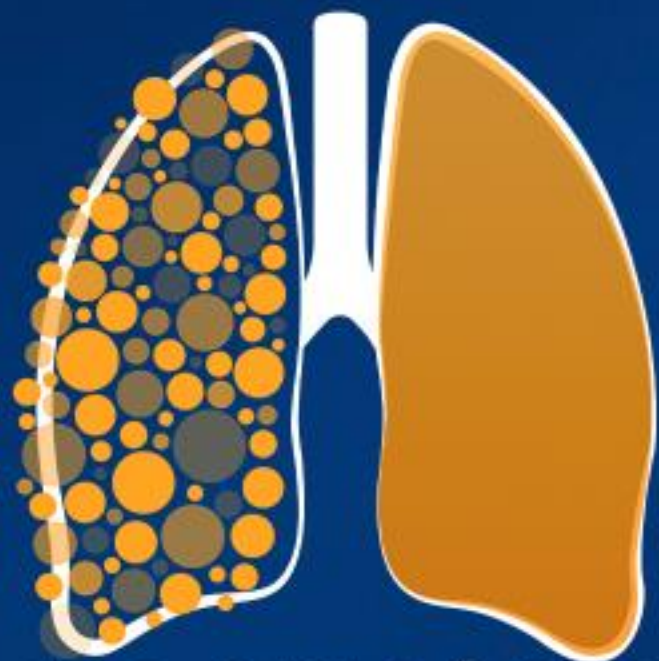




12º SIMPÓSIO  
INTERNACIONAL DE



12º SIMPÓSIO  
INTERNACIONAL DE

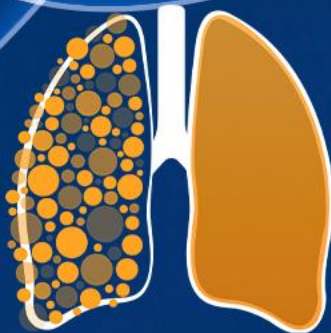
# CÂNCER DE PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

**RV+**



12<sup>º</sup> SIMPÓSIO  
INTERNACIONAL DE  
**CÂNCER DE  
PULMÃO**  
2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE  
**2024**

# Câncer de Pulmão ALK+: algoritmo de tratamento e desafios nos mecanismos de resistência

**Samira Mascarenhas**

Oncologia Clínica

*eldsamira@gmail.com*

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

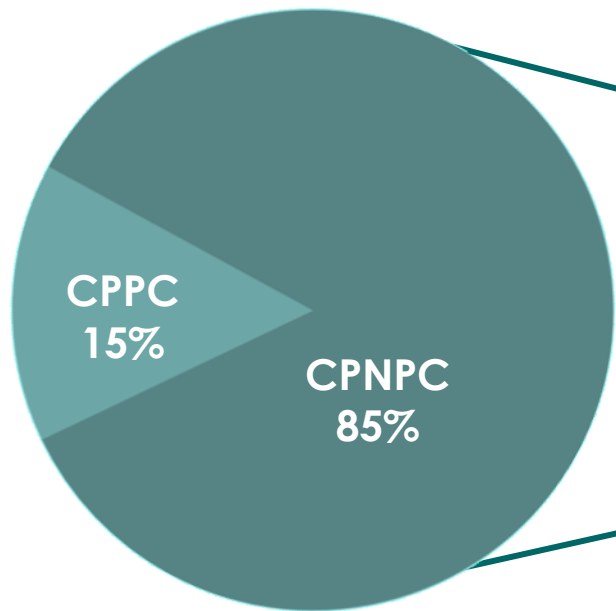


*De acordo com a Resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina (CFM) e com a RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), declaro que:*

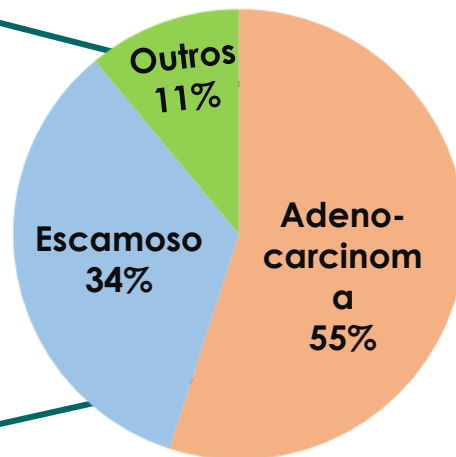
- Pesquisa Clínica – como médica investigadora, participei de estudos patrocinados por: **Janssen, Roche, Foundation, Takeda, GSK.**
- Apresentações – como palestrante convidada, participei dos eventos de: **Roche, MSD, BMS, AstraZeneca, Pfizer, Takeda, Sanofi**
- Consultoria – como membro de *advisory boards*, já aceitei convites de reuniões com: **MSD, Roche, BMS, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Lilly, AZ, TAKEDA, Janssen**
- Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.
- Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão.

# Doença geneticamente diversificada

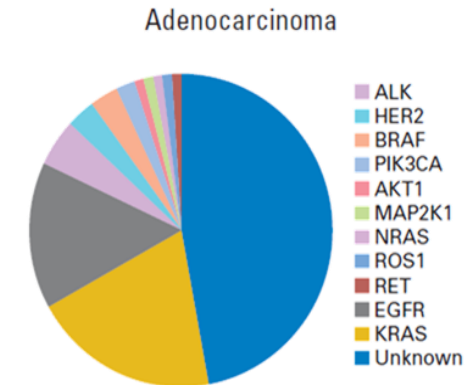
Tipos de Câncer de Pulmão



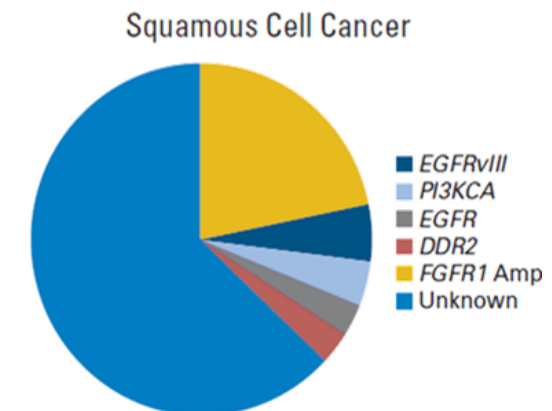
Tipos de CPNPC



Mutações Driver em Adenocarcinoma



Mutações Driver em Carcinoma de Células Escamosas

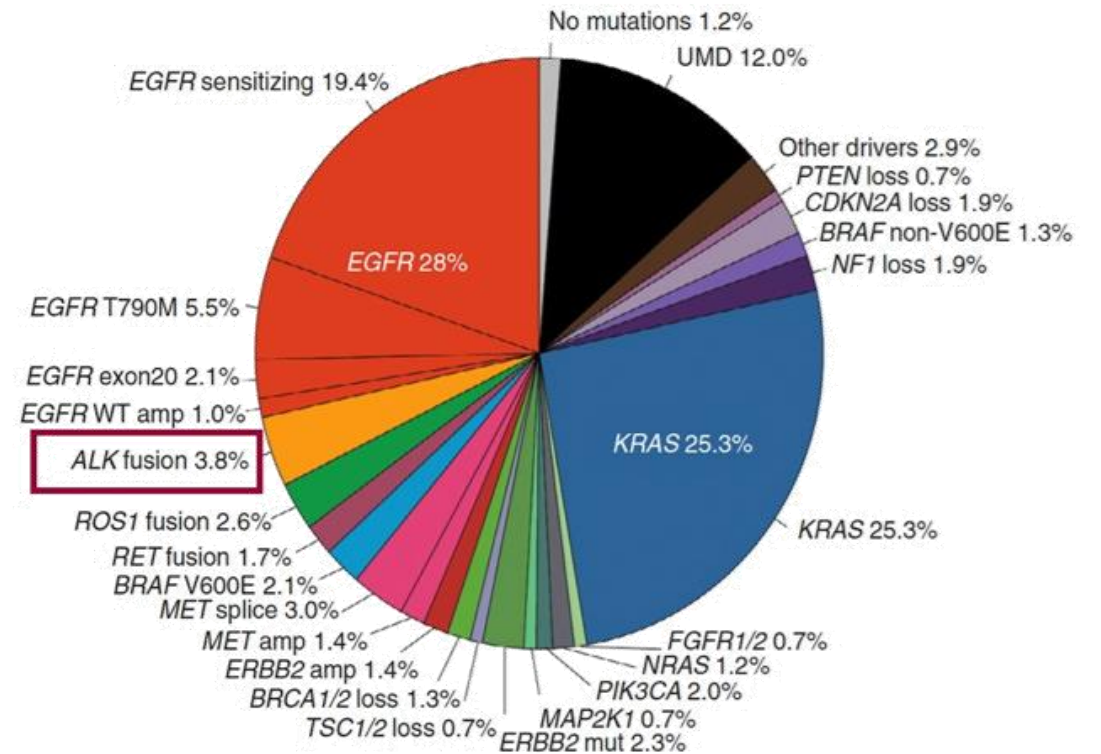
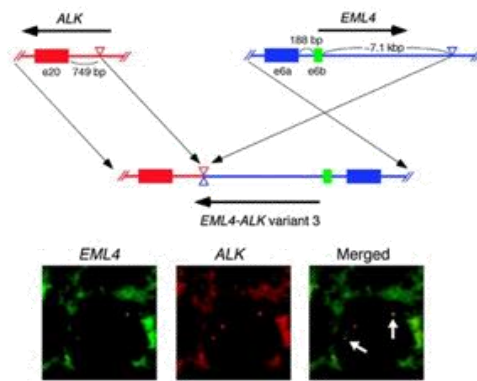




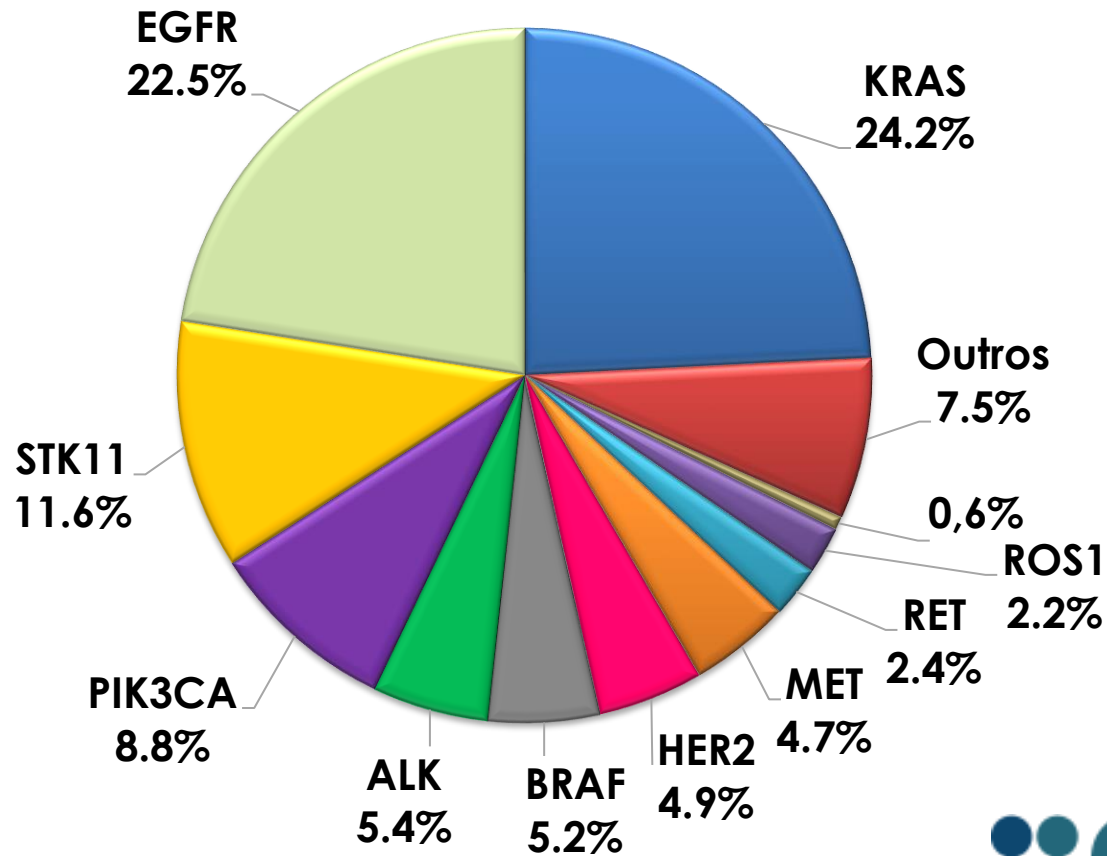
## ARTICLES

### Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer

Manabu Soda<sup>1,2</sup>, Young Lim Choi<sup>1</sup>, Munehiro Enomoto<sup>1,2</sup>, Shuji Takada<sup>1</sup>, Yoshihiro Yamashita<sup>1</sup>, Shunpei Ishikawa<sup>5</sup>, Shin-ichiro Fujiwara<sup>1</sup>, Hideki Watanabe<sup>1</sup>, Kentaro Kurashina<sup>1</sup>, Hisashi Hatanaka<sup>1</sup>, Masashi Bando<sup>2</sup>, Shoji Ohno<sup>2</sup>, Yuichi Ishikawa<sup>6</sup>, Hiroyuki Aburatani<sup>3,7</sup>, Toshiro Niki<sup>3</sup>, Yasunori Sohara<sup>4</sup>, Yukihiko Sugiyama<sup>2</sup> & Hiroyuki Mano<sup>1,7</sup>

