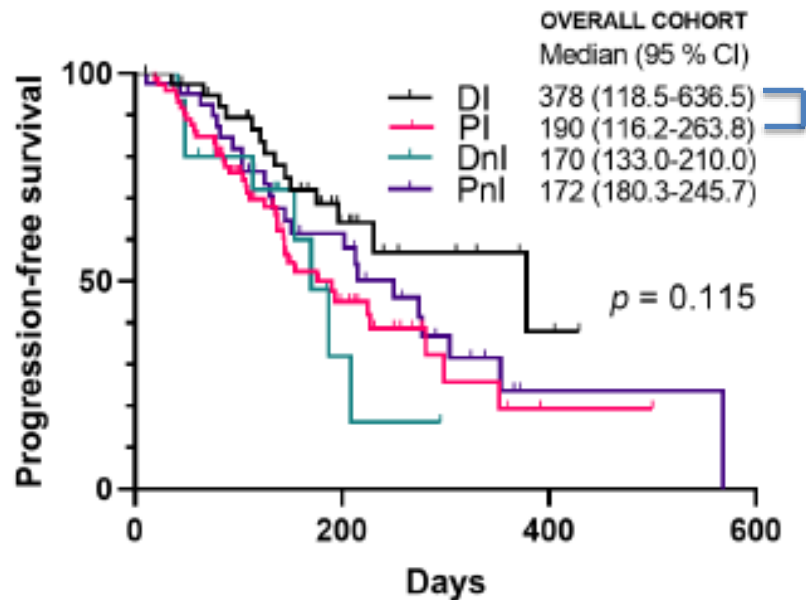
Non \neq significative in PFS tra DnI e PnI



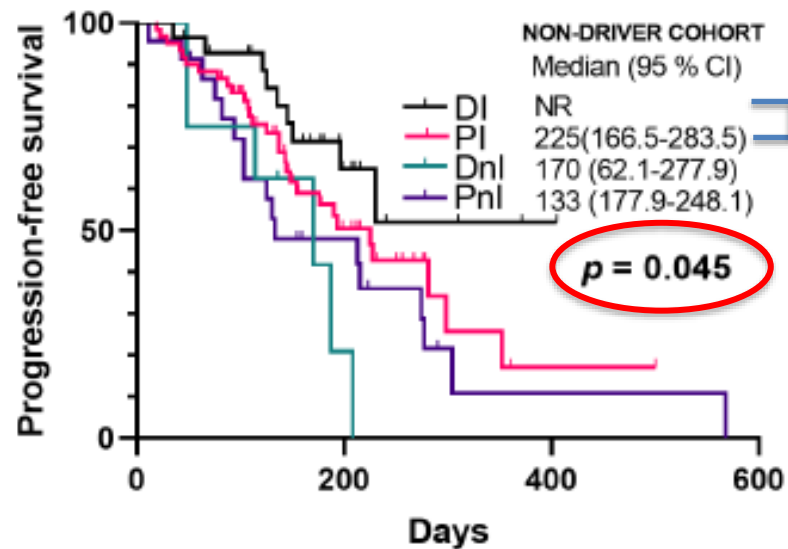
↑ efficacia dovuto a **sinergia** piuttosto che per l'abilità nel ridurre gli SRE tra D e ZA

