



Um novo olhar para pacientes difíceis de tratar no CPNPC metastático 1L

Guilherme Harada | CRM 162463





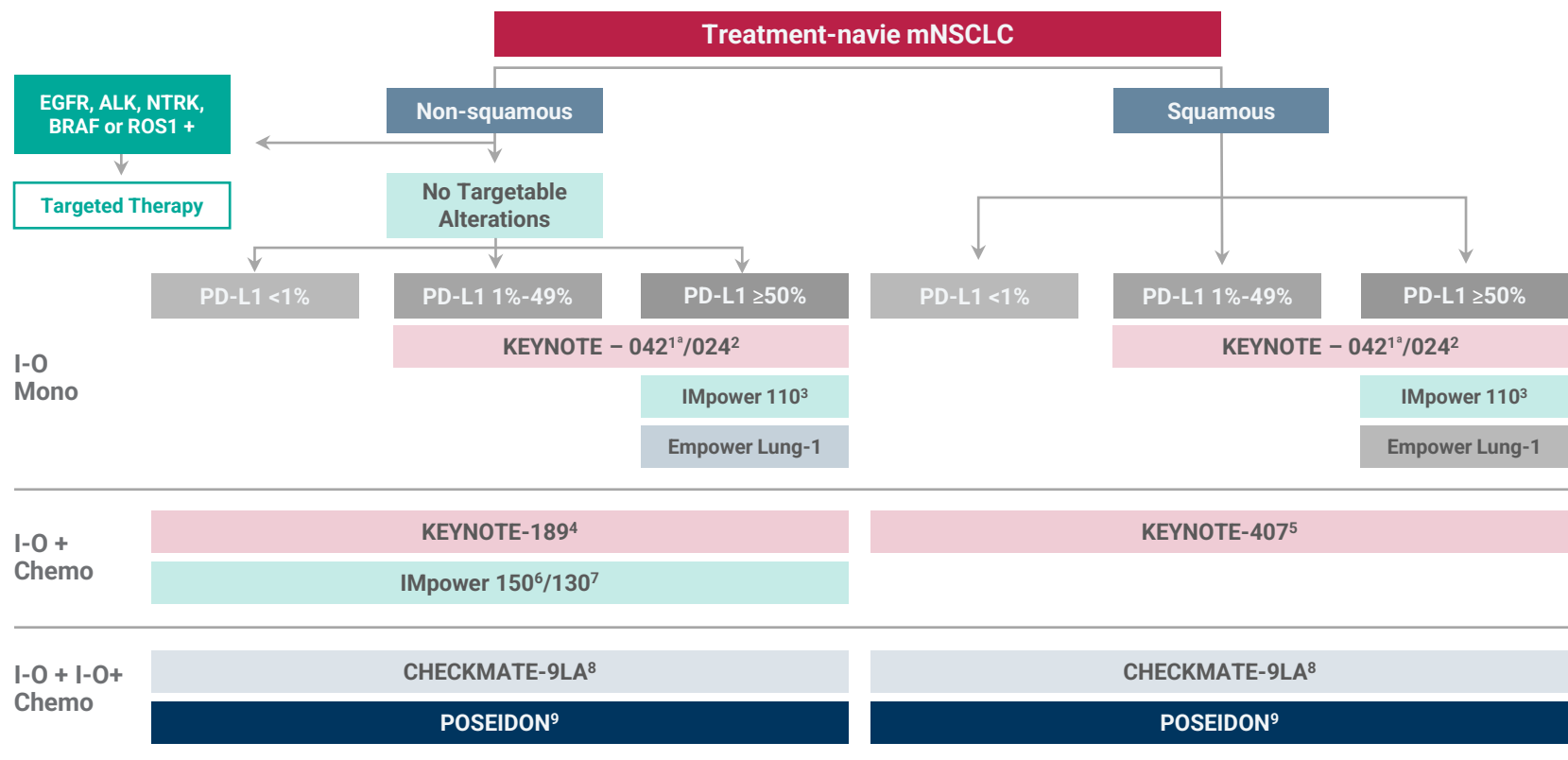
Conflito de Interesses

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro:

- **Honorários Recebidos por Aulas Médicas:** Bayer, BMS, MSD, AstraZeneca, Merck, Lilly, J&J, Takeda, Daiichi
- **Apoio para participação de congressos/eventos de educação médica:** AstraZeneca, Lilly, J&J, Daiichi
- **Participação em Advisory Board:** MSD, BMS, Lilly, AstraZeneca, Takeda.
- **Research involvement:** Roche, Sanofi, BMS, Lilly, Daiichi, Abbvie



Tratamentos Imuno oncológicos positivos para 1L do CPNPC avançado

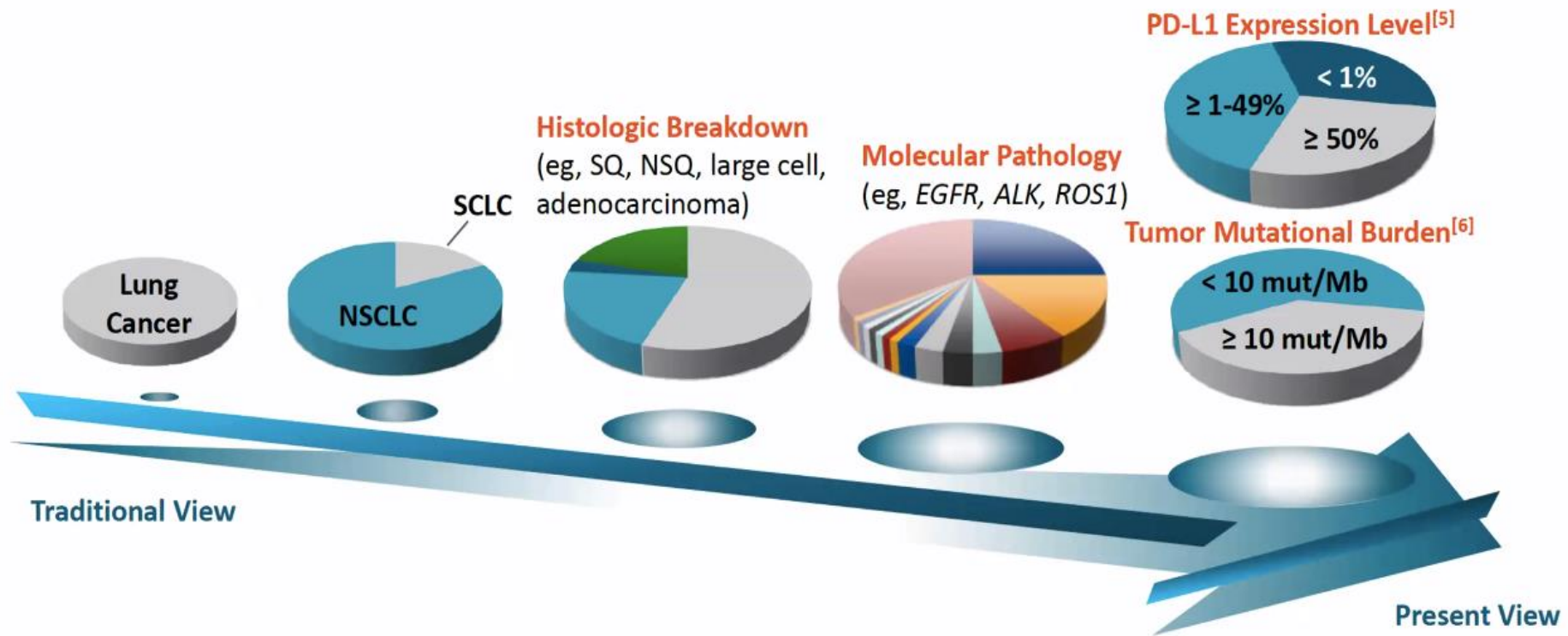


1L= Primeira Linha. CPNPC = câncer de pulmão de não pequenas células; SG: sobrevida global; I-O: Imunoterapia

*Em pacientes com CPNPC EGFR mutado ou ALK-positivo, atezolizumabe, em combinação com bevacizumabe, paclitaxel e carboplatina, é indicado na UE após falha de terapias direcionadas apropriadas
1. Mok TSK et al. Oral presentation at ELCC 2019. Abstract 1020. 2. Brahmer J et al. Oral presentation at ESMO 2020. Abstract LBA51. 3. Spigel D et al. Presentation at ESMO 2019. Abstract LBA78.
4. Rodriguez-Abreu 2019; 20(7): 924-937. 5. Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. 8.Paz-Ares L et Lancet Oncol 2021; 22(2): 198-211. 6. Socinski MA, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Nov;16(11):1909-1924. 7. West H, et al. Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):924-937. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6. Epub 2019 May 20. PMID: 31122901. 8. Paz-Ares L, et al. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):198-211. 9. Johnson ML, et al.. J Clin Oncol. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227



Heterogeneidade do Câncer de Pulmão



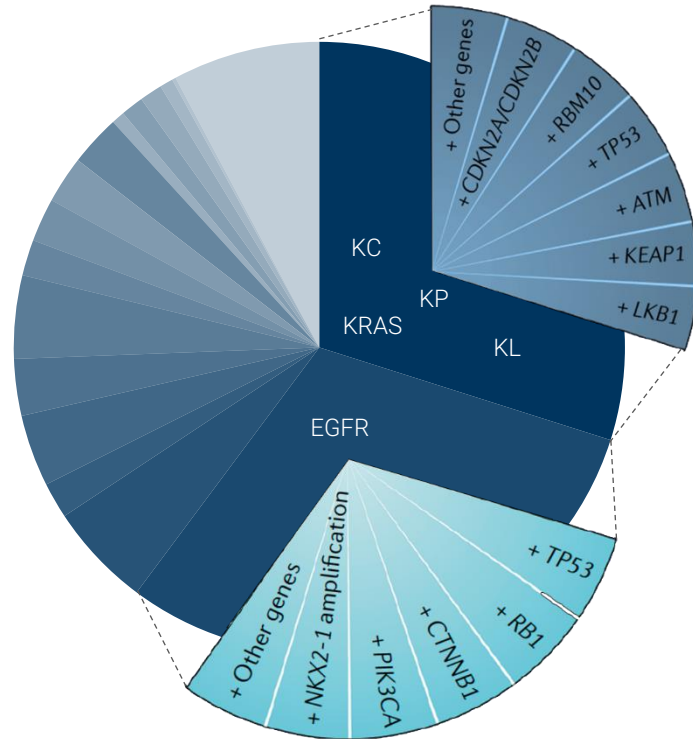
1. Cooper. Pathology. 2011;43:103. 2. Langer. J Clin Oncol. 2010;28:5311. 3. Galon. Immunity. 2013;39:11.
4. Pao. Lancet Oncol. 2011;12:175. 5. Krigsfeld. AACR 2017. Abstr CT143. 6. Hellmann. NEJM. 2018;378:2093.