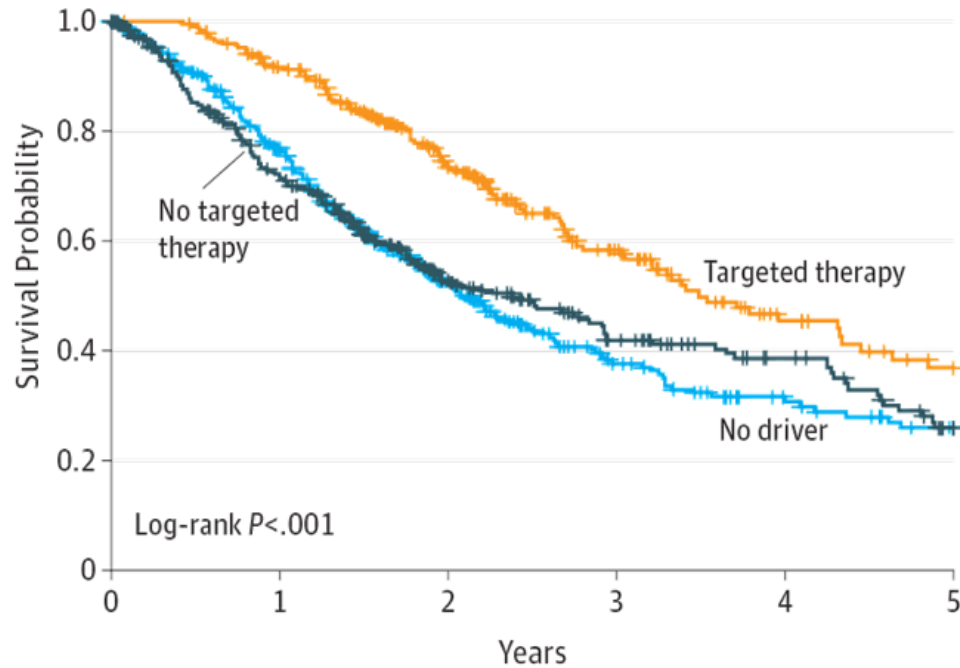


# Perfil molecular de CPNPC



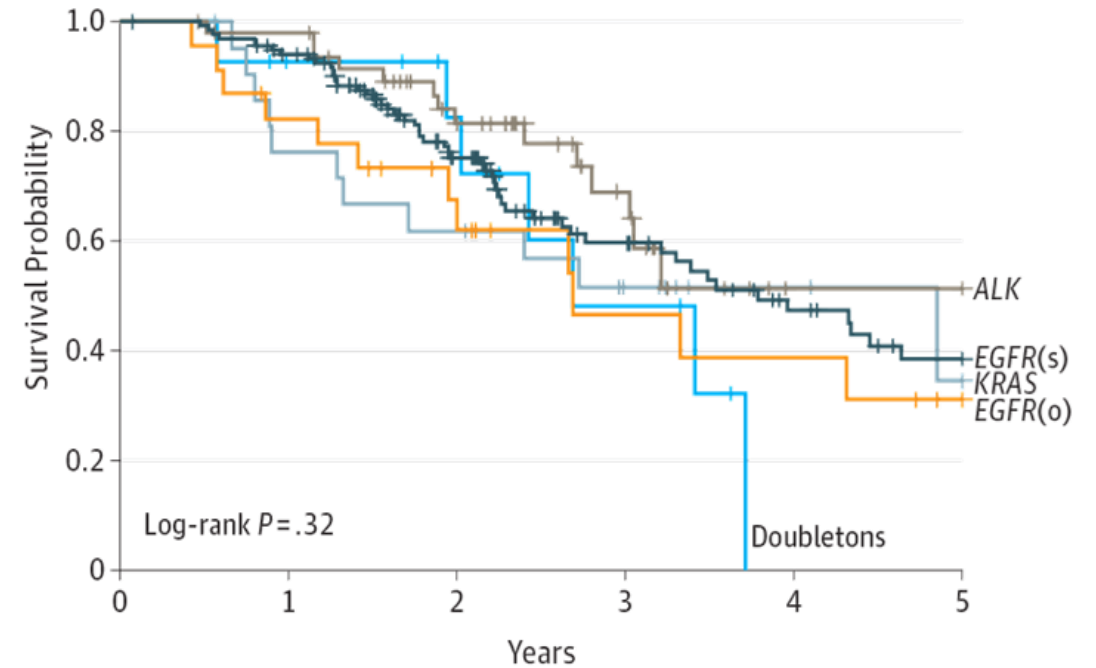
# Importância da Biologia Molecular

Patients with an oncogenic driver mutation who did and did not receive targeted therapy, and patients without an oncogenic driver



No. at risk		0	1	2	3	4	5
Patients with oncogenic driver							
No targeted therapy	318	205	110	64	43	20	
Targeted therapy	260	225	143	72	36	23	
Patients with no driver		360	250	122	59	36	23

Patients with the 5 most frequent oncogenic driver mutations who received targeted therapy

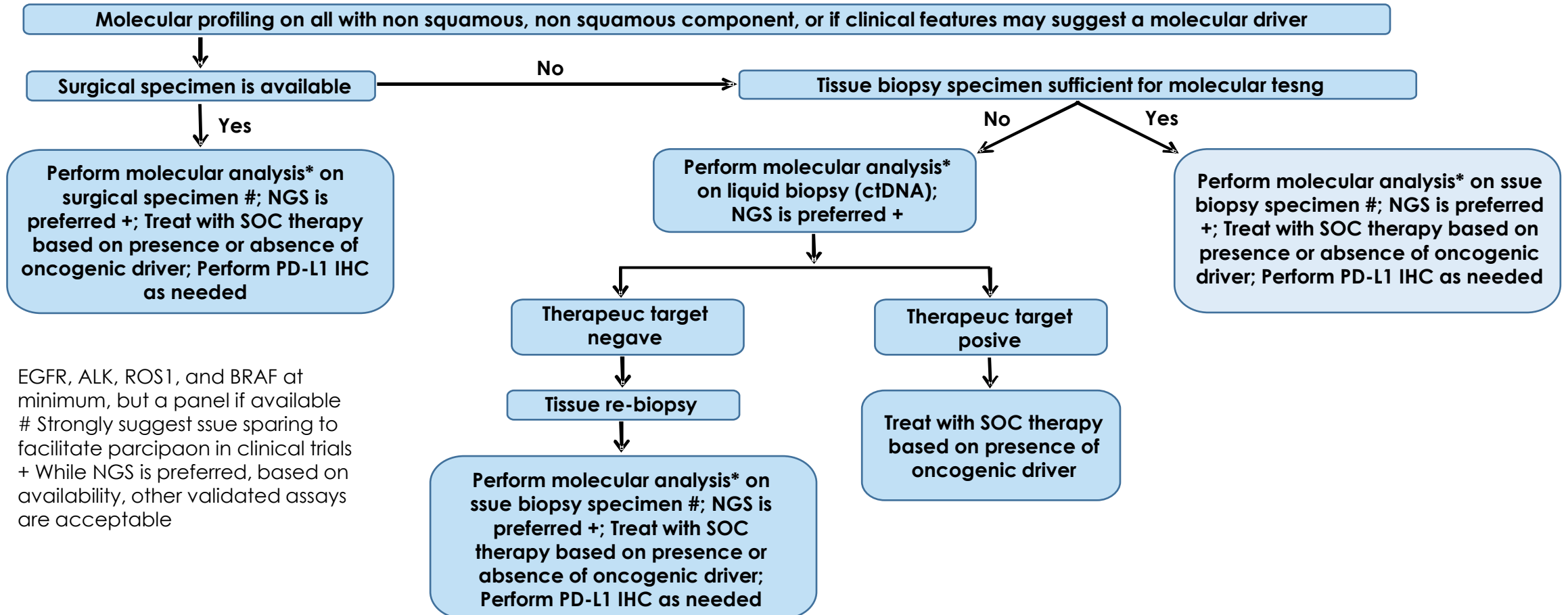


No. at risk by oncogenic driver		0	1	2	3	4	5
EGFR(s)	136	122	72	38	24	16	
EGFR(o)	23	18	12	6	5	2	
ALK	49	46	31	14	2	2	
KRAS	22	16	13	8	4	2	
Doubletons	14	11	8	4			

# Molecular Testing for Advanced NSCLC

## IASLC Recommendation

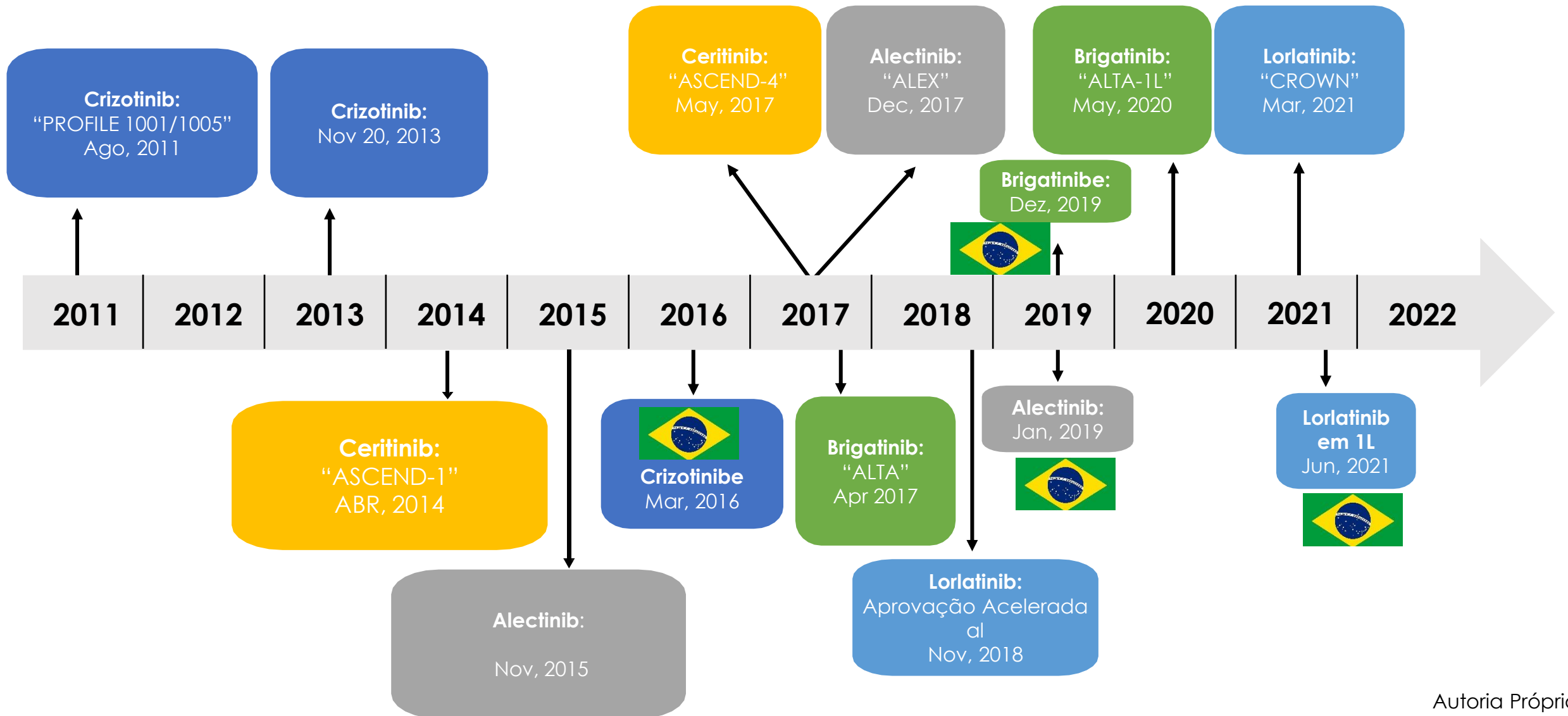
Patient with advanced treatment naive NSCLC



EGFR, ALK, ROS1, and BRAF at minimum, but a panel if available  
# Strongly suggest ssue sparing to facilitate parcipaon in clinical trials  
+ While NGS is preferred, based on availability, other validated assays are acceptable



# Aprovações Terapia ALK



# Como Selecionar ?

**Cenário 1:** Paciente do sexo feminino, seguro saúde, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Sem metástase cerebral.

**Cenário 2:** Paciente do sexo feminino, seguro saúde, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Com metástase cerebral 3 assintomáticas, sem edema

# Como Selecionar ?

**Cenário 3:** Paciente do sexo feminino, seguro saúde, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Com meta cerebral difusa, assintomático.