ICI + Denosumab in NSCLC BM+

OVERALL COHORT

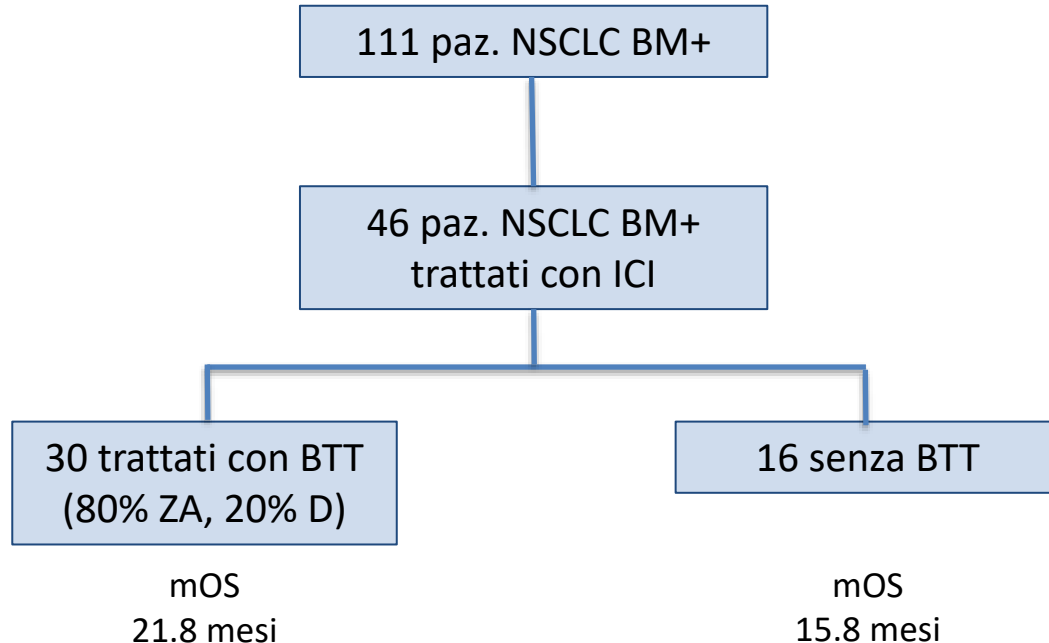


NON-DRIVER COHORT



Italian Bone Metastasis Database

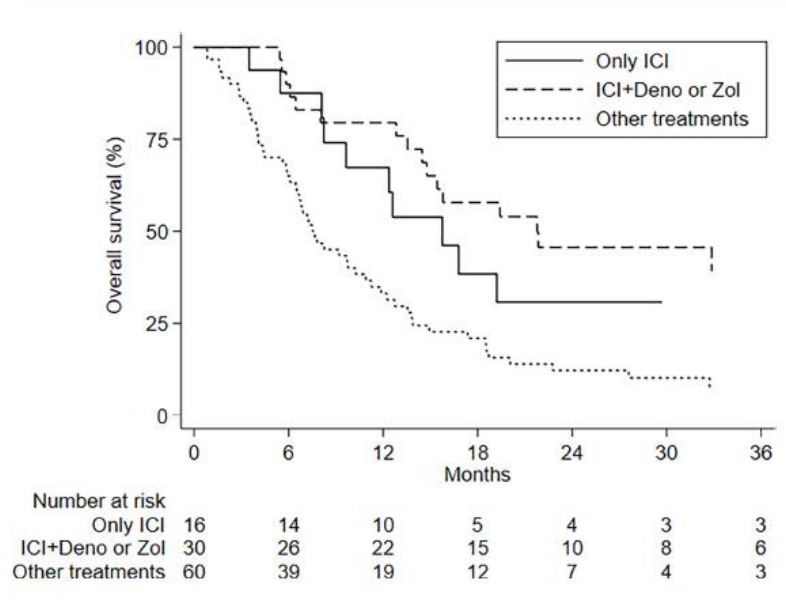
Studio osservazionale multicentrico, prospettico (2014-2020)



ICI +/- BTT in NSCLC BM+

mOS

ICI + BTT 21.8 mesi
VS
only ICI 15.8 mesi



BTT effetto
sinergico con
immunoterapia ?

Non è possibile stabilire se l'effetto sinergico sia dovuto a ZA, a D o ad entrambi