Modelo de Estratificação Molecular do Adenocarcinoma de Pulmão

Subgrupos baseados em co-alterações genômicas

- ▶ Determinam prognóstico
- ▶ Resposta preditiva a terapias sistêmicas
- ▶ Influenciam no mecanismos da resposta imune
 - ▶ Inata
 - ▶ Adquirida



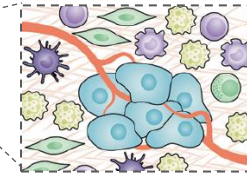
Aparência histopatológica e diferenciação



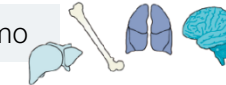
Hallmarks autônomos das células cancerígenas (proliferação, evasão de apoptose e supressão de crescimento, instabilidade genômica e bioenergética alterada)



Composição do microambiente tumoral



Propensão metastática e tropismo

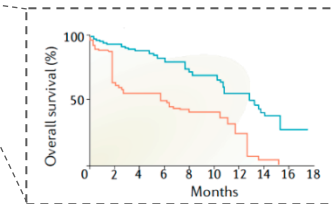
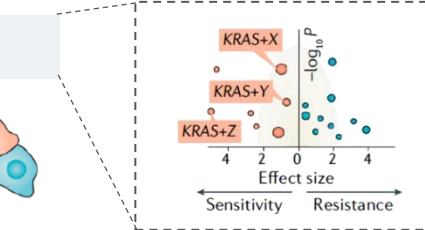


Dependências moleculares orientadas por co-mutação

Mecanismos de resistência adquirida



Resposta à terapia e prognóstico





Pacientes Difíceis de Tratar



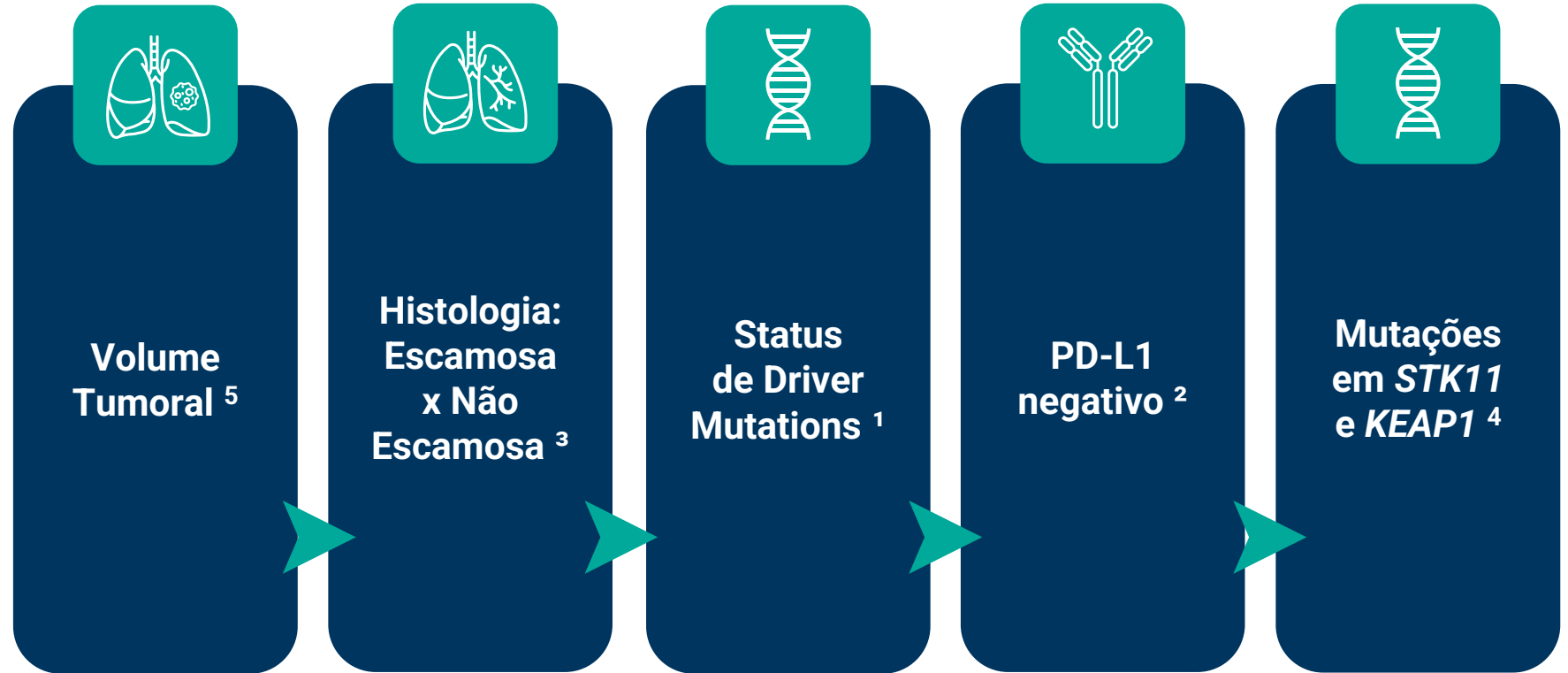


Classificando os Pacientes Difíceis de Tratar



PONTOS FUNDAMENTAIS

que definem o risco do paciente



1. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 511, 543–550 (2014); 2. L.H. Schmidt, et al. PD-1 and PD-L1 expression in NSCLC indicate a favorable prognosis in defined subgroups *PLoS One*, 10 (2015), p. e0136023; 3. Cheng TY, et al. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. *J Thorac Oncol* 2016;11:1653-1671/ Soldera SV, Leigh NB. Update on the treatment of metastatic squamous non-small cell lung cancer in new era of personalized medicine. *Front Oncol* 2017;7:50-50.; 4. Skoulidis F, et al. *STK11/LKB1* Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in *KRAS*-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov* (2018) 8 (7): 822–835. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>; 5. Sakata Y, et al. Comparisons between Tumor Burden and Other Prognostic Factors that Influence Survival of Patients with Non-small Cell Lung Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thorac Cancer*. 2019;10:2259–66



Alterações moleculares impactam diretamente na sobrevida global ^{1,2}

Pacientes com **STK11**, **KEAP1**, **KRAS** foram considerados de alto risco, com pior prognóstico e menores taxas de SG ²

Mutações Prognósticas

BAIXO

Fusão RET; Fusão ROS 1; TP53, EGFR; Fusão ALK; Outros.

INTERMEDIÁRIO-BAIXO

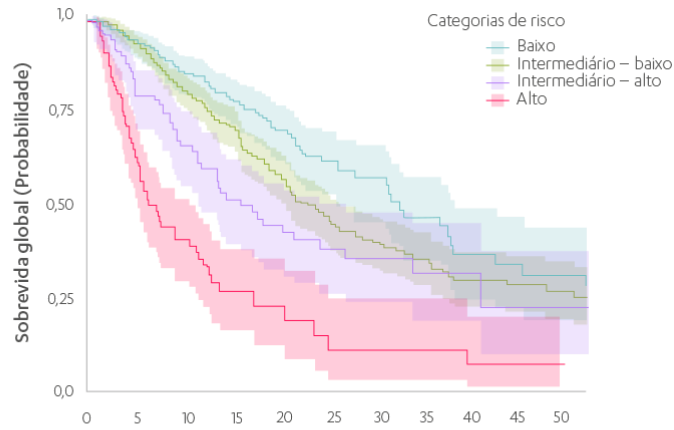
TP53, EGFR; TP53; KRAS; TP53, KRAS; TP53, SMARCA4; TP53, Fusão ROS1; TP53, EGFR, SMARCA4; TP53, Fusão RET; TP53, Fusão ALK.

INTERMEDIÁRIO-ALTO

TP53, KEAP1; KRAS, STK11; TP53, STK11; KRAS, KEAP1; TP53, KRAS, KEAP1; TP53, KRAS, STK11; STK11; KEAP1.

ALTO

KRAS, STK11, KEAP1; TP53, STK11, KEAP1; KRAS, STK11, KEAP1, SMARCA4; STK11, KEAP1; TP53, KRAS, STK11, KEAP1; STK11, KEAP1, SMARCA4; TP53, S



	Média de Score de risco	Mediana de SG	Meses		SG: 1 ano	SG: 3 anos	HR
			95% IC				
Baixo	1,5	32,8	(26,3-38,5)		0,85	0,48	--
Intermediário – baixo	2,8	24,3	(20,9-27,2)		0,78	0,35	1,3
Intermediário – alto	5,3	14,7	(11,7-21,8)		0,61	0,35	1,8
Alto	7,7	7,3	(5,5-10,9)		0,36	0,09	4,6

Adaptado de: Shen R et al. JCO Precis Oncol 2019.

MUTAÇÃO:

KRAS ³

Heterogênea em sua biologia e comportamento clínico. ³

STK11 ³ e **KEAP1** ³

Podem ser relacionados à supressão imunológica e rápida progressão do tumor. ³

Prevalência das mutações nos pacientes com CPNPC⁴

29% KRAS⁴ | 12% STK11⁴ | 6% KEAP1⁴

1. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small cell lung cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer. 2019;19(9):495-509.

2. Shen R et al. JCO Precis Oncol 2019.

3. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand)1 inhibition in STK11 – and KEAP1-mutante lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. J Thorac Oncol. 2021;17(3):399-410.

4. Huang RSP, et al. Landscape of Biomarkers in Non-small Lung Cancer Using Comprehensive Genomic Profiling and PD-L1 immunohistochemistry. Pathol Oncol Res. 2021 Mar 11; 27:592997. doi: 10.3389/pore.2021.592997. PMID: PMC822230.