**Cenário 4:** Paciente do sexo feminino, SUS, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Sem meta cerebral.

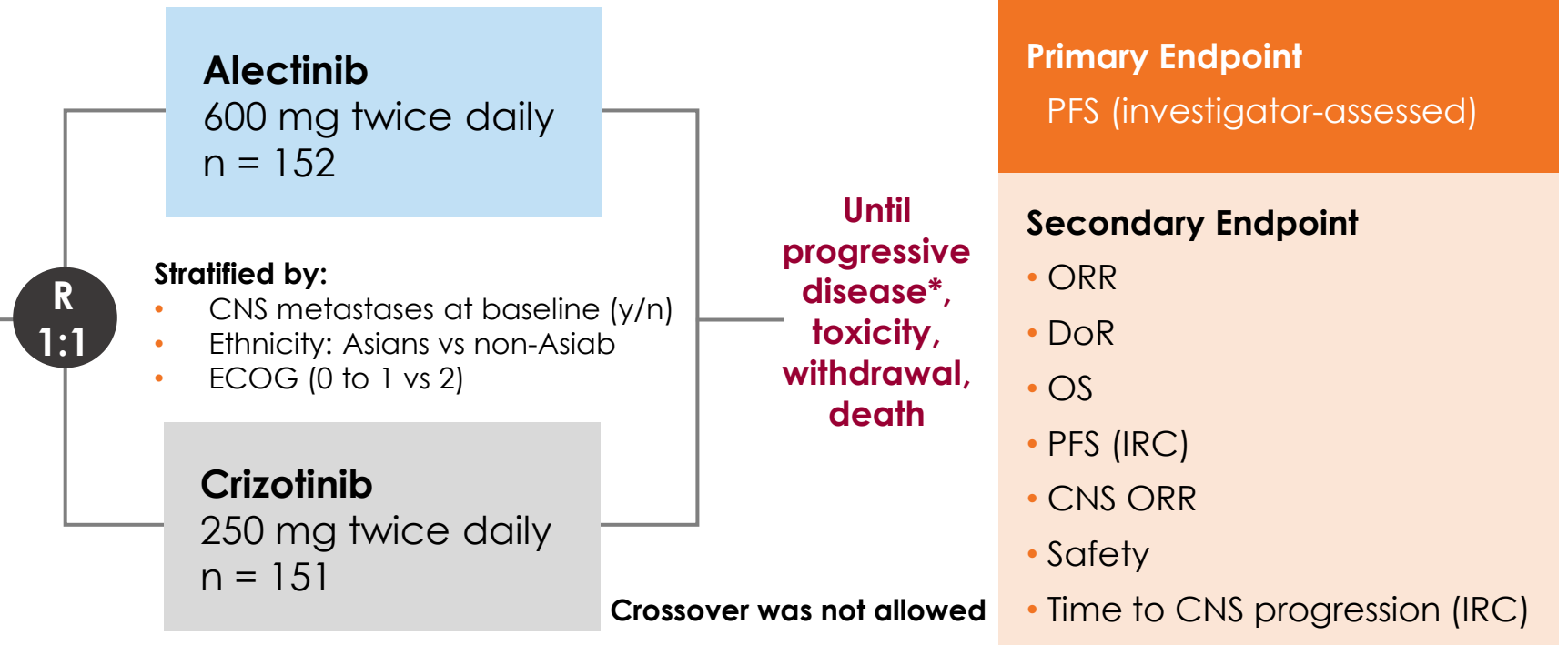


# ESTUDOS HEAD TO HEAD

## Global, Randomized, Open-Label Phase 3 Trial Comparing Alectinib with Crizotinib in Previously Untreated Patients with Advanced ALK-Positive NSCLC

### Eligibility Criteria

- Stage IIIB/IV NSCLC
- ALK+ disease according to IHC test
- Treatment-naive
- ECOG OS 0 to 2
- No Prior systemic treatment for advanced NSCLC
- Measurable disease, asymptomatic brain or leptomeningeal mets allowed
- N = 303

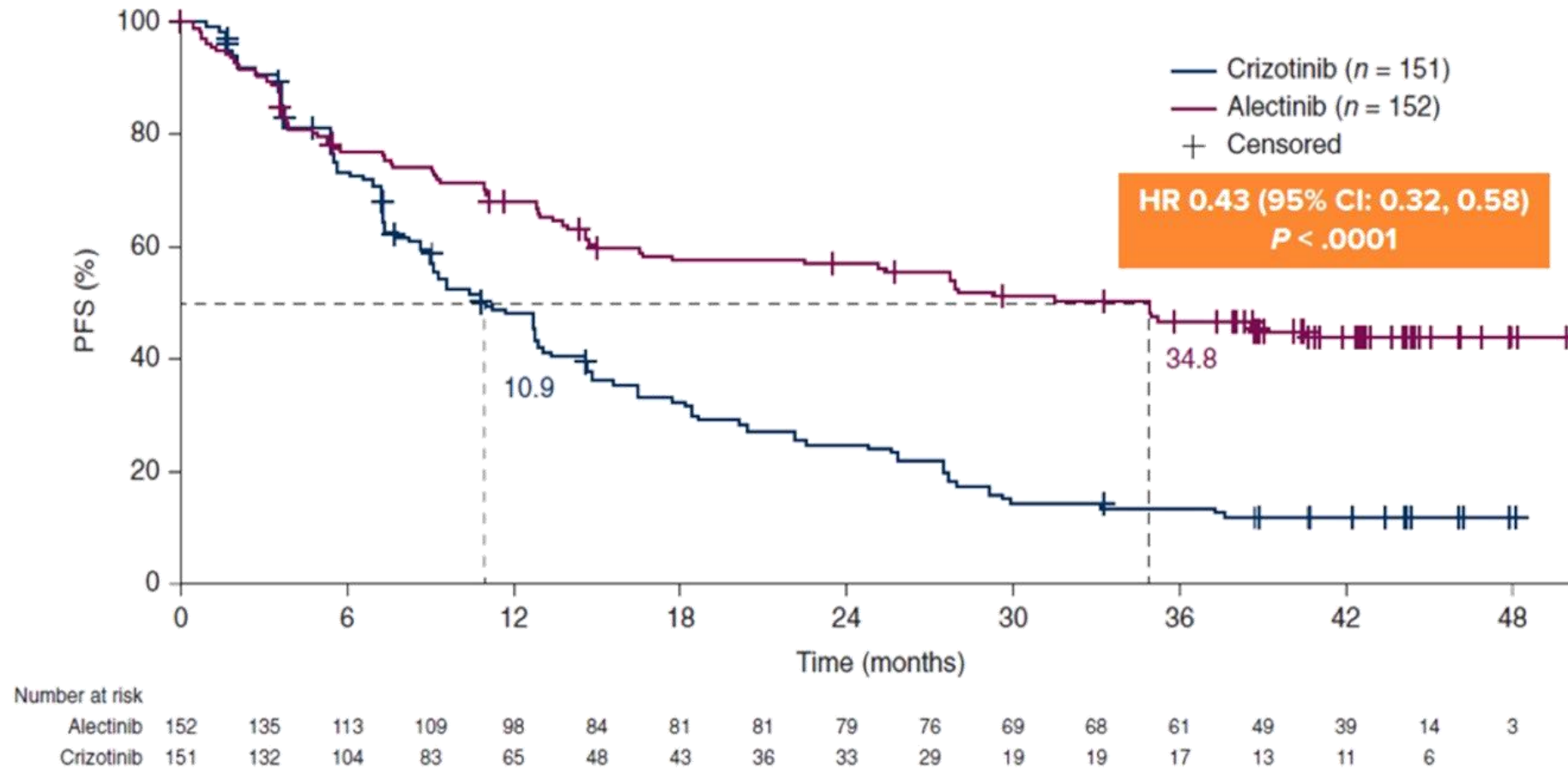


\*Isolated asymptomatic CNS progression, treatment until systemic or symptomatic CNS progressive disease allowed.

CNS, central nervous system; DoR, duration of response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, independent review committee; ORR, objective response rate; OS, Overall survival; PFS, progression-free survival; OS, performance status; R, randomized.



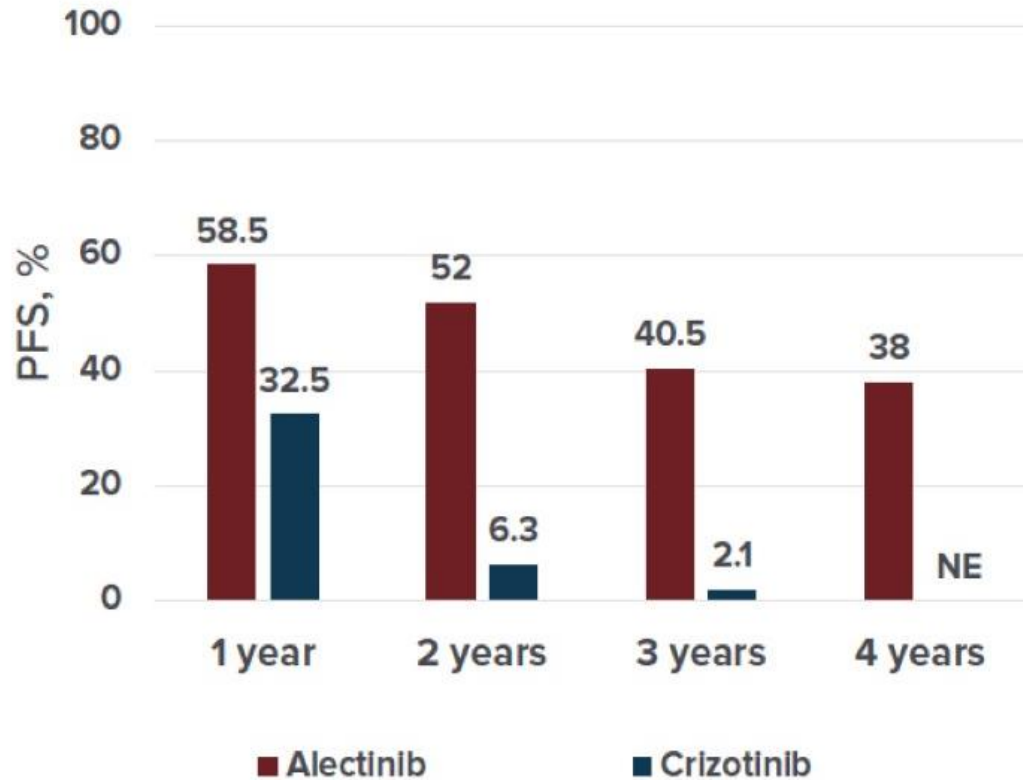
# ALEX: Investigator-Assessed PFS in ITT Population



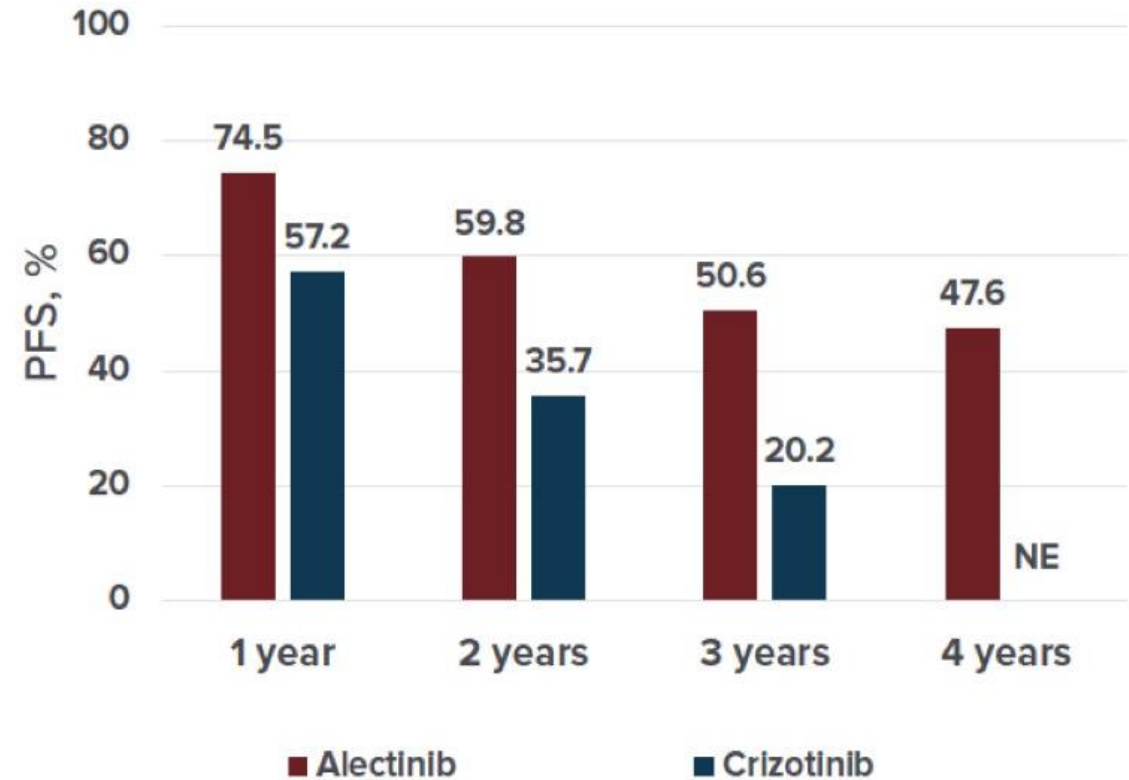
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat.