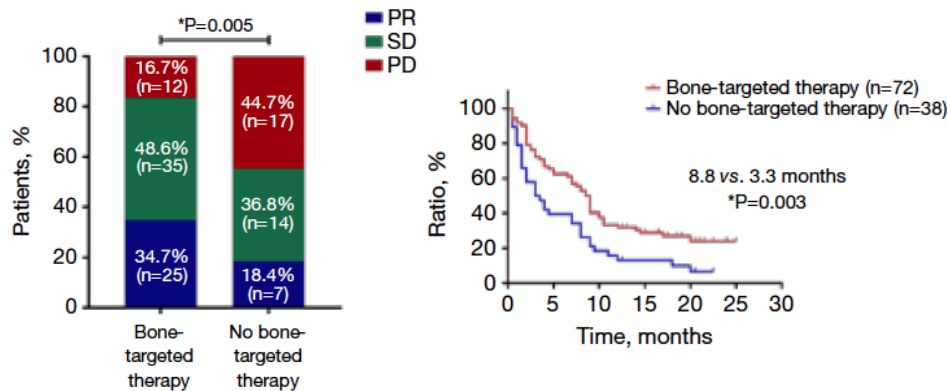
ICI + Zolendronato in NSCLC BM+

*Studio RW retrospettivo,
Pembro o CT-Pembro, internazionale¹*

110 paz. NSCLC BM+ trattati con ICI

72 trattati con BTT

38 senza BTT

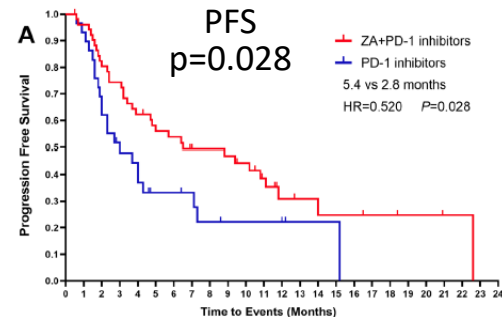
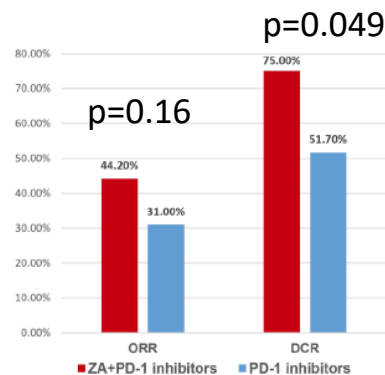


Studio osservazionale retrospettivo, cinese²

81 paz. NSCLC BM+ trattati con ICI

52 trattati con ZA

29 senza ZA



1. Qiang HJ et al. 2022

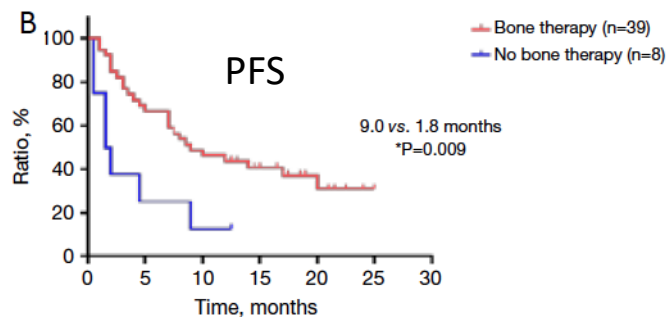
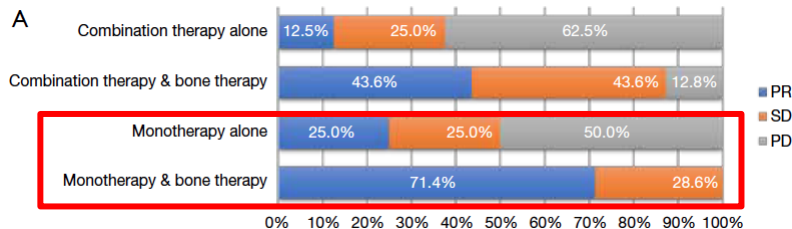
2. Zheng Y et al. 2022

ICI + Zolendronato in NSCLC BM+

*Studio RW retrospettivo,
Pembro o CT-Pembro, internazionale¹*

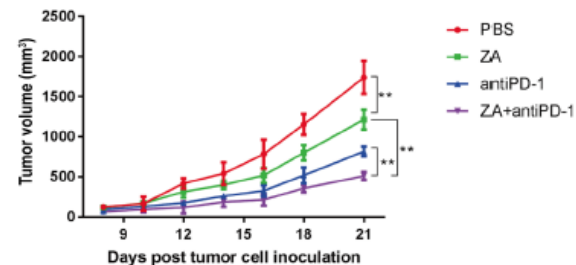
47/110 paz. **1° linea** Pembro o CT+Pembro

ORR in 1° linea

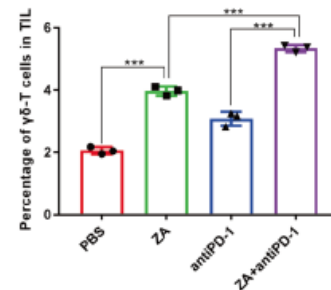
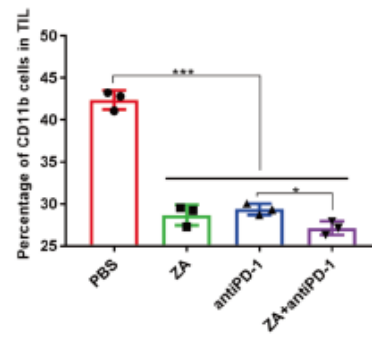