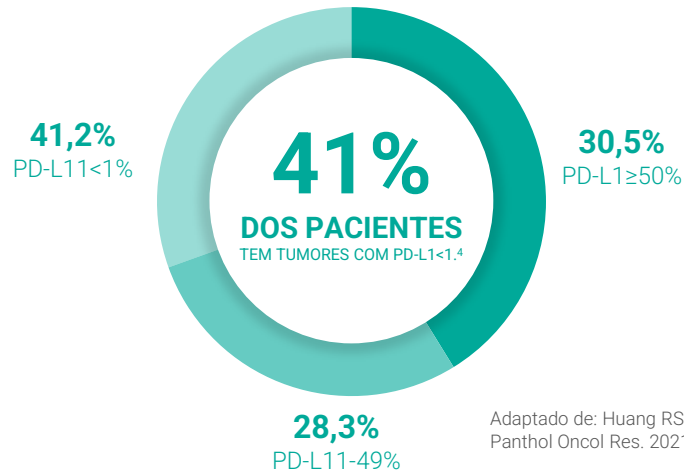


CPNPC metastático é uma doença heterogênea e o conhecimento do status de alguns biomarcadores é determinante na escolha do melhor tratamento para o paciente ¹

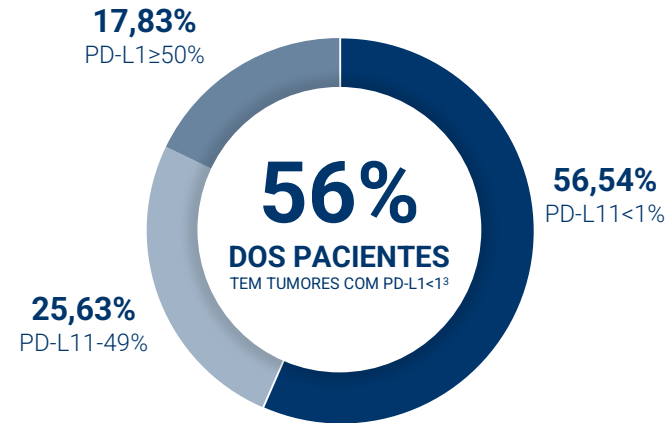
Alguns biomarcadores podem indicar pior prognóstico e necessidade de novas combinações de tratamentos ²

PD-L1 NEGATIVO - INCIDÊNCIA

CENÁRIO GLOBAL⁴



CENÁRIO BRASILEIRO³



CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Pacientes com baixa expressão ou PD-L1 negativo têm maior probabilidade de apresentar resistência primária à terapia anti-PD-(L)1 (vs PD-L1-alto).²

Dados de mundo real sugerem que ainda há **oportunidade para busca de melhores tratamentos** em pacientes baixos expressores ou com PD-L1 negativo.⁵

Tumores com PD-L1 < 1% **podem ter menor infiltração** de linfócitos T no microambiente tumoral.⁶

1. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small cell lung cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer. 2019;19(9):495-509. 2. Yu, Yungfang; Zeng, Dongqiang; Ou, Qiyun; et al. JAMA Network Open. 2019;2(7)/p6/42/li 16-23;p7/fig 2B; Supplement p49 Fig e21B; 3. Gelatti ACZ, Cordeiro de Lima VC, Freitas H, et al. Clin Lung Cancer. 2020;21(6):e511-e515. 4. Chocarro de Erauso L, Zuazo M, Arasan H, et al: Resistance to PD-L1/PD-1 blockade immunotherapy. A tumor-intrinsic or tumor-extrinsic phenomenon? Front Pharmacol 11:441, 2020; 5. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, et al: Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 156:41-49, 20216. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res. 2015 Jun 1;75(11):2139-45. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255. PMID: 25977340; PMCID: PMC4452411.



Mecanismo de Ação e Desenho do Estudo





Desenho do estudo POSEIDON

Estudo de Fase III, global, randomizado, aberto e multicêntrico em CPNPC metastático 1L

Características da População

Estágio IV CPNPC

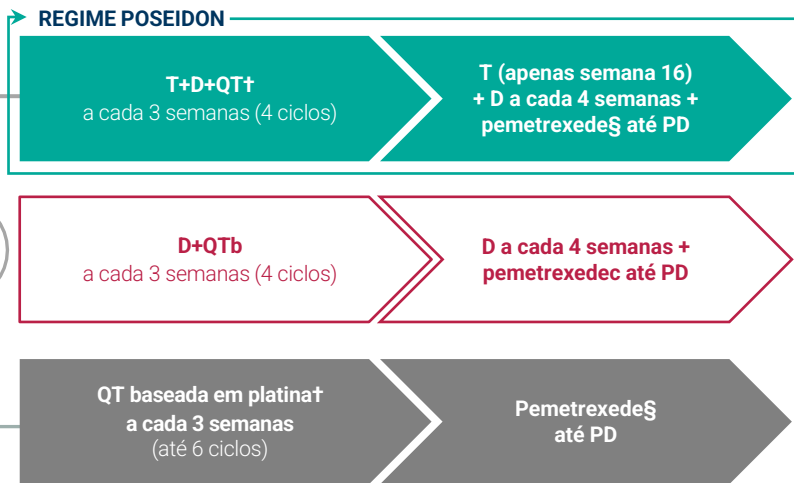
N=1013 (randomizado)

- EGFR/ALK selvagem
- ECOG PS 0 ou 1
- Sem tratamento prévio para doença metastática
- Biópsia tumoral* e amostra de plasma basal (para ctDNA)

Fatores de estratificação

- Expressão de PD-L1
- Estágio da doença (IVA vs IVB)
- Histologia (NSQ vs SQ)

R
1:1:1



Desfechos:
T+D+QT vs QT:
• SLP‡ • SG

Desfechos:
D+QT vs QT:
• SLP‡ • SG

Características Demográficas

Status de expressão de PD-L1, No(%)

	TC ≥ 50%	TC < 50%	TC ≥ 1%	TC < 1%
T+D+QT	29,9% (101)	70,1% (237)	63,0% (213)	37,0% (125)
QT	28,8% (97)	71,2% (240)	61,4% (207)	38,6% (130)

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células. ctDNA, DNA tumoral circulante; D, durvalumabe; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD, progressão da doença; PS, performance status; T, tremelimumabe; TC, célula tumoral * Recém-adquirido ou arquivado (<3 meses); †Opções de QT: gemcitabine + carboplatin/cisplatin (SQ), pemetrexed + carboplatin/cisplatin (NSQ) or nab-paclitaxel + carboplatin (para as duas histologias); ‡ Por revisão central independente cega (RECIST v1.1); §Pacientes com histologia NSQ que inicialmente receberam apenas pemetrexed-platina (se elegíveis); pemetrexed a cada 3 semanas também permitida no braço QT;



Regime Poseidon: IMFINZI™ + IMJUDO® e QT¹

Controla, ativa, potencializa e sustenta a resposta imunológica.¹

Administração*

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7
 IMJUDO® tremelimumabe <small>Solução para diluição para infusão de 20 mg/mL. §II</small>	75 mg IV dose fixa	60	✓	✓	✓	✓	✓
 IMFINZI™ durvalumabe <small>Solução injetável para infusão intravenosa 50 mg/mL. §</small>	1.500 mg IV dose fixa	60	✓	✓	✓	✓	✓
QT padrão de tratamento à base de platina [†]	✓	✓	✓	✓	PARAMETREXED OPCIONAL: A CADA 4 SEMANAS. Tratar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.*		
	A cada 3 semanas				A cada 4 semanas		



DURAÇÃO DA INFUSÃO DE IMJUDO: 1H

Após IMJUDO®, sugere-se:

- No 1º ciclo, iniciar Imfinzi™ após 1h ou no máximo 2h.
- A partir do 2º ciclo, pode-se seguir direto com Imfinzi™ se não houver contraindicações.



DURAÇÃO DA INFUSÃO DE IMFINZI™: 1H

Após IMFINZI™, sugere-se:

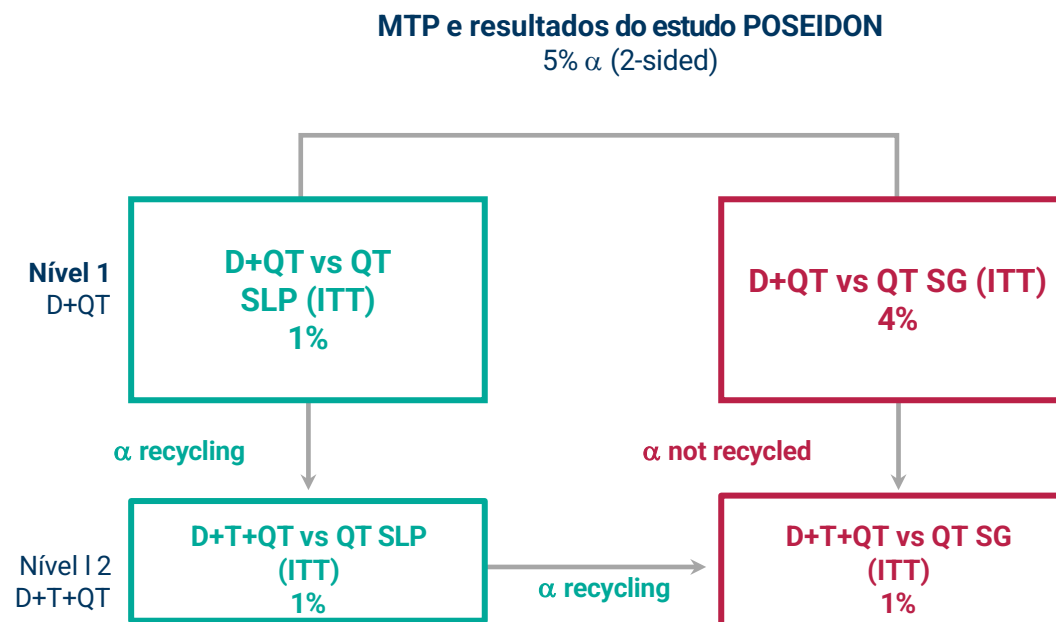
- No 1º ciclo, iniciar QT após 1h ou no máximo 2h.
- A partir do 2º ciclo, iniciar QT após 30 min se não houver contraindicações.

*Posologia recomendada para pacientes com peso corporal ≥30 kg. Para pacientes com peso corporal <30 kg, consulte bula local. † A QT baseada em platina é administrada a cada 3 semanas por 4 ciclos. As opções incluem pemetrexede + carboplatina/cisplatina (não escamosas); gencitabina + carboplatina/cisplatina (escamosa); ou nab-paclitaxel + carboplatina (qualquer histologia). A partir da semana 12, os pacientes não escamosos que receberam pemetrexede como parte do regime de primeira linha podem continuar manutenção com pemetrexede Q4W até progressão. ‡ Para pacientes não escamosos que receberam tratamento com pemetrexede e carboplatina/cisplatina. § Infusão intravenosa durante 60 minutos. Se os pacientes receberem menos de 4 ciclos de quimioterapia à base de platina, os ciclos restantes de IMJUDO (até um total de 5) deverão ser administrados após a quimioterapia à base de platina. Fase de quimioterapia, juntamente com IMFINZI, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.