# ALEX: Investigator-Assessed PFS by Baseline CNS Metastases

Baseline PFS Rates with CNS metastasis

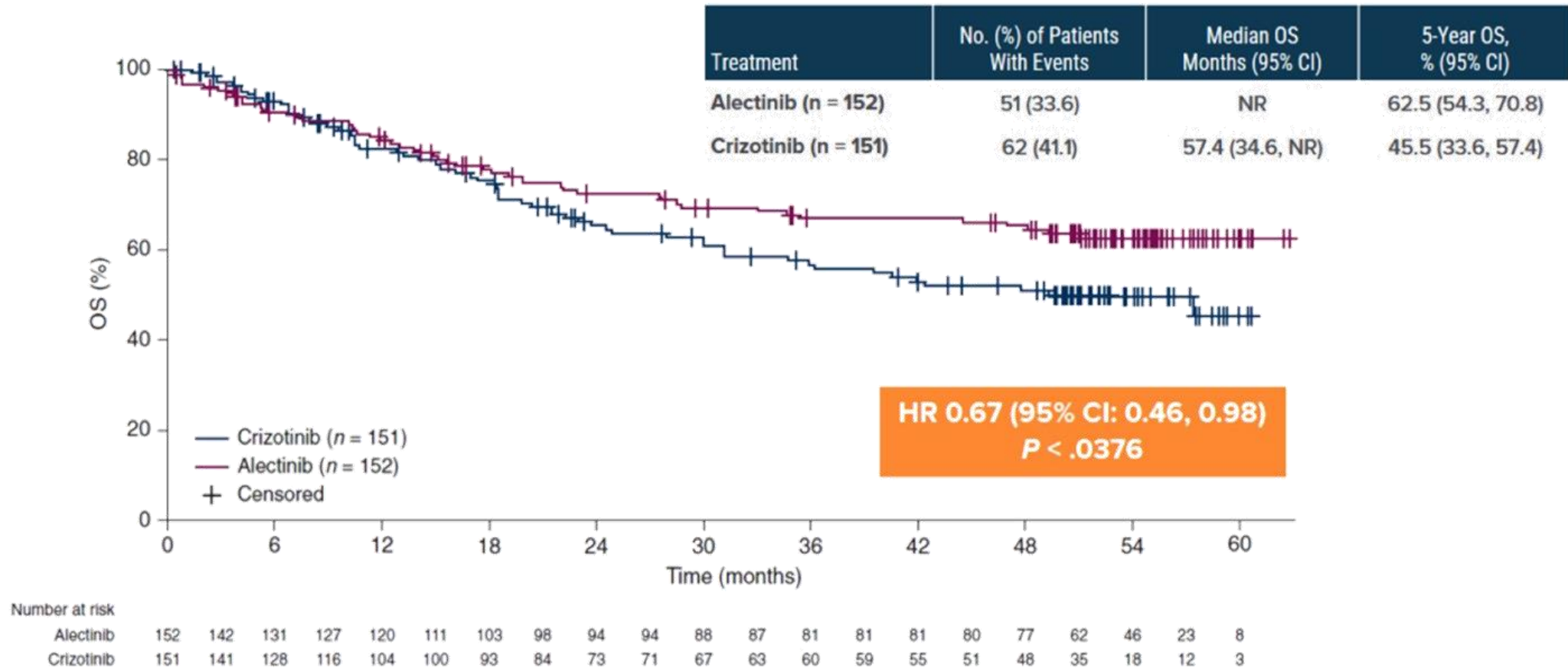


Baseline PFS Rates without CNS metastasis



CI, NE, not evaluable

# ALEX: Investigator-Assessed OS in ITT Population



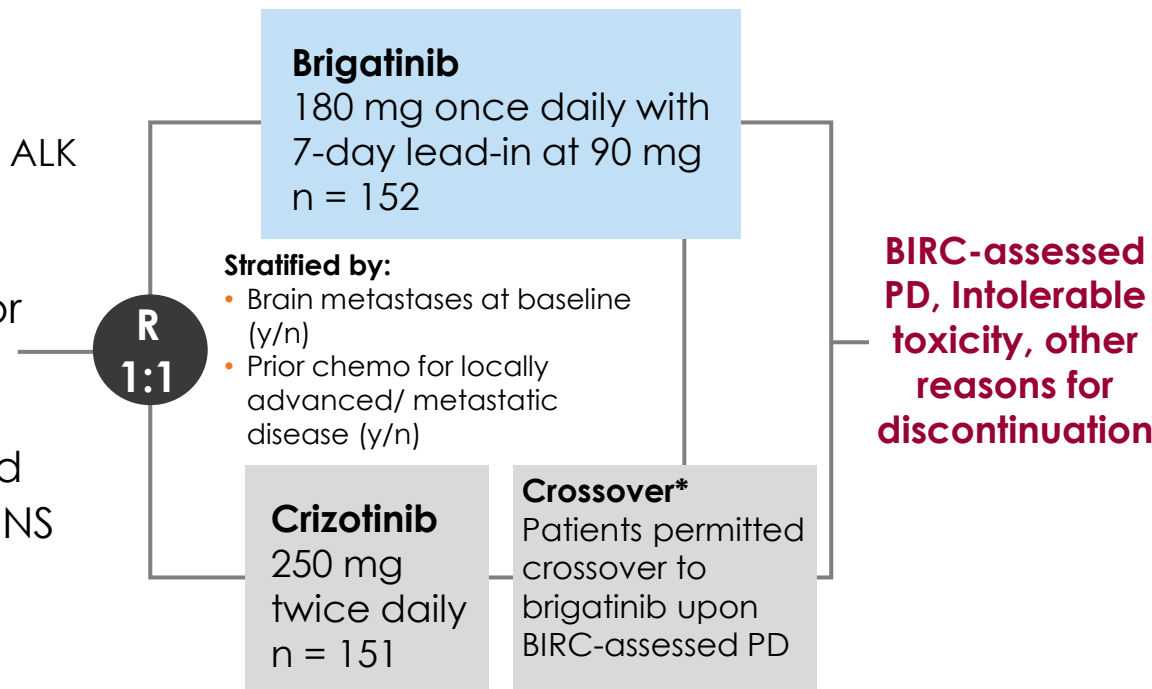
NR, not reported

# ALTA-1L: Brigatinib vs Crizotinib in ALK-Positive NSCLC

**Global, Multicenter, Randomized, Open-Label Phase 3 Trial Comparing Efficacy and Safety of Brigatinib with Crizotinib in Patients with ALK-Positive NSCLC without Prior ALK Inhibitor Therapy**

## Eligibility Criteria

- Stage IIIB/IV ALK+ NSCLC
  - Enrollment based on local ALK testing
- No prior ALK inhibitor
- ≤ 1 prior systemic therapy for locally advanced/metastatic NSCLC
- Prior chemotherapy allowed
- Asymptomatic or treated CNS mets allowed
- N = 275



## Primary Endpoint

- BIRC-assessed PFS (RECIST v1.1)

## Secondary Endpoint

- Confirmed ORR
- Confirmed intracranial ORR
- Intracranial PFS
- OS
- Safety and tolerability

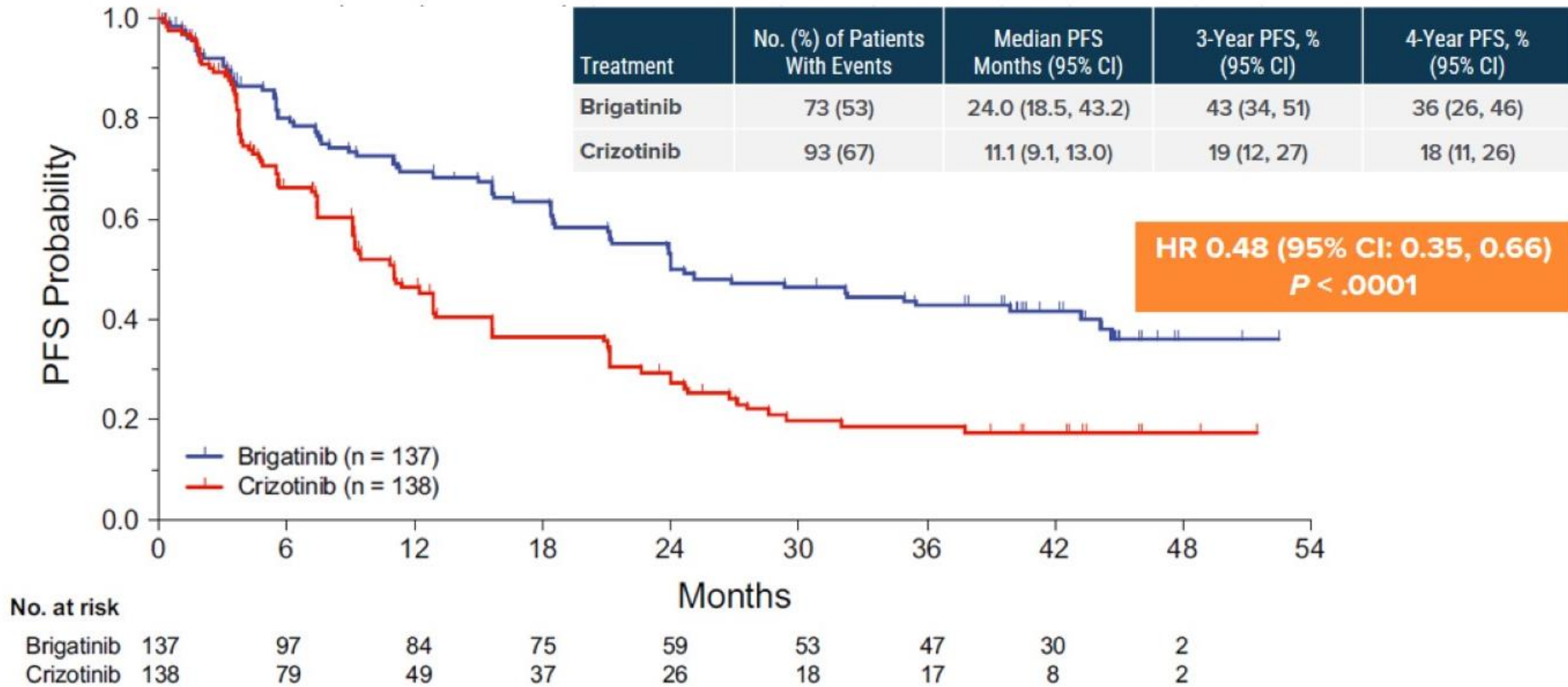
\*\*In crizotinib arm, crossover to brigatinib permitted at BIRC-assessed PD.

†Statistical significance for the primary endpoint was achieved at the first interim analysis.

BIRC, Blinded Independent Review Committee; PD, progression disease; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