Studio osservazionale retrospettivo, cinese²

In vitro: effetto antitumorale



Possibili meccanismi effetto antitumorale



↓ MDSCs

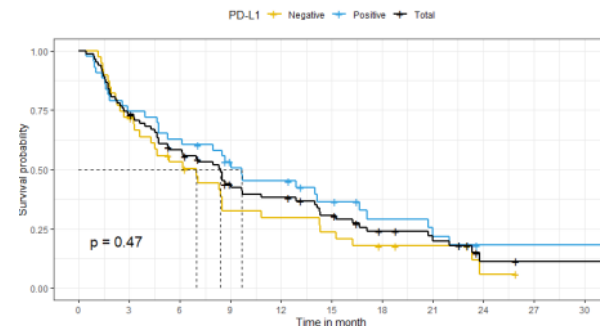
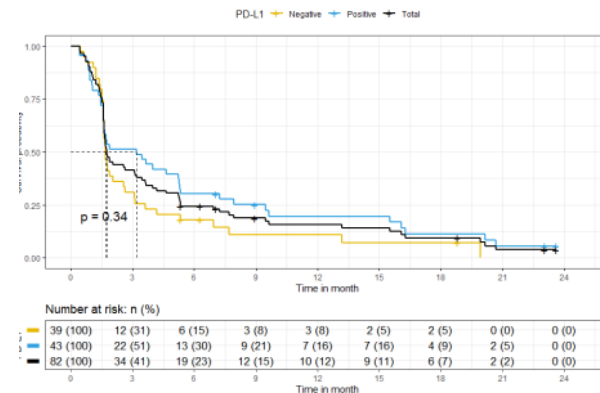
↑ γδ-T

Studio prospettico DENIVOS (GFPC 06-2017)

- Fase II, multicentrico, **Nivolumab + denosumab** in 2° linea NSCLC IV stadio con BM+
- Endpoint primario: ORR in paz con PDL1

	OVERALL (82 pz)	PDL1 neg (39 pz)	PDL1 ≥1 (43 pz)
ORR %	15,9	10,3	20,9
mPFS mesi	1,7		
mOS mesi	8,3		

- Associazione nivolumab + denosumab è un trattamento efficace.
- ORR osservato è in linea con gli studi di fase III.



Decroissette C. ESMO 2022 #1035P

Studi PROSPETTICI in corso

Study name/ID	Indication	Phase	Study treatment	Primary endpoint	Sponsor	Location	Study status	Estimated study completion date
DENIVOS (NCT03669523)	NSCLC (with bone metastases)	2	Denosumab + nivolumab for 2nd-line treatment (n = 86)	ORR	Centre Hospitalier de la Région d'Annecy	France	Active, not Recruiting	December 2023
POPCORN (ACTRN1261800 1121257)	NSCLC (resectable, stage IA)	1b/2	Neoadjuvant nivolumab vs neoadjuvant nivolumab + denosumab (n = 30)	Pharmacodynamic (including immune changes)	Amgen*	Australia	Not yet recruiting	May 2023
KEYPAD (NCT03280667)	RCC	2	Denosumab + pembrolizumab (n = 70)	ORR	Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group [†]	Australia	Recruiting	December 2022

CONCLUSIONI

- 1) Aumentare l'uso di BTT nei pazienti NSCLC BM+
- 2) Denosumab e Zolendonato hanno dimostrato riduzione degli SRE simile (nella sotto-analisi per ca. polmone Denosumab è superiore)
- 3) Nell'era pre-immunoterapia, né Denosumab né ZA hanno dimostrato impatto su sopravvivenza (PFS ed OS)
- 4) Ci sono dati interessanti MA retrospettivi e/o su piccole casistiche sulla possibile sinergia tra BTT (maggiori dati per denosumab) ed immunoterapia

AUSPICIO

- Che nei futuri RCT sull'immunoterapia vi siano sotto-analisi sulle metastasi ossee
- Che vengano condotti trials prospettici dedicati allo studio delle metastasi ossee nei NSCLC trattati con immunoterapia e BTT



VII CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI OSTEONCOLOGIA
20-21 OTTOBRE 2022 ROMA

**VII SESSIONE –
I nuovi farmaci osteo-oncologici
nelle neoplasie big killers**

alessandro.delconte@cro.it

Alessandro Del Conte

Centro di Riferimento Oncologico (CRO)
Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati
Pordenone - Aviano