Análise Estatística ¹

- ▶ Um MTP pré planejado foi validado por autoridades regulatórias
- ▶ Análise de SLP final pré planejada com 75% de maturidade
 - Na data de corte (24 julho de 2019), havia ocorrido 511 eventos entre os braços D+QT e QT (76% maturidade)
- ▶ Análise final de Sobrevida Global planejada com 80% de maturidade
 - Na data de corte (12 março de 2021), havia ocorrido 549 eventos entre os braços D+QT e QT (81% de maturidade)
- ▶ A positividade para qualquer um dos desfechos primários (Nível 1) desencadeia a análise dos principais desfechos secundários (Nível 2)
 - A positividade de qualquer um dos desfechos de Nível 2 permite a reciclagem de um α para outro desfecho
- ▶ SLP e SG foram analisadas usando o teste de log-rank, ajustado para avaliar a expressão de PD-L1, estágio da doença e histologia
- ▶ Os desfechos SLP e SG foram analisados usando um teste log-rank estratificado, considerando expressão de PD-L1, estágio da doença e histologia



IC: intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; HR, hazard ratio; ITT, intenção de tratar; MTP, multiple testing procedure; mut, mutations; SG, sobrevida global; PD-L1, ligante de morte celular programada 1; SLP, sobrevida livre de progressão; T, tremelimumabe

1. Johnson ML, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. (Data Supplement)



Resultados na População ITT

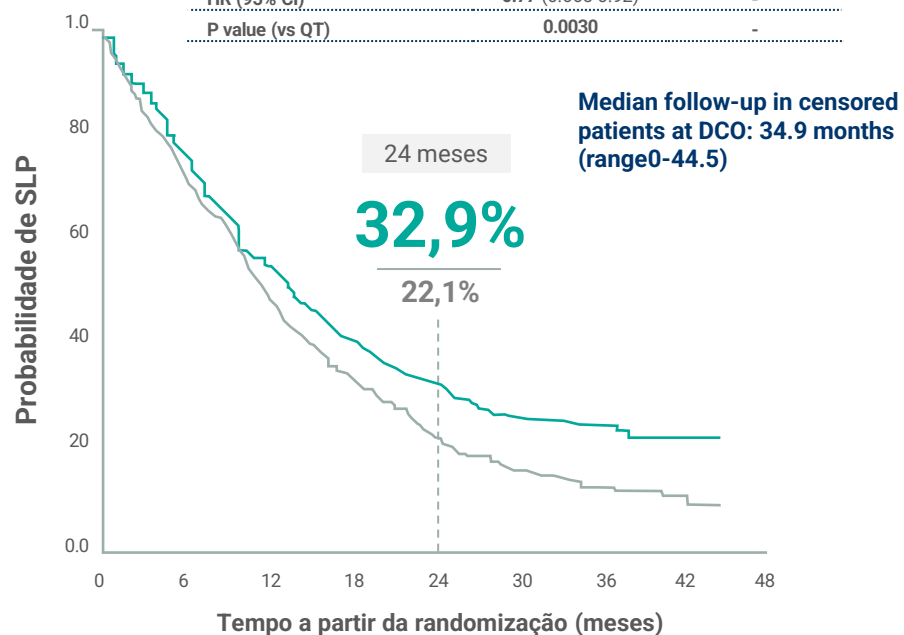




Benefícios significativos de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão (Primeira Análise Interina)

Sobrevida Global

	D+T+QT	QT
Eventos, n/N(%)	251/338 (74.3)	285/337 (84.6)
mOS, mês (95% CI)	14.0 (11.7-16.1)	11.7 (10.5-13.1)
HR (95% CI)	0.77 (0.665-0.92)	-
P value (vs QT)	0.0030	-

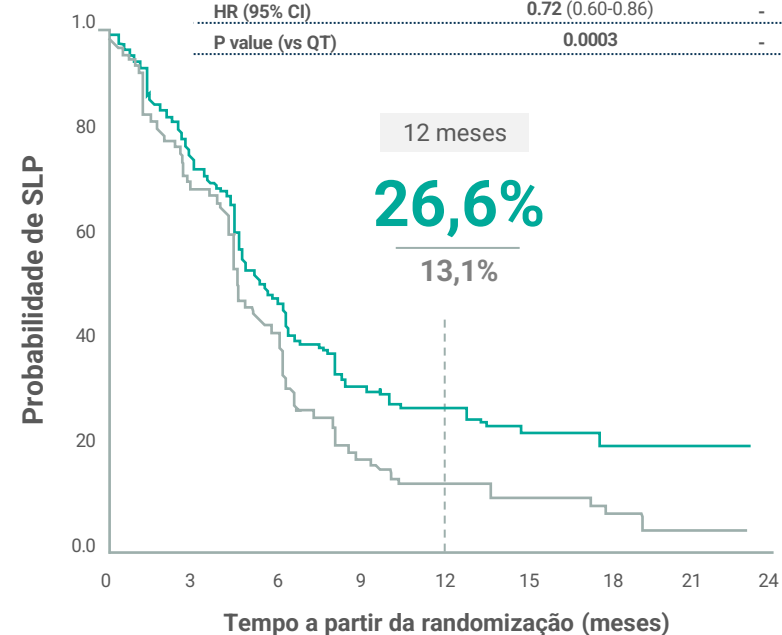


Nº de risco

	338	298	161	217	183	159	137	120	109
D+T+QT	338	298	161	217	183	159	137	120	109
QT	337	284	236	204	160	132	111	91	72

Sobrevida Livre de Progressão (ITT)¹

	T+D+QT	QT
Pacientes com resposta objetiva confirmada, n/Na (%)	238/338 (70.4)	588/337 (76.6)
mSLP, mês (95% CI)	6.2 (7.2-NE)	4.8 (mês)
HR (95% CI)	0.72 (0.60-0.86)	-
P value (vs QT)	0.0003	-



Nº de risco

	338	243	161	94	56	32	13	5	0
T+D+QT	338	243	161	94	56	32	13	5	0
QT	337	219	43	43	23	12	3	2	0

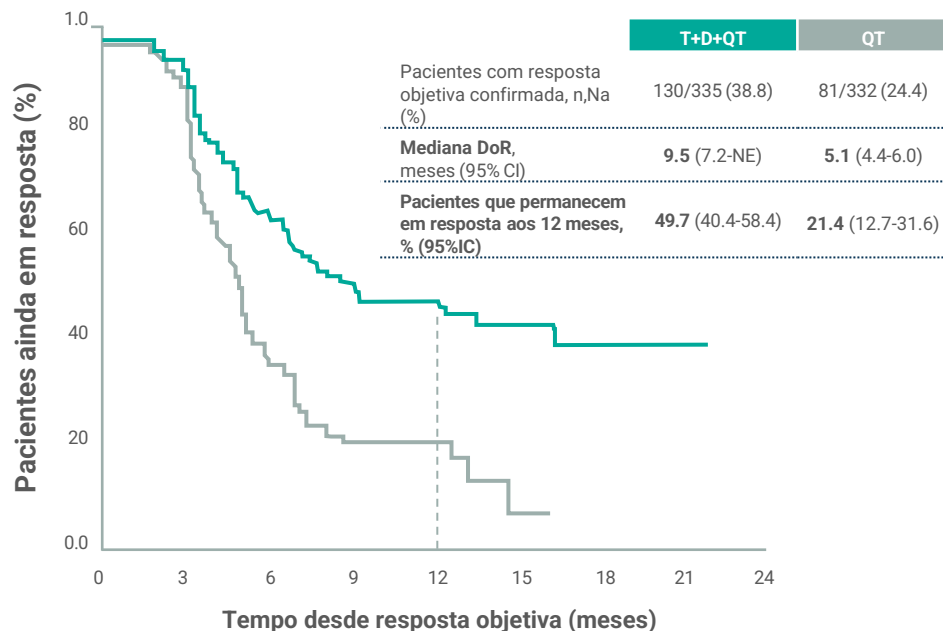
SG: Sobrevida Global; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; QT: Quimioterapia.

Johnson ML, et al.. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227

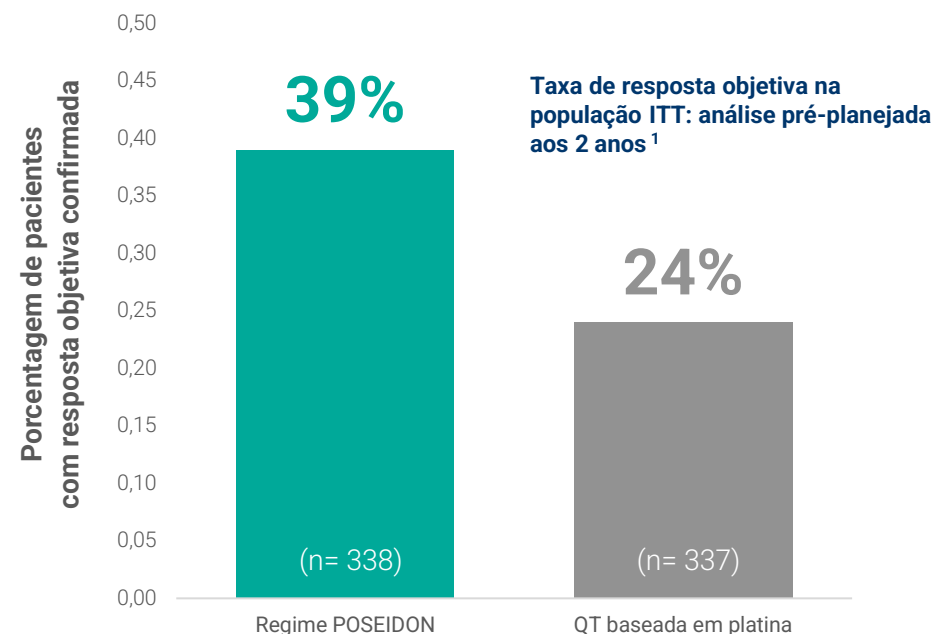


Regime Poseidon oferece resultados a longo prazo, dobrando a duração de resposta ao tratamento em 1 ano vs QT.¹

Duração de Resposta (ITT)¹



Taxa de Resposta Objetiva (ITT)¹



Data de corte da SLP: 24 Julho 2019

aResposta objetiva confirmada por BICR avaliada em pacientes com doença mensurável no início do estudo; a confirmação não foi exigida por protocolo (análise post-hoc)