# ALTA-1L: Updated BIRC-Assessed PFS Analysis of Brigatinib vs Crizotinib

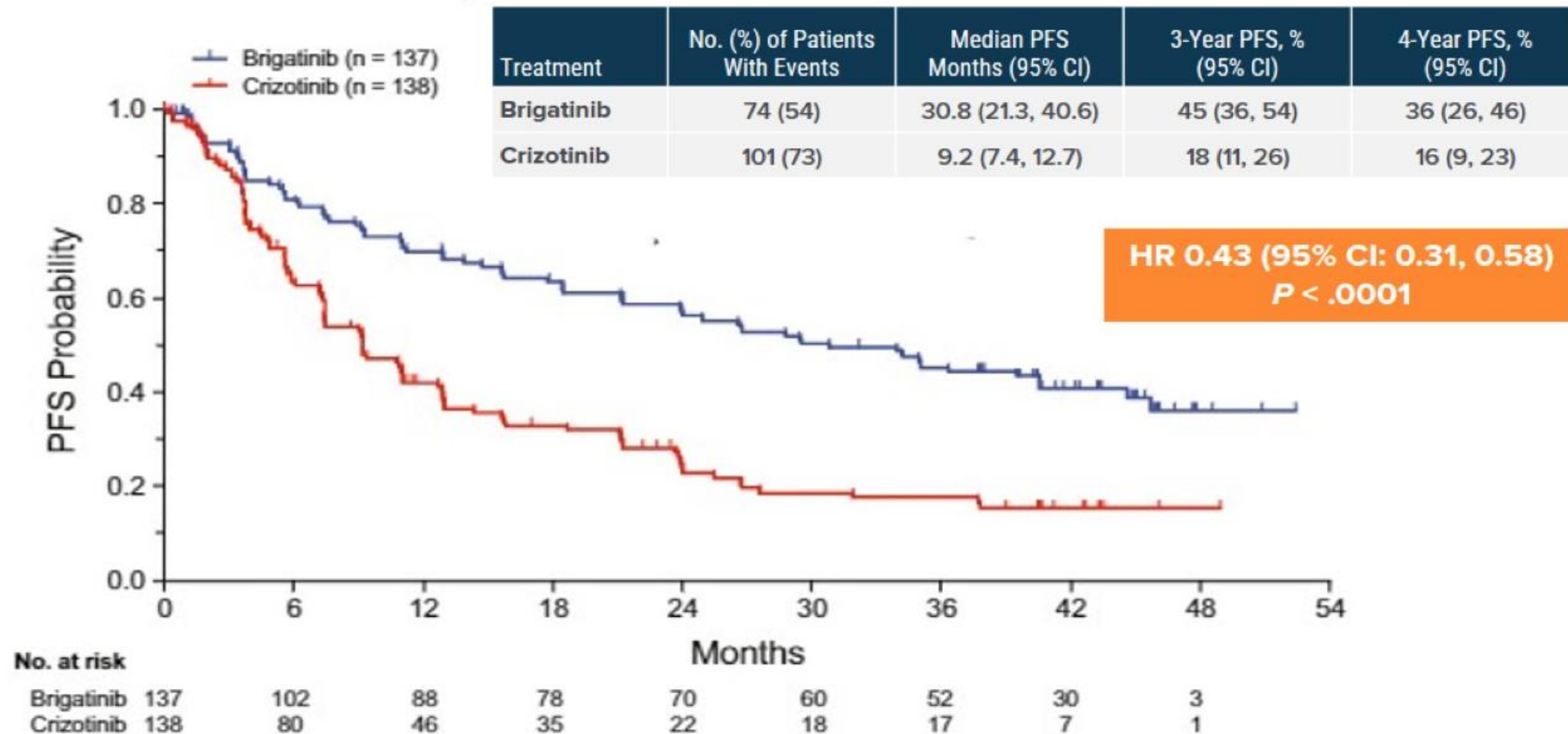
## BIRC-Assessed PFS in ITT Population





# ALTA-1L: Updated Investigator-Assessed PFS of Brigatinib vs Crizotinib

## Investigator-Assessed PFS in ITT Population



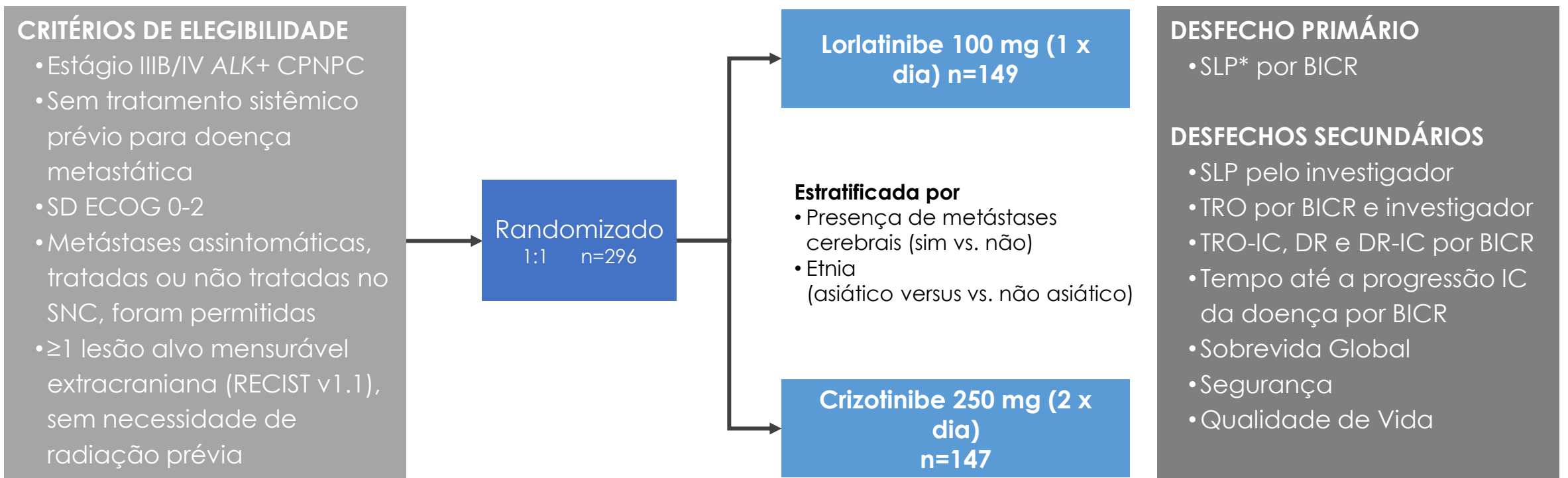
## Alectinibe

**Melhor OS vs crizotinib na população ITT em comparação com brigatinib vs crizotinib**

**A diferença de OS foi devido ao fato de que o cruzamento do crizotinibe foi permitido no ALTA-1L, mas não no ALEX?**

## Brigatinibe

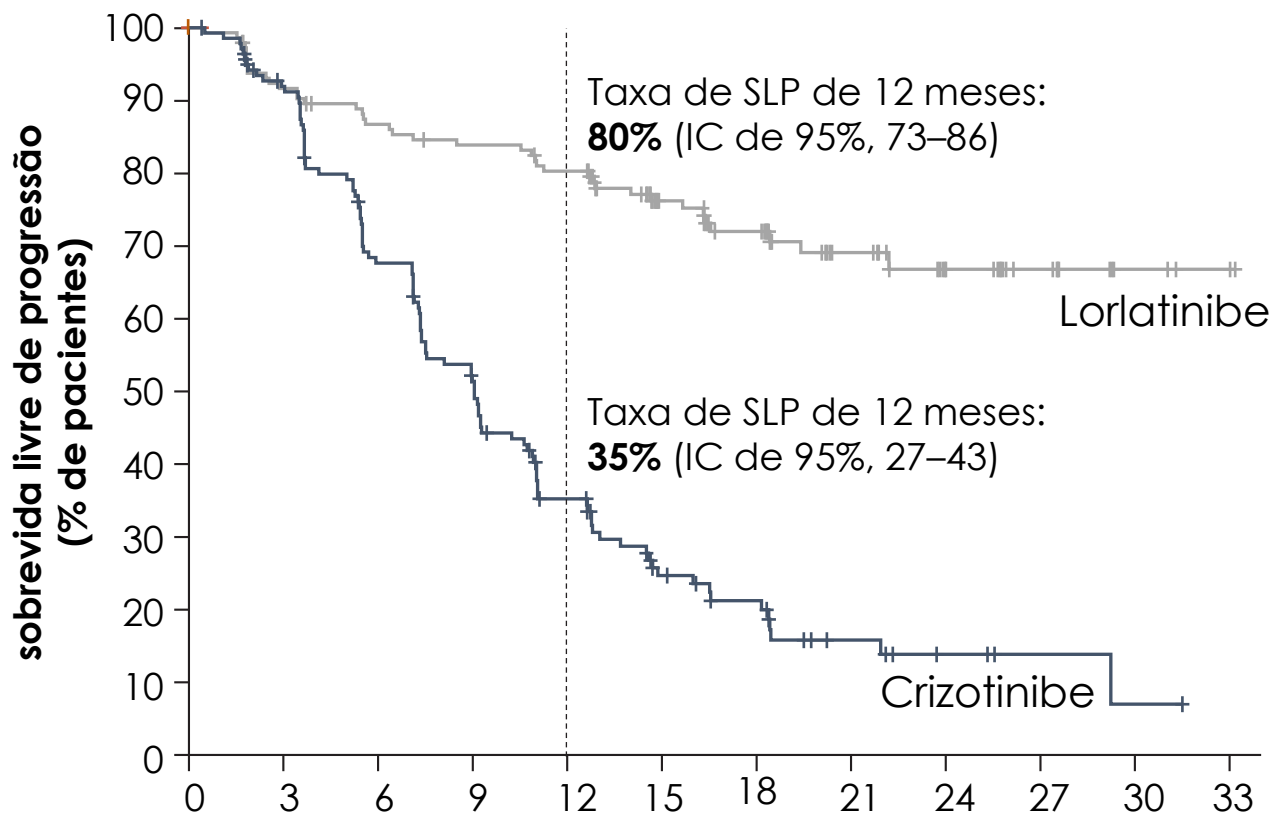
- Melhor PFS em pacientes com metástases basais do SNC versus crizotinibe em comparação com alectinibe versus crizotinibe



Não foi permitido *crossover* entre braços de tratamento

Definido como o tempo da randomização à progressão ou morte definida pelo RECIST, devido a qualquer causa.

# SLP pelo investigador



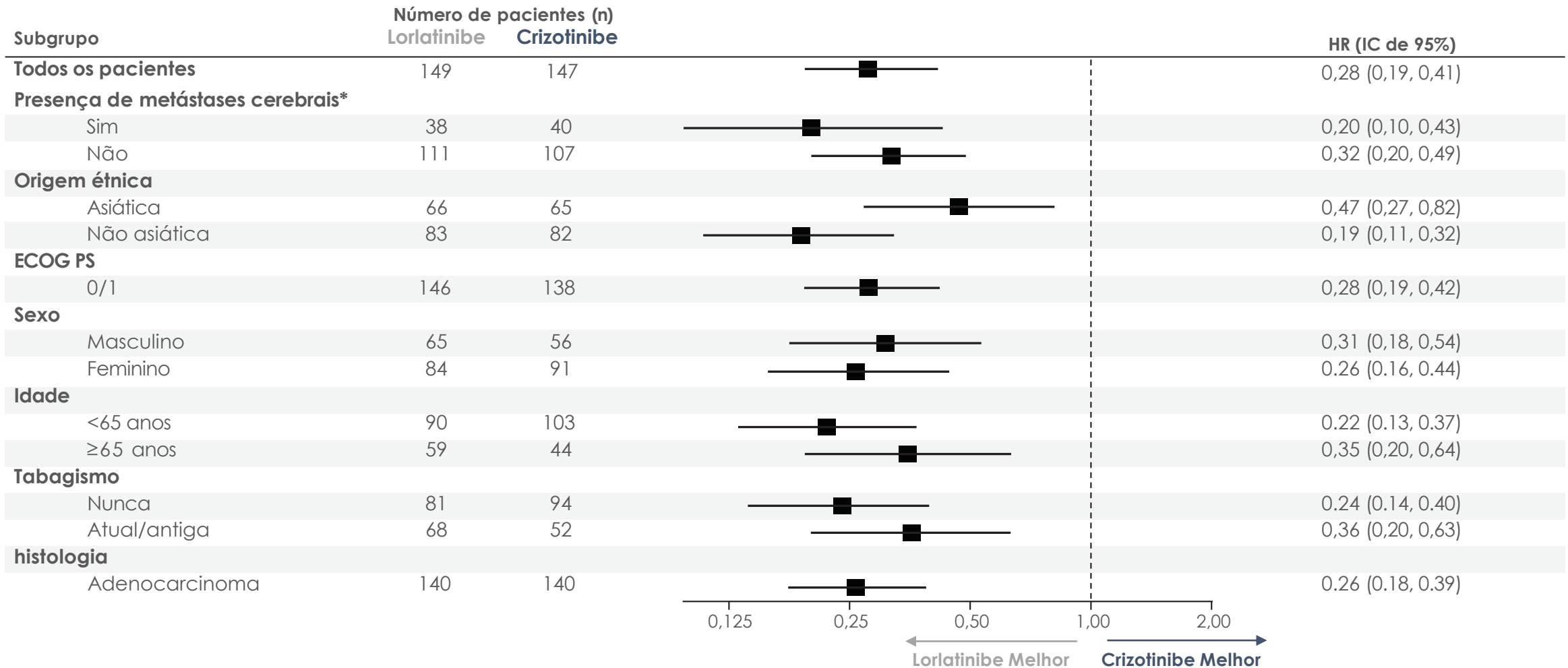
N.º de pacientes em risco

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Lorlatinibe	149	131	122	117	111	76	62	37	22	12	4	2
Crizotinibe	147	122	88	69	41	23	17	8	4	2	1	0

	Lorlatinibe (n=149)	Crizotinibe (n=147)
<b>Pacientes com eventos, n (%)</b>	40 (27%)	104 (71%)
<b>SLP mediana, meses (IC DE 95%)</b>	NE (NE–NE)	9,1 (7,4–10,9)
<b>HR (IC DE 95%) Valor P unilateral*</b>	<b>0,21</b> (0,14–0,31) < 0,001	

\*Pelo teste de log-rank estratificado.

# SLP por análise de subgrupos por BICR



\*Com base na avaliação BICR. Os HRs não foram calculados devido ao número insuficiente de eventos (<10 eventos em ambos os braços de tratamento dentro do subconjunto definido), conforme ditado pelo Plano de Análise Estatística, para pacientes que apresentaram escala de desempenho ECOG de 2 (2 vs. 8 eventos) ou histologia de Não-Adenocarcinoma (5 vs. 5 eventos). ECOG PS, escala de desempenho do Grupo Oriental de Oncologia Cooperativa; HR, hazard ratio; SHAW A, et al. N Engl J Med 2020; 383:2018-2029; Solomon B, et al. ESMO 2020 Results of the Phase 3 CROWN Study.



# TRO por BICR

	<b>Lorlatinibe (n=149)</b>	<b>Crizotinibe (n=147)</b>
Taxa de resposta objetiva	113 (76%) (IC 95% 68% - 83%)	85 (58%) (IC 95% 49% - 66%)
HR (IC de 95%)	2,25 (1,35-3,89)	
Resposta Completa	4 (3%)	0 (0%)
Resposta Parcial	109 (73%)	85 (58%)
Duração de Resposta mediana (IC de 95%)	NE (NE-NE)	11,0 meses (9,0-12,9)
Tempo mediano de resposta, meses (IIQ)	1,8 meses (1,7-1,9)	1,8 meses (1,7-1,9)

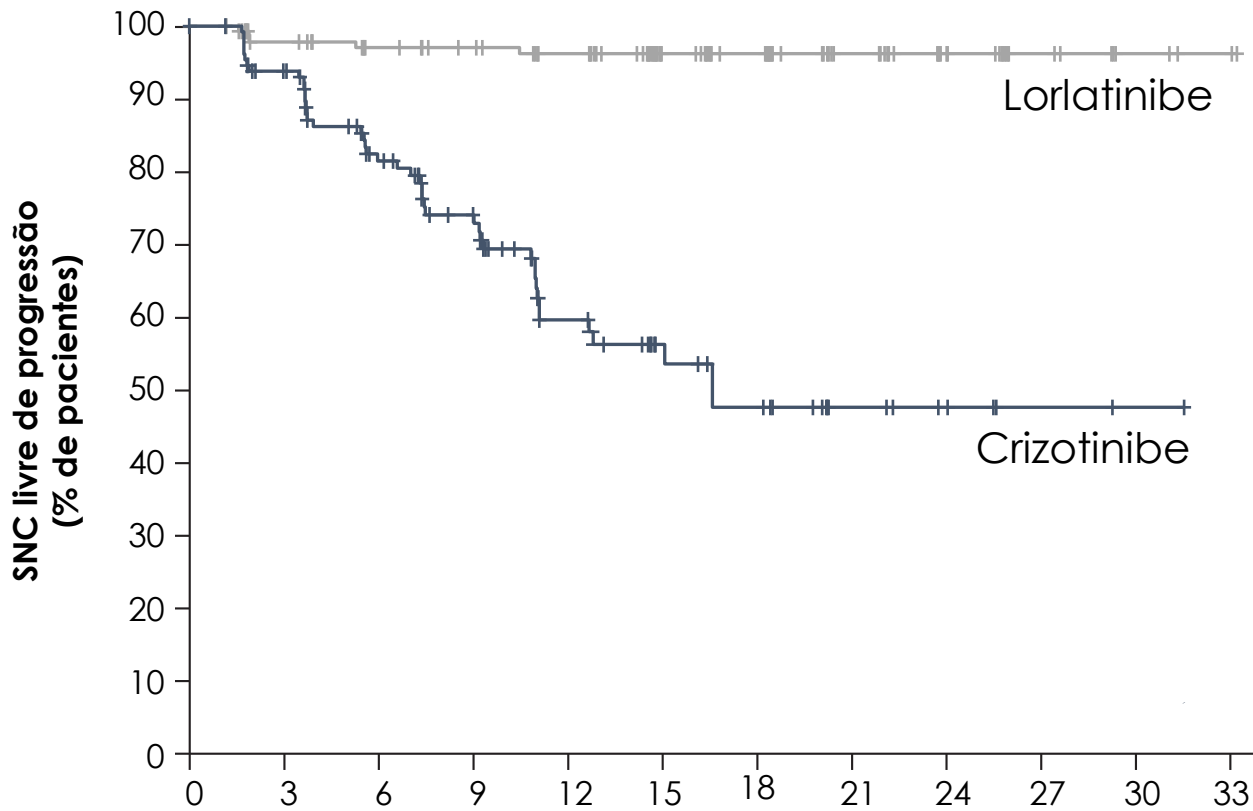
Taxas de resposta semelhantes foram obtidas com base na avaliação do investigador

*Hazard ratio* >1 indica melhor desfecho para Lorlatinibe em relação ao Crizotinibe;  
BICR, revisão central independente em caráter cego; IC, intervalo de confiança; IIQ, intervalo interquartil; NE, não estimável;  
SHAW A, et al. N Engl J Med 2020; 383:2018-2029; Solomon B, et al. ESMO 2020 Results of the Phase 3 CROWN Study.

# Resposta objetiva intracraniana por BICR

	Pacientes com metástases cerebrais mensuráveis ou não mensuráveis na linha de base		Pacientes com metástases cerebrais mensuráveis na linha de base	
	Lorlatinibe (n=38)	Crizotinibe (n = 40)	Lorlatinibe (n=17)	Crizotinibe (n = 13)
TRO Intracraniana (IC DE 95%)	25 (66%) (49% - 80%)	8 (20%) (9% - 36%)	14 (82%) (57% - 96%)	3 (23%) (5% - 54%)
Hazard Ratio (IC de 95%)	8,41 (2,59 - 27,23)		16,83 (1,95 - 163,23)	
Resposta Completa IC	23 (61%)	6 (15%)	12 (71%)	1 (8%)
Duração de resposta mediana (IC DE 95%)	NE (NE - NE)	9,4 meses (6,0- 11,1)	NE (NE - NE)	10,2 meses (9,4 - 11,1)

# Tempo até a progressão intracraniana por BICR



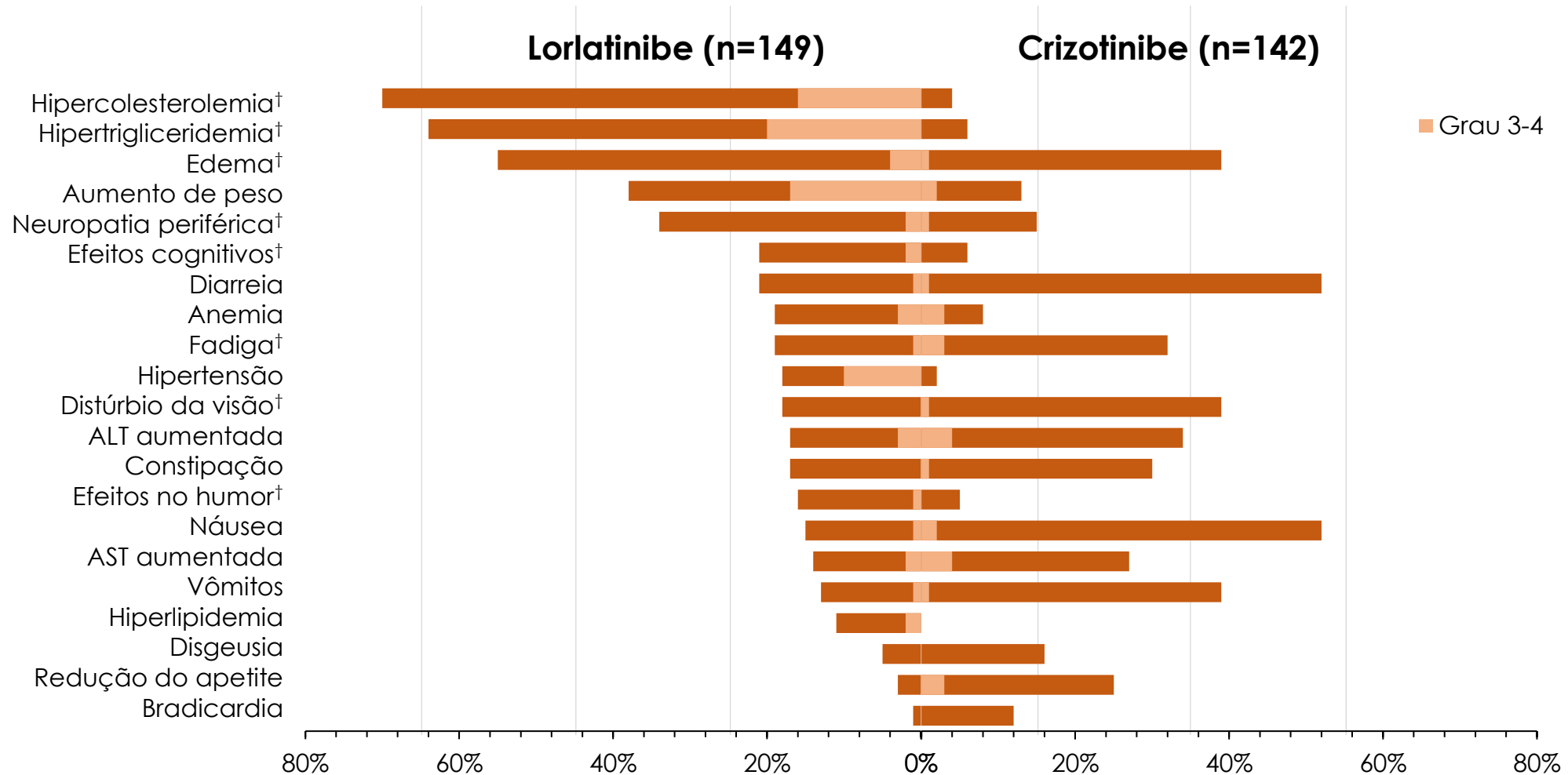
N.º de pacientes em risco

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
<b>Lorlatinibe</b>	149	131	122	117	110	78	65	39	25	12	4	2
<b>Crizotinibe</b>	147	115	84	65	38	21	16	8	5	2	1	0

	<b>Lorlatinibe (n=149)</b>	<b>Crizotinibe (n=147)</b>
Pacientes com evento, n (%)	5 (3%)	45 (31%)
<b>Tempo mediano até a progressão do SNC</b> (IC DE 95%)	NE (NE-NE)	16,6 meses (11,1-NE)
HR (IC DE 95%) Valor P unilateral*	<b>0,07</b> (0,03-0,17) < 0,001	

\*Pelo teste de log-rank estratificado.

# Todos os eventos adversos de causalidade com diferença de $\geq 10\%$ na frequência



†Termo para conjunto; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase.  
SHAW A, et al. N Engl J Med 2020; 383:2018-2029; Solomon B, et al. ESMO 2020 Results of the Phase 3 CROWN Study.

# Estudo Crown: Conclusões

O Lorlatinibe resultou em uma SLP significativamente mais longa e taxas de resposta global e IC significativamente mais altas, bem como melhorou a QV global em comparação com o Crizotinibe em CPNPC ALK+ virgem de tratamento de primeira linha<sup>1</sup>

- A taxa de resposta IC do Lorlatinibe foi de 82% em pacientes com metástases cerebrais mensuráveis, com uma taxa de resposta completa de 71% e tempo significativamente maior para a progressão IC<sup>1</sup>

O perfil de segurança do Lorlatinibe foi semelhante ao relatado em estudos anteriores<sup>2-4</sup>

- Os EAs de Grau 3/4 foram mais frequentes com Lorlatinibe do que Crizotinibe. No entanto, a maioria foram alt laboratoriais assintomáticas e prontamente manejadas<sup>5</sup>

Esses resultados apoiam o uso do Lorlatinibe como uma terapia eficaz de primeira linha para pacientes com CPNPC ALK+ avançado<sup>1,6</sup>



# Como Escolher ?

ALECTINIBE ?  
BRIGATINIBE ?  
LORLATINIBE ?  
CRIZOTINIBE ?



# Como Selecionar ?

**Cenário 1:** Paciente do sexo feminino, seguro saúde, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Sem metástase cerebral.

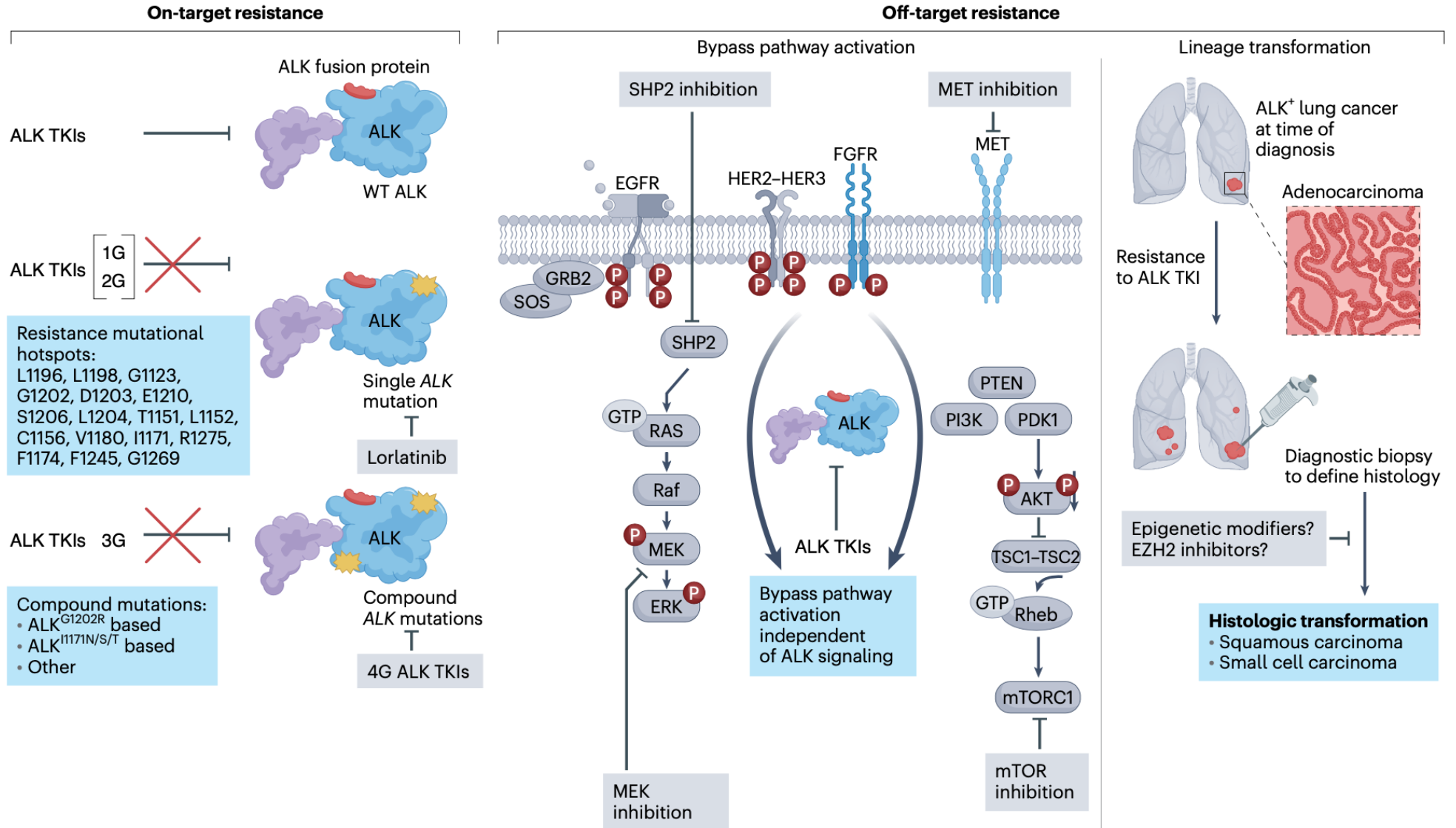
**Cenário 2:** Paciente do sexo feminino, seguro saúde, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Com metástase cerebral 3 assintomáticas, sem edema

# Como Selecionar ?

**Cenário 3:** Paciente do sexo feminino, seguro saúde, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Com meta cerebral difusa, assintomática.

**Cenário 4:** Paciente do sexo feminino, SUS, saudável previamente, passou a apresentar tosse persistente, investigação evidenciou lesão pulmonar com metástase pulmão, linfonodo, pleura, osso. Sem meta cerebral.

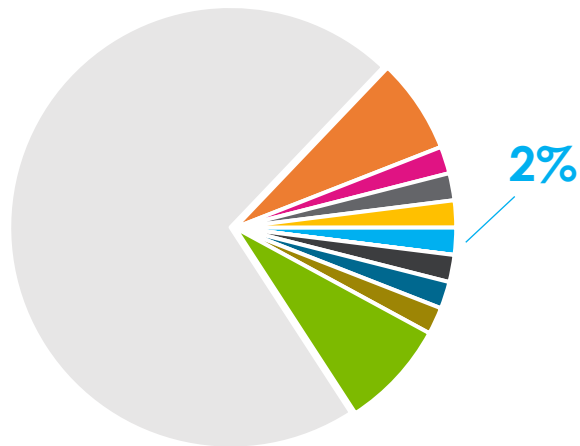
# Resistência



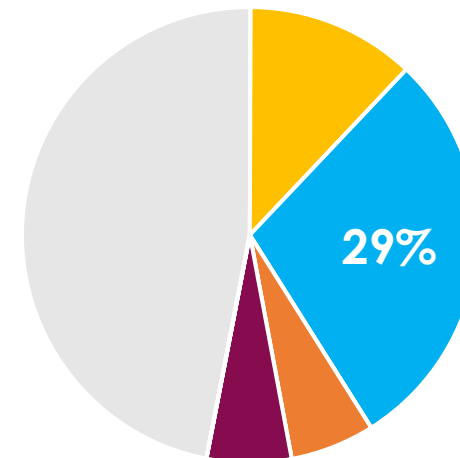
# Resistência na progressão com a segunda geração de TKIs ALK