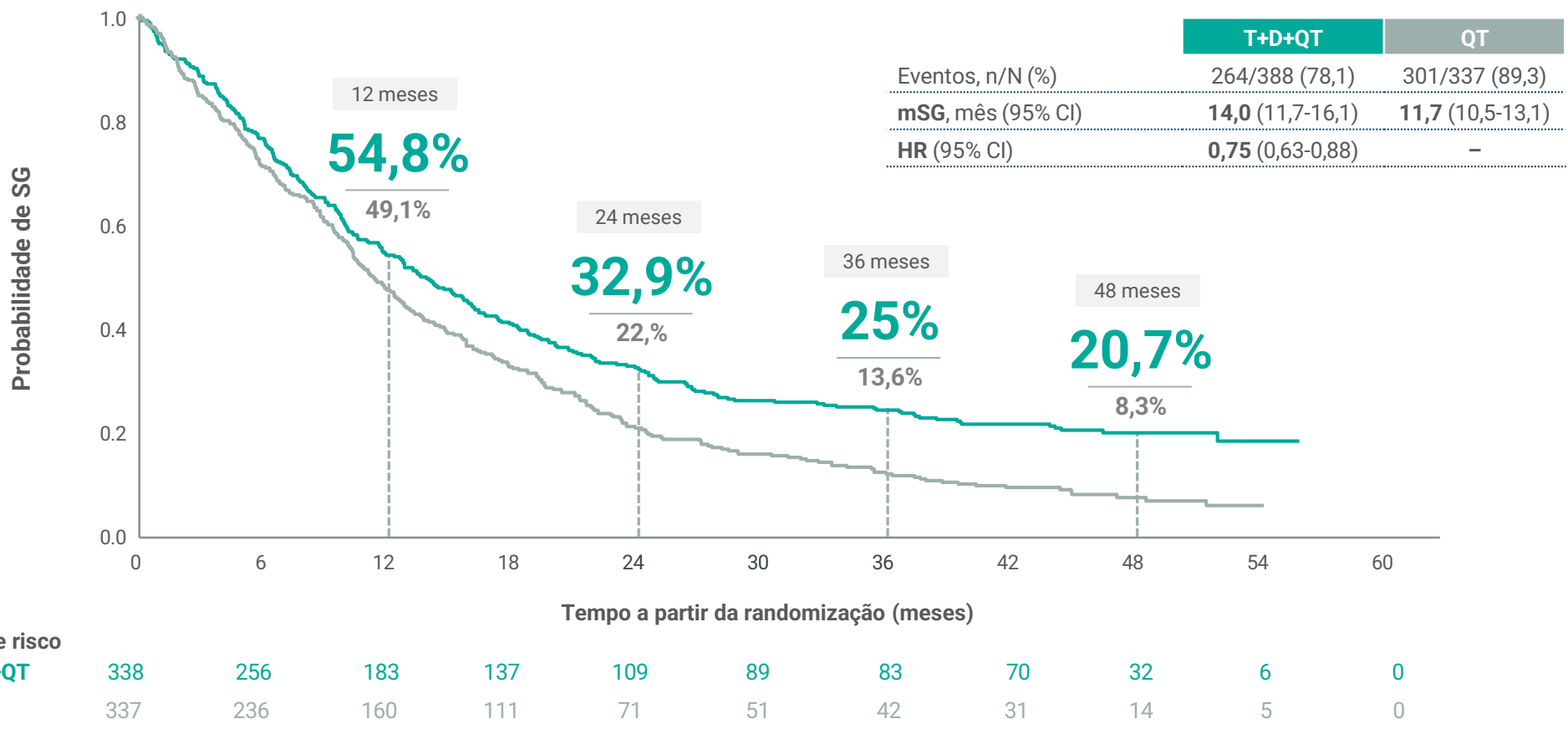
SLP, sobrevida livre de progressão; T, tremelimumabe; QT: quimioterapia; D: durvalumabe



Benefícios de Sobrevida Global consistentes e sustentados a longo prazo com Regime POSEIDON

Acompanhamento de 4 anos

25% de redução de risco de morte vs QT e ~21% pacientes vivos no regime Poseidon vs 8,3% QT em 4 anos



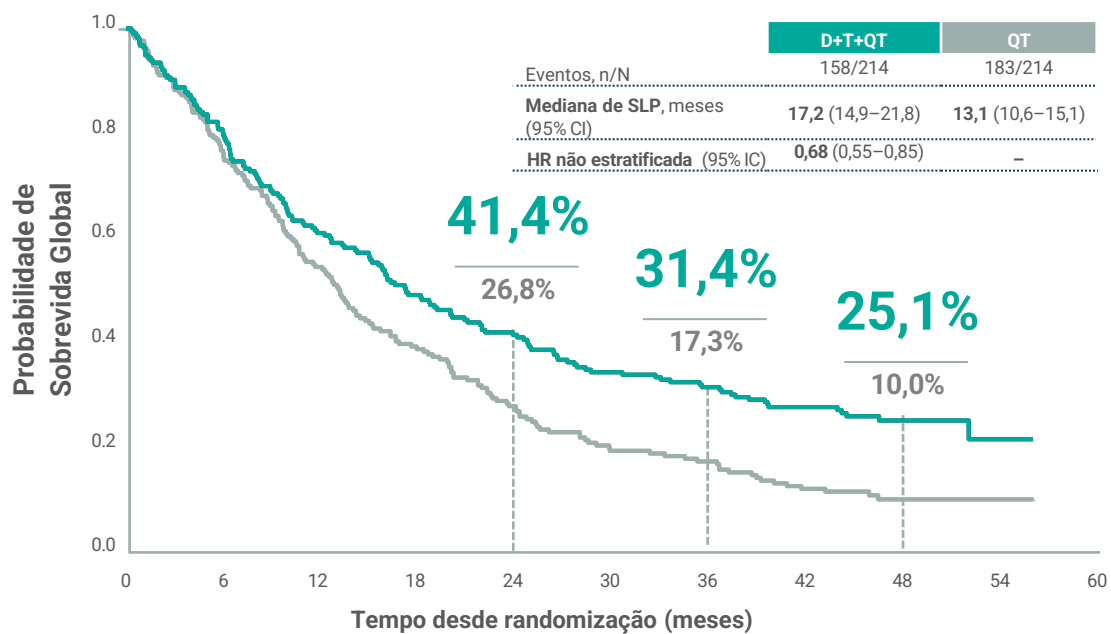
SG: Sobrevida Global; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; QT: Quimioterapia. D: durvalumabe. T: tremelimumabe. QT: quimioterapia
Johnson ML et al. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 9-13 September 2022, Paris, France (abstract #LBA59)





Sobrevida Global por Histologia

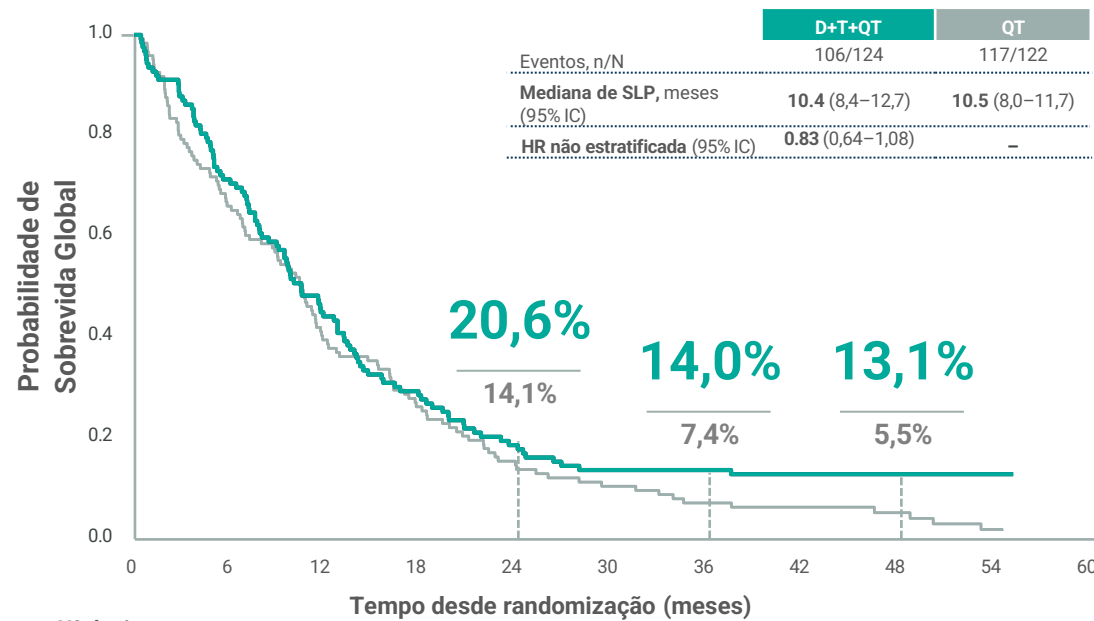
Não-escamosa



Nº de risco

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+QT	214	169	129	103	87	72	66	57	25	3	0
QT	214	155	111	79	54	38	33	23	9	4	0

Escamosa



Nº de risco

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+QT	124	87	54	34	22	17	17	13	7	3	0
QT	122	80	48	32	17	13	9	8	5	1	0

Data de corte: 11 Março 2022. Análise Exploratória: nenhum teste estatístico formal realizado. IC: intervalo de confiança QT: Quimioterapia; D, durvalumabe; DCO, data de corte; HR, hazard ratio; mOS, mediana de sobrevida global; SG, sobrevida global; T, tremelimumabe.

Johnson ML et al. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 9–13 September 2022, Paris, France (abstract #LBA59).



Resultados por Expressão de PD-L1

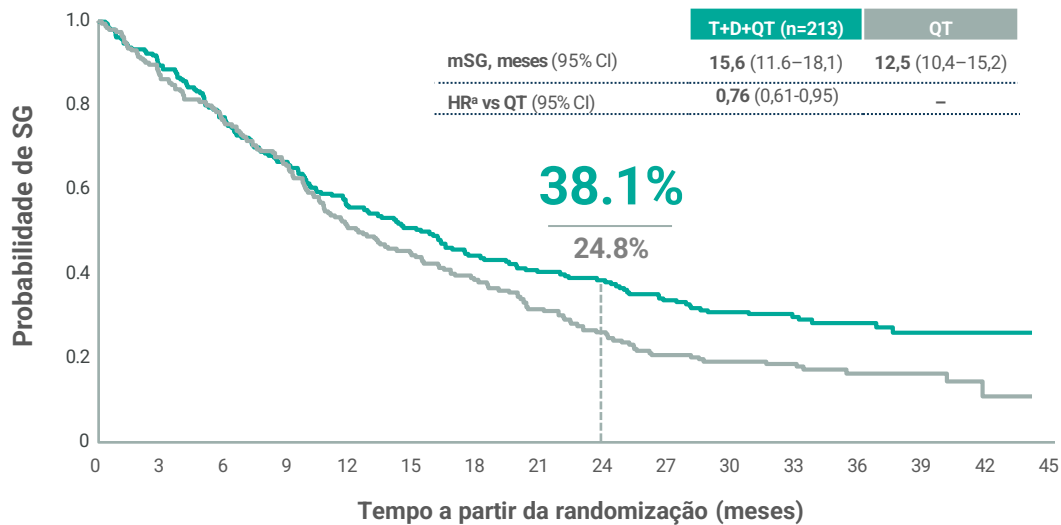




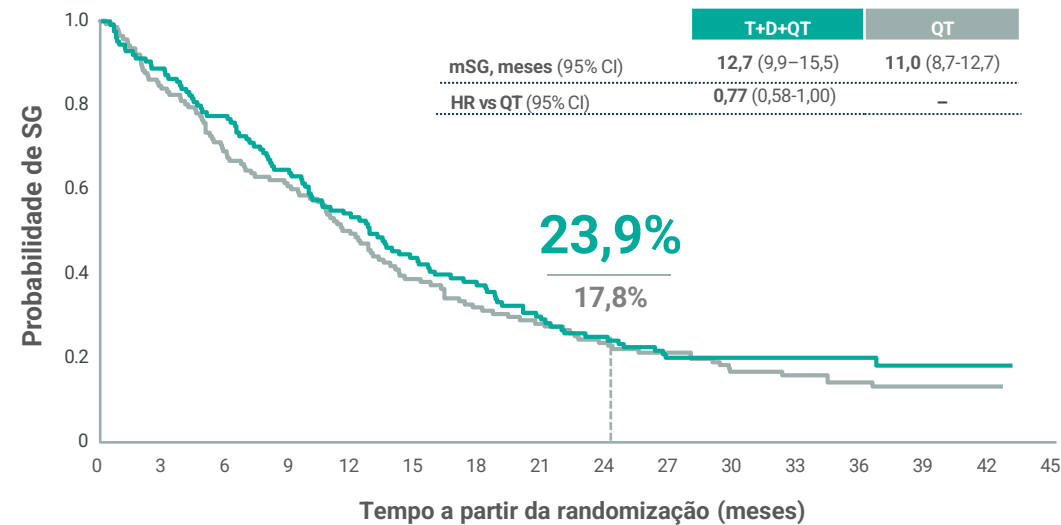
Sobrevida Global por expressão de PD-L1

REGIME POSEIDON demonstrou uma redução de 23% de risco de morte em pacientes com PD-L1 negativo vs QT

PD-L1 TC $\geq 1\%$



SG em pacientes com PD-L1 < 1%



No. de risco	T+D+QT	213	188	160	138	117	106	92	85	80	71	64	43	30	13	6	0
QT	207	178	154	132	103	89	77	63	50	42	38	26	12	9	3	0	0

No. de risco	T+D+QT	125	110	96	79	66	53	45	35	29	24	24	21	11	7	3	0
QT	130	106	82	72	57	43	34	28	22	20	14	12	9	4	3	0	0

- ▶ Benefício de SG foi consistente para população ITT independentemente da expressão de PD-L1.
- ▶ Mediana de SG foi maior no Regime Poseidon vs QT, com fup de 2 anos, taxas de Sobrevida Global indicaram benefício sustentado.

DCO: 12 de março de 2021

aHR calculado usando um modelo de riscos proporcionais de Cox não estratificado

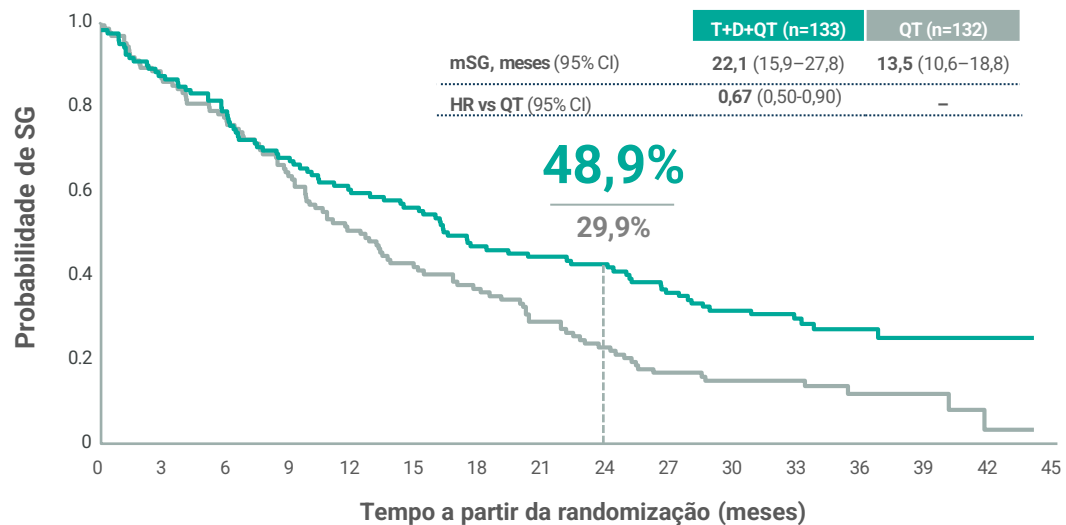
DCO, data de corte; CT, células tumorais; IC: intervalo de confiança; QT: quimioterapia; D, durvalumabe; HR, taxa de risco; ITT, intenção de tratar; CPNPCm, câncer de pulmão não pequenas células metastático; SGm, mediana de sobrevida global; SG: sobrevida global; PD, progressão da doença; PD-L1, ligante de morte celular programado 1; SLP, sobrevida livre de progressão; T, tremelimumabe

Garon E et al. Presented at the World Conference on Lung Cancer (WCLC), 6–9 August 2022, Vienna, Austria (poster #EP08.01-027)



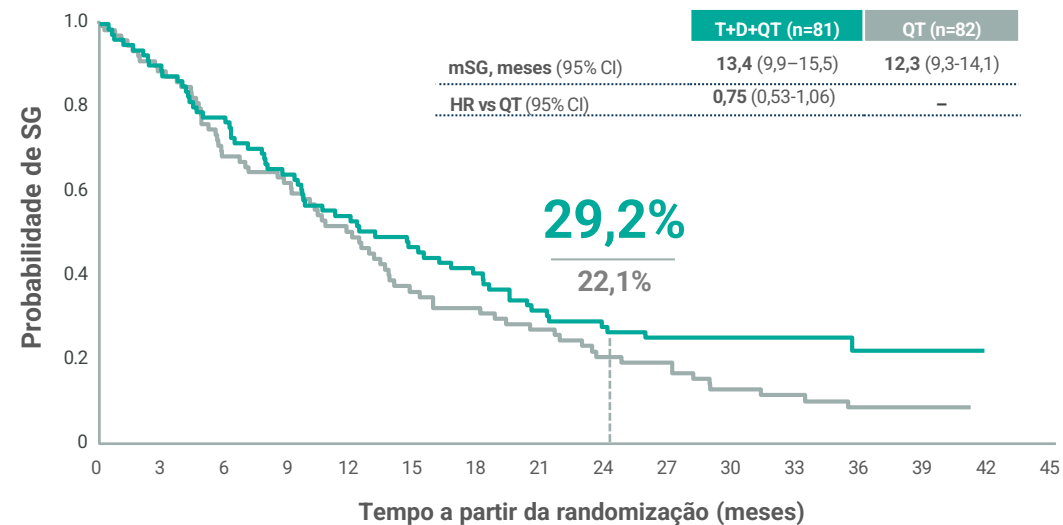
Sobrevida Global em histologia não escamosa por expressão de PD-L1

Não escamosa, PD-L1 TC \geq 1%



No. de risco		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T+D+QT	133	118	106	94	85	80	70	67	64	57	52	33	22	7	3	0	
QT	132	115	101	86	71	60	54	46	38	32	29	20	8	6	3	0	

Não escamosa, PD-L1 TC <1%



No. de risco		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
T+D+QT	81	73	63	52	44	39	33	26	23	20	20	17	9	5	3	0	
QT	82	72	54	49	40	29	25	21	17	15	10	9	7	2	1	0	

DCO: 12 de março de 2021. Análises exploratórias: nenhum teste estatístico formal realizado

Um paciente nos braços D+QT e QT apresentava histologia "outra" ou "ausente"; HRs calculados usando um modelo de riscos proporcionais de Cox não estratificado

IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; DCO, data de corte; HR, taxa de risco; mês, meses; mSG, mediana de sobrevida global; SG, sobrevida global; PD-L1, ligante 1 de morte celular programada;

T, tremelimumabe; CT, célula tumoral

Garon E et al. Presented at the World Conference on Lung Cancer (WCLC), 6–9 August 2022, Vienna, Austria (poster #EP08.01-027)

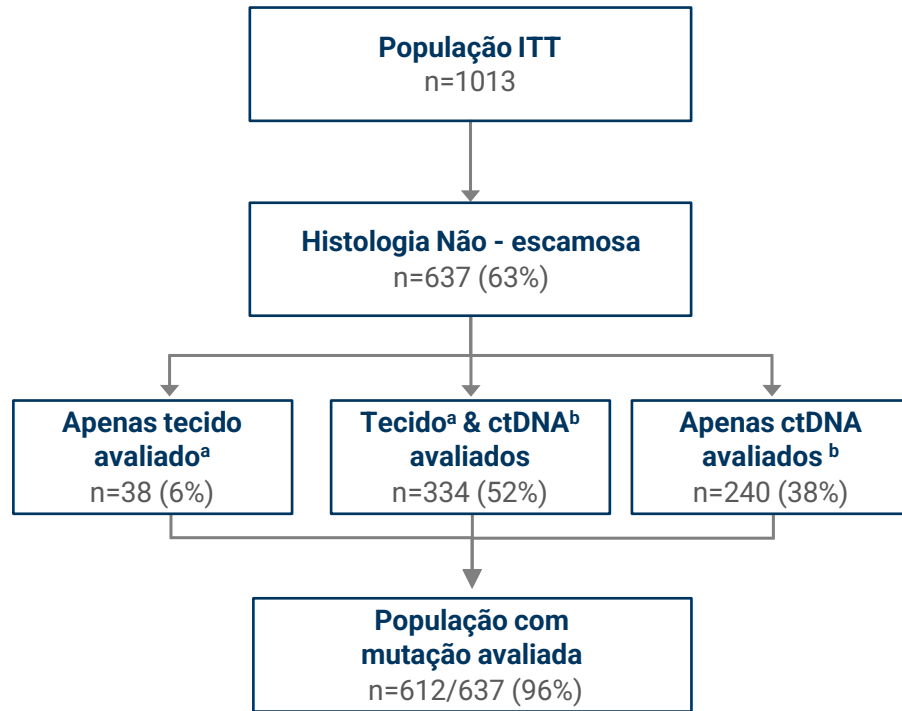


Resultados em pacientes com STK11/KEAP1/KRAS mutados



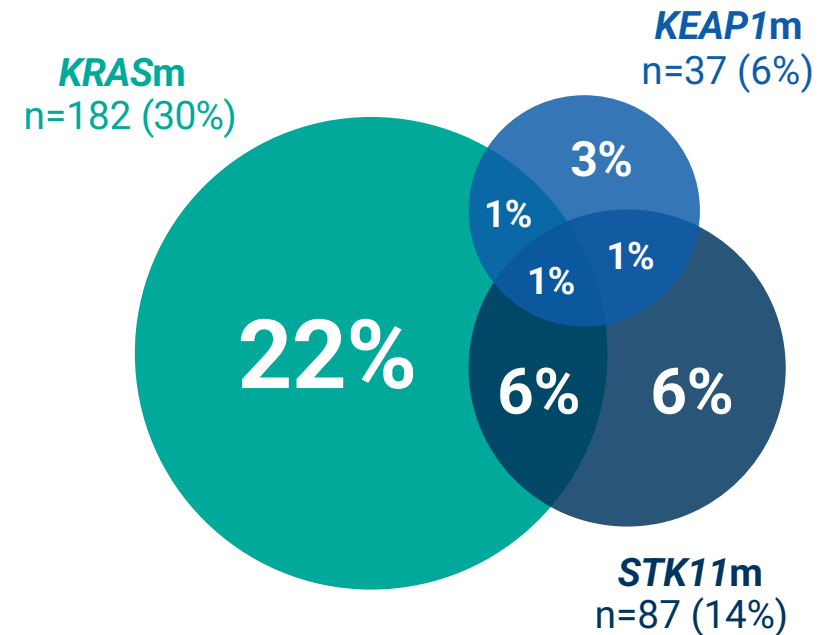


Prevalência das mutações de STK11, KEAP1 e KRAS na avaliação de biomarcadores de pacientes do estudo POSEIDON com histologia não escamosa



População mutada avaliada^c

(n=612; 96% dos pacientes com histologia não escamosa realizaram teste molecular no estudo POSEIDON)



DCO SLP: 24 de julho de 2019; DCO SG: 11 de março de 2022. Análises exploratórias: nenhum teste estatístico formal realizado.