## Frequência e distribuição de mutações de resistência ao ALK\*

Espécimes resistentes a  
**CRIZOTINIBE (n=55)**



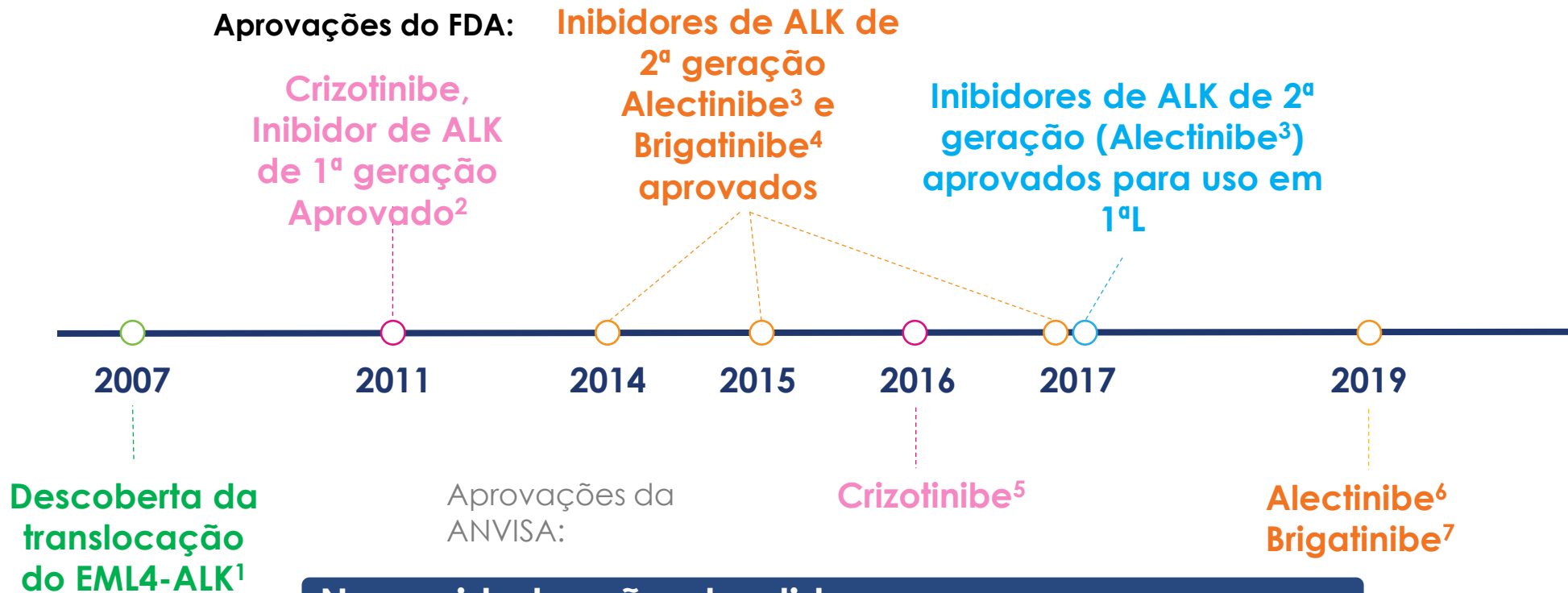
Espécimes resistentes a  
**ALECTINIBE (n=17)**



Em comparação com o Crizotinibe, houve mais mutações de resistência após o tratamento com inibidores ALK de segunda geração, incluindo a mutação G1202R

\*Se uma espécie estiver listada como tendo  $\geq 2$  mutações de resistência do ALK, as mutações individuais não estarão representadas separadamente nos gráficos

# Necessidades não atendidas após os inibidores de segunda geração em primeira linha



**Necessidades não atendidas**

- Paciente que apresenta resistência na progressão
- Opções de tratamento alvo posteriores limitadas
- Eficácia sustentada no SNC

1. Soda M et al. Nature 2007;448(7153):561–6; 2. Xalkori® (Crizotinib) FDA Prescribe Information. Atualizado em Abril 2020 4. Alecensa® (Alectinib) FDA Prescribe Information. Atualizado em Abril 2020; 4. Alunbrig® (Brigatinibe) FDA Prescribe Information. Atualizado em Abril 2020; 5. Bula Xalkori (Crizotinibe). Abril 2020. 6. Bula Alecensa (Alectinibe). Abril 2020. 7. Bula Evobrig (Brigatinibe). Abril 2020.



# Visão geral do estudo de fase 1/2 B7461001

## Fase 1<sup>1</sup>

N = 54

CPNPC ALK ou ROS1 positivo:  
Virgem de tratamento ou qualquer TKI prévio ± quimioterapia  
**Desfecho primário:** toxicidades limitantes da dosagem

Lorlatinibe<sup>a</sup>  
QD ou BID

Aumento da dosagem: LD1 = 10 mg  
Desenho do CRM: 25 mg – 400 mg

RP2D: Lorlatinibe<sup>a</sup>  
100 mg uma vez ao dia

## Fase 2<sup>2</sup>

N = 275



**Desfechos primários:** resposta objetiva global e intracraniana  
**Principais desfechos secundários:** sobrevida livre de progressão, duração de resposta

Data de corte dos dados: 2 de fevereiro de 2018  
Dados de eficácia apresentados para a EXP1-5 e dados de segurança apresentados para a EXP1-6

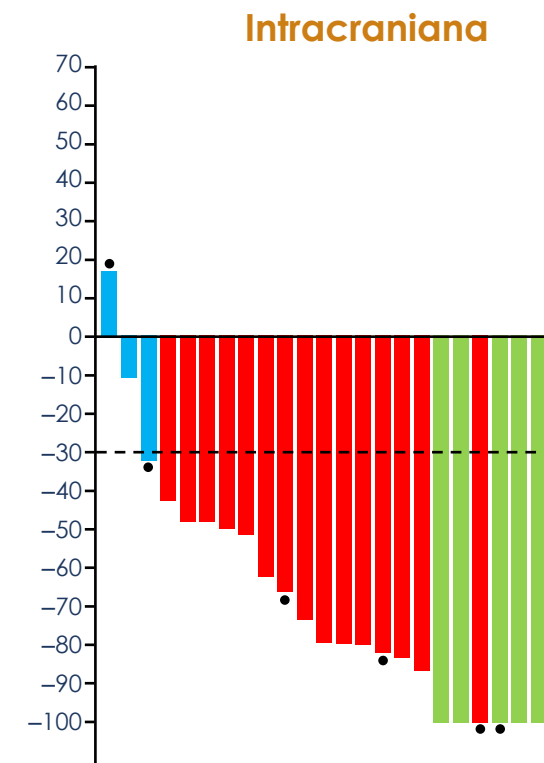
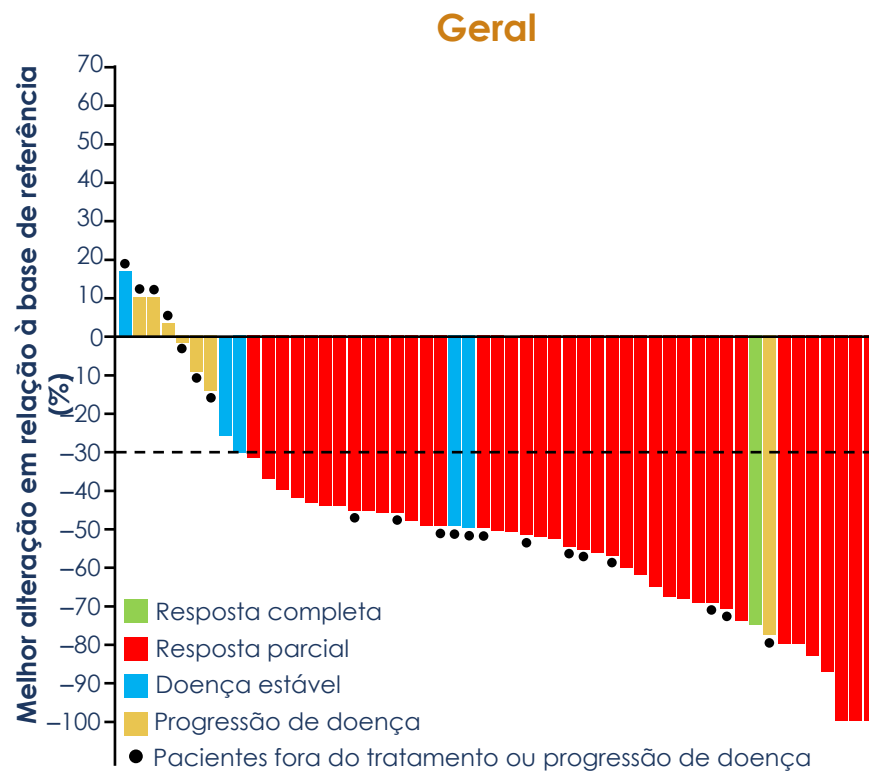
Metástases cerebrais assintomáticas foram permitidas em todas as coortes. Diferentes tratamentos podem ter sido recebidos em qualquer ordem e não necessariamente na sequência retratada acima; por exemplo, a QT pode ter sido feita antes ou depois de outra terapia a Tratamento até PD ou toxicidade inaceitável. b Linhas de terapia (se o mesmo TKI for administrado duas vezes, será contado como 2 linhas prévias de tratamento).

# Eficácia agrupada nas coortes EXP2 e EXP3A: Pacientes ALK+ tratados com Crizotinibe

	EXP2+3 <sup>a</sup> (n=59)
TRO, n/N (%) (IC de 95%)	41/59 (69) (56, 81)
TRO-IC, n/N (%) (IC de 95%)	25/37 (68) (50, 82)
DdR mediana, meses (IC de 95%)	NA (11,1, NR)
DdR ≥6 meses, nº/n (%)	20/41 (49)
SLP mediana, meses (IC de 95%)	NA (12,5, NA)

EXP2 = ALK+, coorte somente Crizotinibe  
EXP3A = ALK+ Crizotinibe + QT

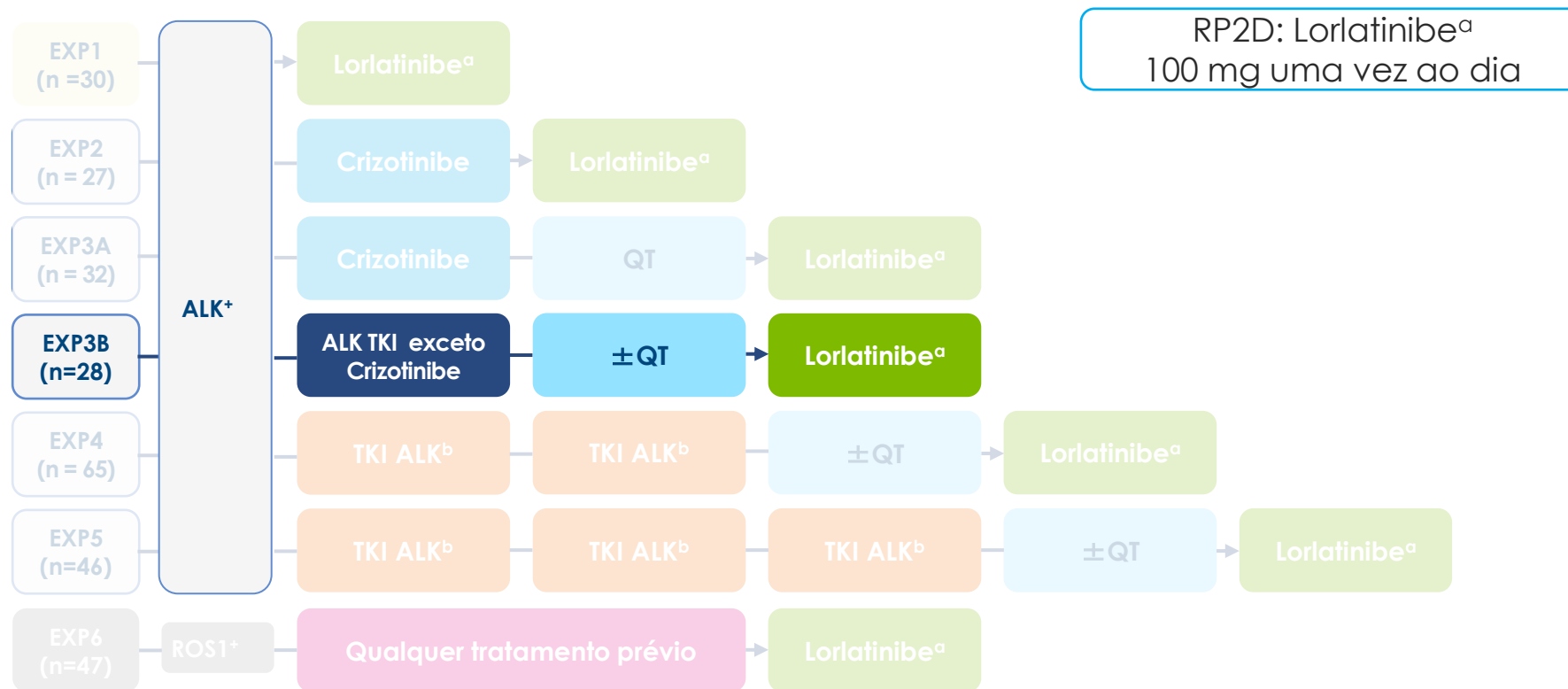
Um total de 37 pacientes (63%) tinham metástases cerebrais na base de referência.