A Usando o painel Foundation One CDx; b Utilizando o painel Guardant360 CDx; c As categorias de mutação não são mutuamente exclusivas, com alguns pacientes apresentando co-mutações;

D No subgrupo KEAP1m, os resultados foram avaliados entre pacientes avaliáveis por mutação, independentemente da histologia do tumor (n=51) devido ao tamanho menor da amostra

QTDNA, DNA tumoral circulante; DCO, data de corte; ITT, intenção de tratar; SLP, sobrevida livre de progressão

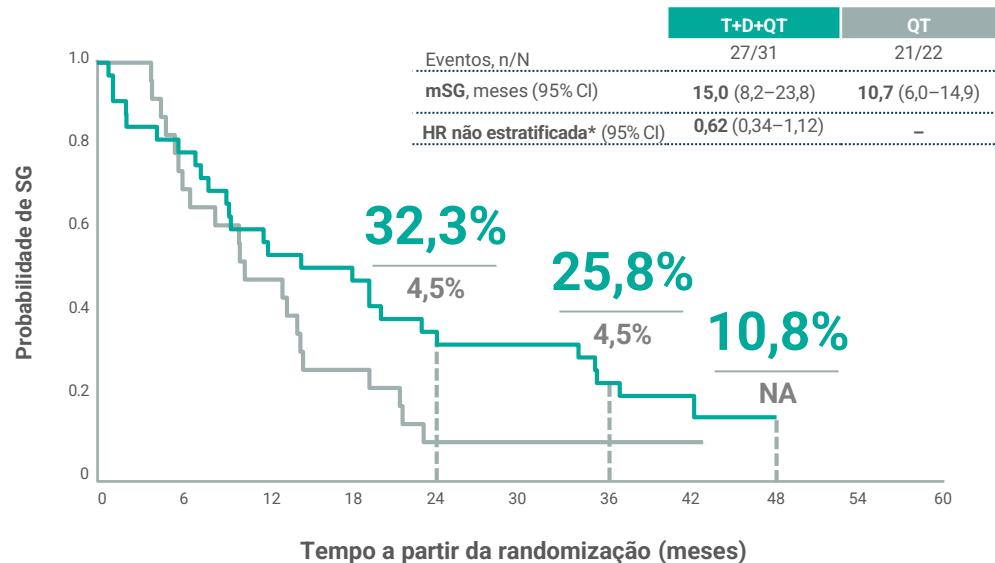
Peters S *et al.* Presented at the World Conference on Lung Cancer (WCLC), 6-9 August 2022, Vienna, Austria (abstract #0A15.04)



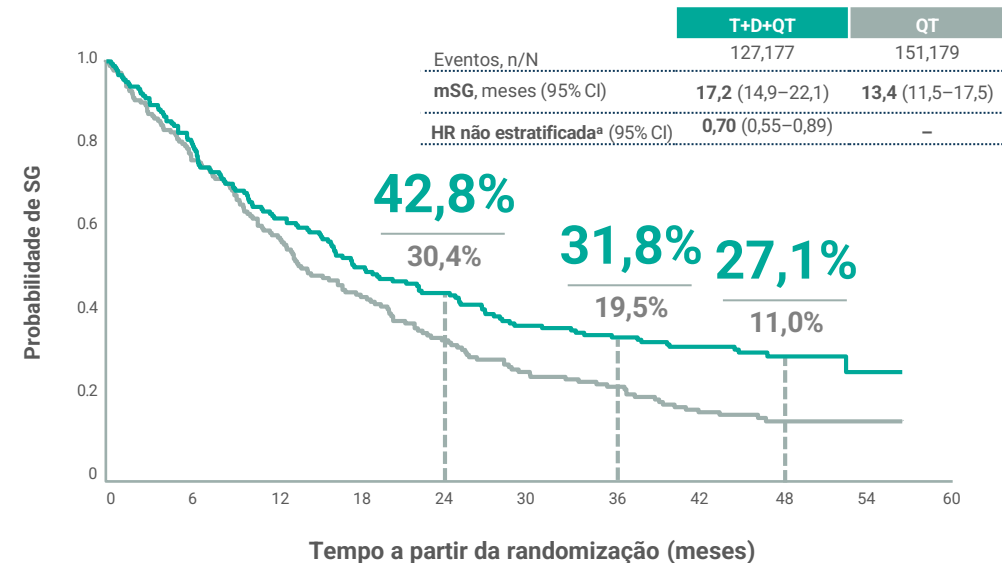
Regime Poseidon demonstrou benefícios consistentes de Sobrevida Global em pacientes com STK11 mutado

O duplo bloqueio de IO potencializa a resposta em paciente STK11 mutado, reduzindo em 38% o risco de morte

STK11 mutado



STK11 Selvagem



No. de risco	34	18	12	9	7	5	5	3	1	0	0
T+D+QT	34	18	12	9	7	5	5	3	1	0	0
QT	31	24	18	15	10	9	8	4	1	0	0

No. de risco	177	140	107	85	74	60	55	351	23	3	0
T+D+QT	177	140	107	85	74	60	55	351	23	3	0
QT	179	131	97	71	51	36	31	21	9	4	0

DCO: 11 de março de 2022. Análises exploratórias: nenhum teste estatístico formal realizado. Acompanhamento mediano em pacientes censurados na data de corte: 46,5 meses (intervalo 0,0–56,5). a Avaliado entre pacientes com mutação avaliável com histologia tumoral não escamosa IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; DCO, data de corte; HR, taxa de risco; mSG, mediana de sobrevida global; NE, não estimável; SG, sobrevida global; T, tremelimumabe

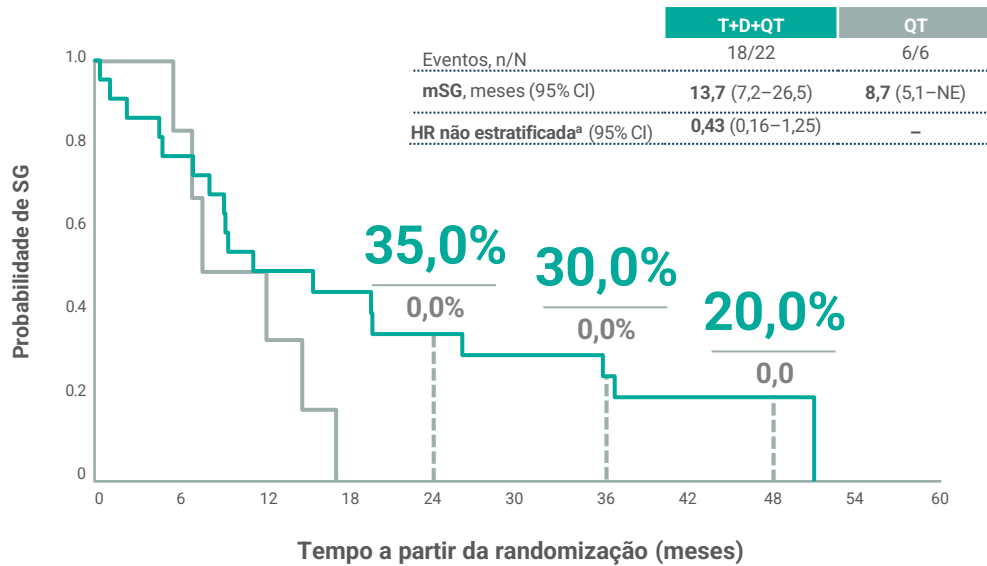
Johnson ML et al. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 9–13 September 2022, Paris, France (abstract #LBA59)



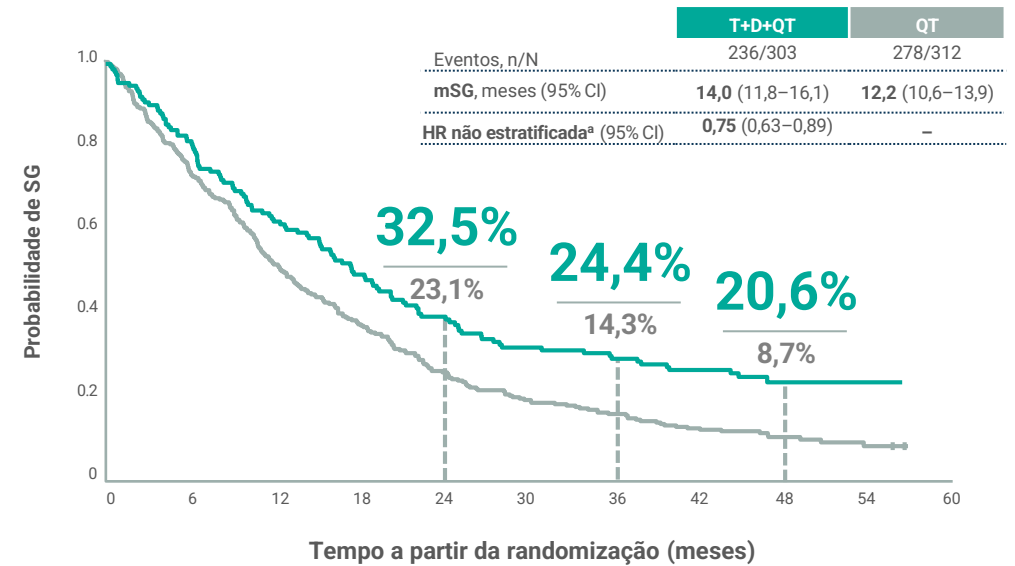
Regime Poseidon demonstrou benefícios consistentes de Sobrevida Global em pacientes com KEAP1^a mutado

O duplo bloqueio de IO potencializa a resposta em paciente KEAP1 mutado, reduzindo em 58% o risco de morte vs QT