O Lorlatinibe é eficaz em pacientes com tratamento prévio com Crizotinibe com ou sem quimioterapia prévia

# Eficácia na coorte EXP3B: ALK+, TKIs exceto o Crizotinibe, com ou sem quimioterapia prévia

**Fase 2**  
N = 275



**Desfechos primários:** resposta objetiva global e intracraniana  
**Principais desfechos secundários:** sobrevida livre de progressão, duração de resposta

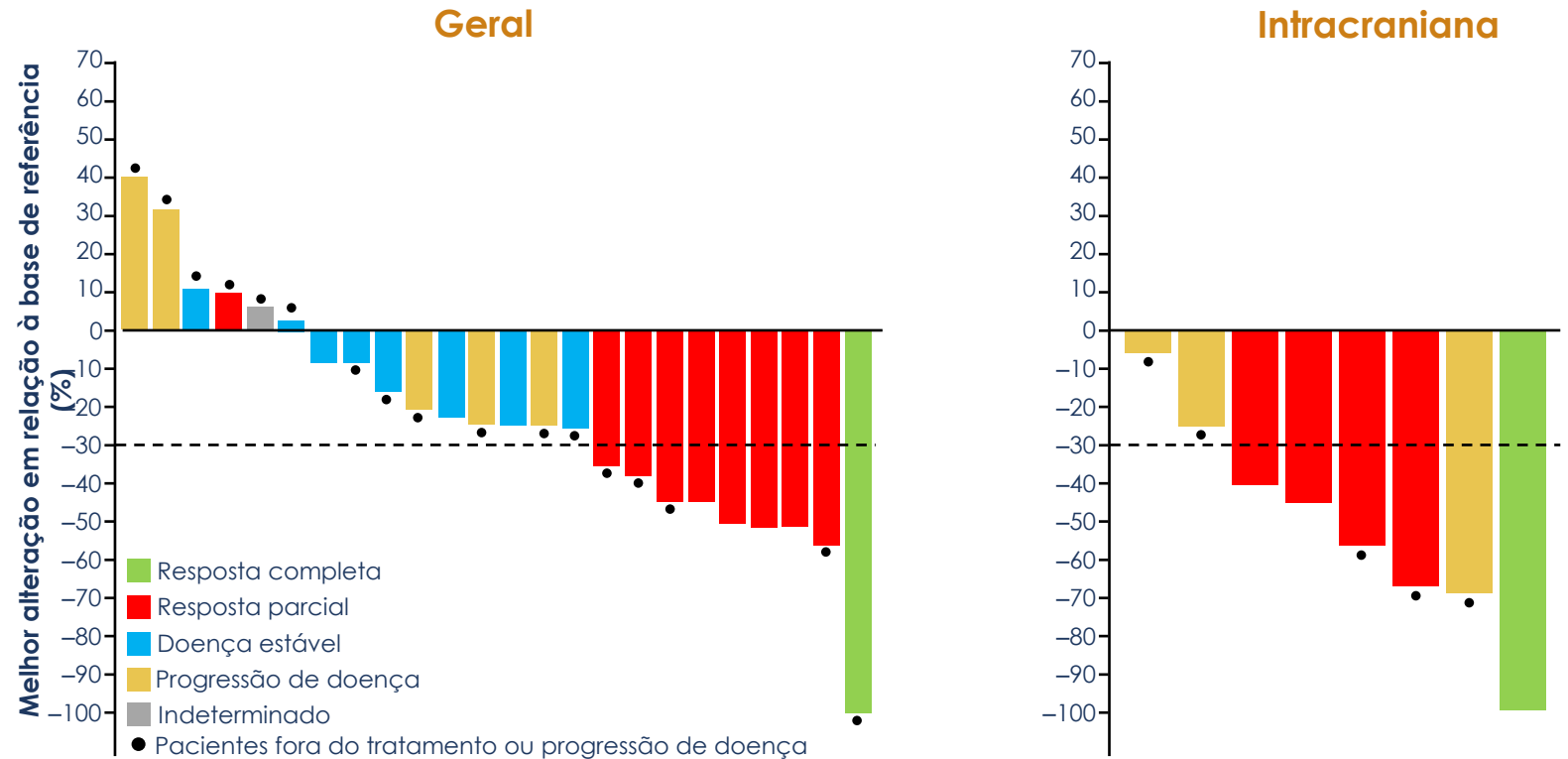
Data de corte dos dados: 2 de fevereiro de 2018  
Dados de eficácia apresentados para a EXP1-5 e dados de segurança apresentados para a EXP1-6

Metástases cerebrais assintomáticas foram permitidas em todas as coortes. Diferentes tratamentos podem ter sido recebidos em qualquer ordem e não necessariamente na sequência retratada acima; por exemplo, a QT pode ter sido feita antes ou depois de outra terapia a Tratamento até PD ou toxicidade inaceitável. b Linhas de terapia (se o mesmo TKI for administrado duas vezes, será contado como 2 linhas prévias de tratamento).

# Eficácia na coorte EXP3B: ALK+, TKIs exceto o Crizotinibe, com ou sem quimioterapia prévia

	<b>EXP3B (n = 27)</b>
<b>TRO, n/N (%) (IC de 95%)</b>	9/27 (33) (16, 54)
<b>TRO-IC, n/N (%) (IC de 95%)</b>	5/12 (42) (15, 72)
<b>DdR mediana, meses (IC de 95%)</b>	NA (4,1, NA)
<b>DdR ≥6 meses, nº/n (%)</b>	3/9 (33)
<b>SLP mediana, meses (IC de 95%)</b>	5,5 (2,9, 9,0)

Um total de 12 pacientes (44%) tinham metástases cerebrais na base de referência.



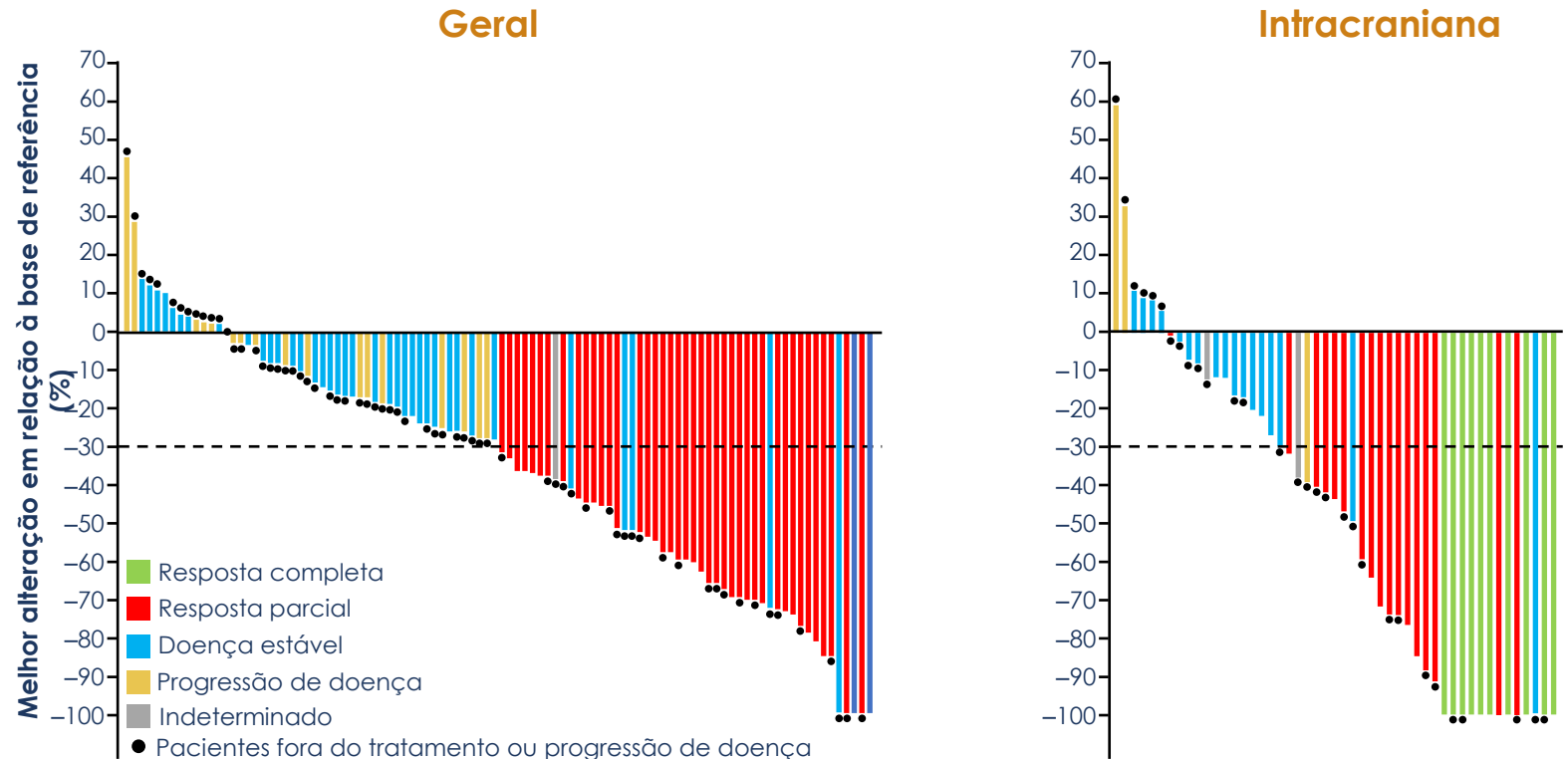
O Lorlatinibe é eficaz em pacientes que recebem um ALK TKI de segunda geração prévio, com ou sem quimioterapia;

# Eficácia agrupada nas coortes EXP4 e EXP5: ALK+, 2–3 TKIs ALK prévios ± quimioterapia

	<b>EXP4+5 (n=111)</b>
<b>TRO, n/N (%) (IC de 95%)</b>	43/111 (39) (30, 49)
<b>TRO-IC, n/N (%) (IC de 95%)</b>	40/83 (48) (37, 59)
<b>DdR mediana, meses (IC de 95%)</b>	NA (5,5, NA)
<b>DdR ≥6 meses, nº/n (%)</b>	20/43 (47)
<b>SLP mediana, meses (IC de 95%)</b>	6,9 (5,4, 9,5)

EXP4 = ALK+, 2 TKIs ALK ± QT  
EXP5 = ALK+, 3 TKIs ALK ± QT

Um total de 83 pacientes (75%)  
tinham metástases cerebrais na  
base de referência.



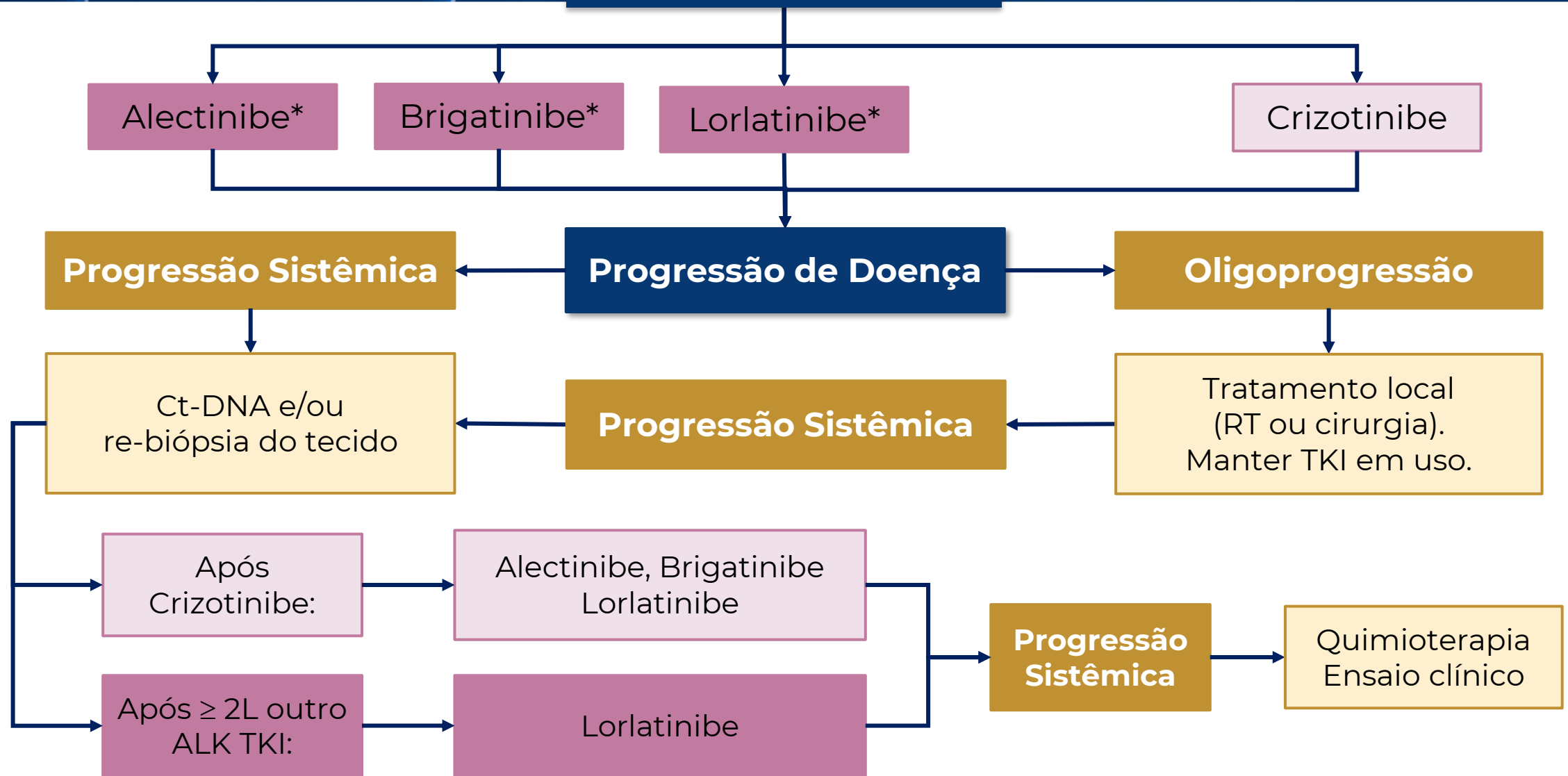
O Lorlatinibe é eficaz em pacientes pré-tratados com 2-3 TKIs ALK com e sem quimioterapia, incluindo pacientes com doença no SNC, potencialmente fornecendo outra opção terapêutica valiosa para esses pacientes

# Desafios nos mecanismos de resistência

- Tipos de mecanismo: necessidade de biópsia
- Oligoprogressão e papel de tto local
- Progressão clara: O que fazer?



## CPNPCm com rearranjo em ALK



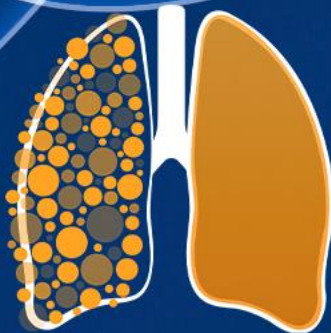
# CONCLUSÕES

- Diagnóstico molecular precisa ser rotina
- Inibidores ALK são padrão
  - Escolha de 1L: acesso, toxicidade, custo...
  - Escolha de 2 linha: depende de 1 linha, mecanismo de res
- Melhor sequência: ainda não definida
- Diversidade molecular precisa ser considerada
- Imunoterapia até o momento sem papel
- Qualidade de vida deve ser considerada
- Precisamos de dados de OS e mais drogas...

STUDY | LACOG 1918  
**PATIENT  
JOURNEY**

Patient Journey with advanced  
lung cancer positive for ALK  
fusion in Brazil





12º SIMPÓSIO  
INTERNACIONAL DE

CÂNCER DE  
PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

# OBRIGADA!

(71) 999793545

*eldsamira@gmail.com*

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