KEAP1 mutado



KEAP1 selvagem



No. de risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+QT	22	17	11	9	7	6	6	4	1	0	0
QT	6	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0

No. de risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+QT	303	230	165	123	97	79	73	63	30	6	0
QT	312	221	153	108	69	50	41	30	14	5	0

► NSQ KEAP1m: T+D+QT vs QT, HR 0.33 (95% CI 0.10–1.15)

DCO: 11 de março de 2022. Análises exploratórias: nenhum teste estatístico formal realizado. Acompanhamento mediano em pacientes censurados na data de corte: 46,5 meses (intervalo 0,0–56,5) a Avaliado entre pacientes com mutação avaliável com histologia tumoral não escamosa

IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; DCO, data de corte; HR, taxa de risco; mSG, mediana de sobrevida global; NE, não estimável; SG, sobrevida global; T, tremelimumabe

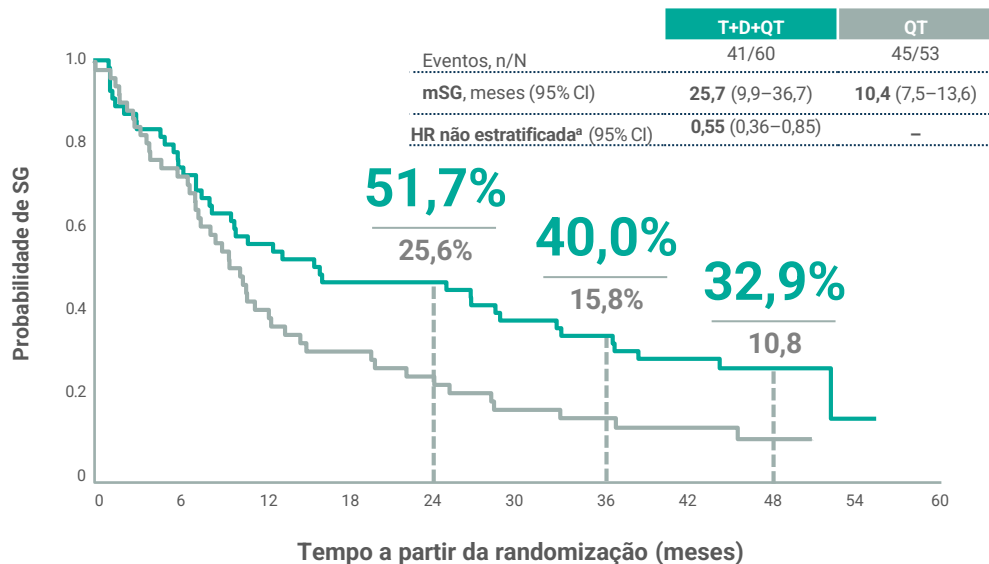
Johnson ML et al. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 9–13 September 2022, Paris, France (abstract #LBA59)



Regime Poseidon demonstrou benefícios consistentes de Sobrevida Global em pacientes com KRAS^a mutado

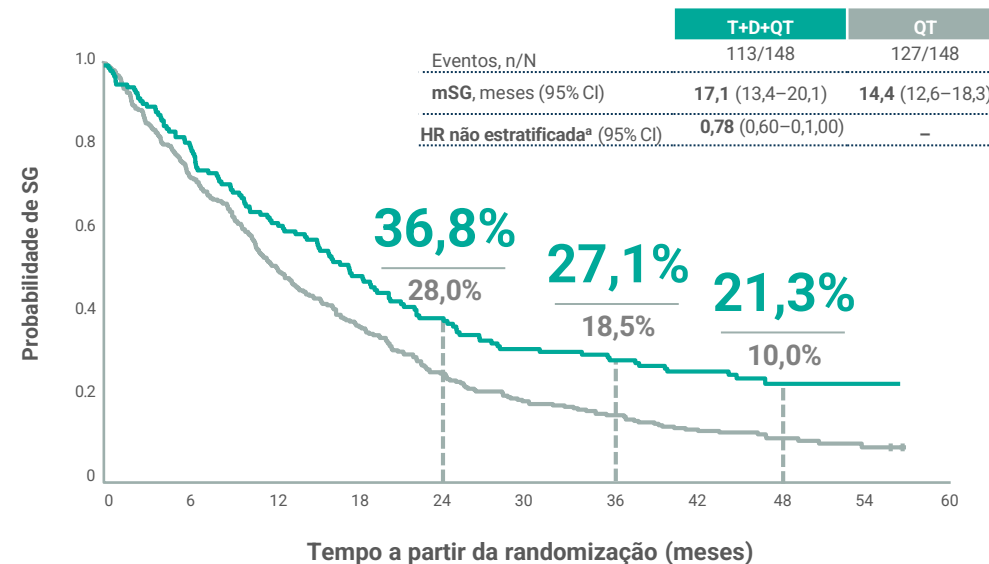
O duplo bloqueio de IO potencializa a resposta em paciente KRAS mutado, reduzindo em 45% o risco de morte vs QT

KRAS mutado



No. de risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+QT	60	46	36	31	31	26	24	21	12	1	0
QT	53	37	21	16	13	9	7	6	2	0	0

KRAS selvagem



No. de risco	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T+D+QT	148	118	89	69	53	43	39	34	12	2	0
QT	148	110	86	60	39	28	25	16	7	4	0

DCO: 11 de março de 2022. Análises exploratórias: nenhum teste estatístico formal realizado. Acompanhamento mediano em pacientes censurados no DCO: 46,5 meses (intervalo 0,0–56,5) a Avaliado entre pacientes com mutação avaliável com histologia tumoral não escamosa

IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; DCO, data de corte; HR, taxa de risco; mSG, mediana de sobrevida global; NE, não estimável; SG, sobrevida global; T, tremelimumabe

Johnson ML *et al.* Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 9–13 September 2022, Paris, France (abstract #LBA59)



Padrão de Resposta ao Tratamento no CPNPC Metastático

Após 2 e 4 ciclos de quimioterapia, isolada ou combinada com durvalumabe + tremelimumabe

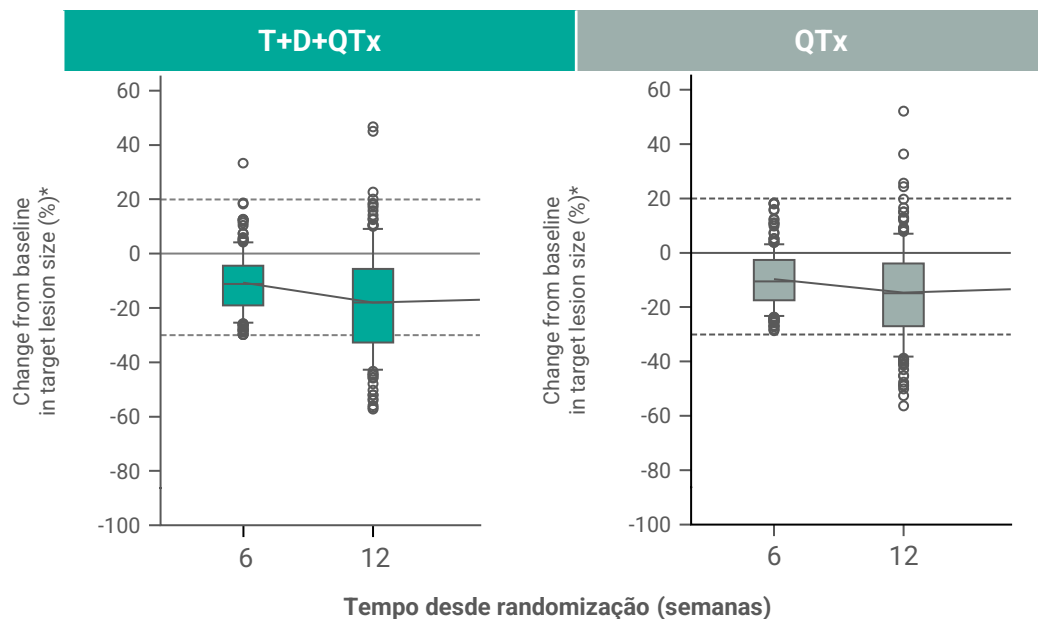




Resposta por ciclo de QT: pacientes com doença estável após C2 ¹

22,9% dos pacientes melhoraram para resposta parcial após C4. Houve redução no tamanho médio da lesão-alvo versus C2 em todos os braços

	T+D+QTx	QTx	Total**
Doença estável após C2 e Resposta parcial após C4, n/N	47/180	39/201	128/560
▶ % (95% CI)	26.1 (19.9–33.2)	19.4 (14.2–25.6)	22.9 (19.4–26.6)
Alteração mediana desde baseline no tamanho da lesão alvo, * %			
▶ C2	-11.15	-10.60	–
▶ C4	-18.00	-14.95	–



Avaliações após C2 e C4 alinhadas com avaliações RECIST nas semanas 6 e 12 exames.

*Avaliado em pacientes com alteração da medição basal na semana 6/12. (n = T+D+CTx, 178/159; D+CTx, 171/163; QTx, 197/178).

**Devido aprovação regulatória no Brasil contempla apenas a combinação D+T+QT o braço D+QT não é apresentado.

O tamanho da lesão alvo é a soma dos diâmetros das lesões alvo.

1. N. Reinmuth, et al. 12MO Patterns of response in metastatic (m) NSCLC after 2 and 4 cycles of chemotherapy (CT), alone or with durvalumab (D) ± tremelimumab (T), in the phase III POSEIDON study. Journal of Thoracic Oncology Vol. 18, 18, ISSUE 4, SUPPLEMENT, S44-S46, APRIL 2023



Perfil de Segurança





Eventos adversos relacionados ao tratamento graus 3 e 4 ^{1,2}

	D+T+QT (n=330)	QT (n=333)
EA qualquer grau máximo, 3/4 relacionado ao tratamento, n (%)	171 (51.8)	148 (44.4)
▶ Anemia	57 (17.3)	68 (20.4)
▶ Neutropenia	53 (16.1)	40 (12.0)
▶ Redução de contagem de neutrófilos	24 (7.3)	25 (7.5)
▶ Trombocitopenia	18 (5.5)	17 (5.1)
▶ Redução de contagem de plaquetas	8 (2.4)	15 (4.5)
▶ Leucopenia	9 (2.7)	12 (3.6)
▶ Redução da contagem de glóbulos brancos	9 (2.7)	9 (2.7)

- Os EAs hematológicos foram os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes, sendo a anemia e a neutropenia os mais comuns.
- Por sua vez, estes foram manejados de acordo com a prática local, geralmente utilizando abordagens padrão, como transfusão de sangue e tratamento com fatores estimuladores de colônias.

DCO: 12 de março de 2021. Eventos que ocorrem em $\geq 3\%$ dos pacientes em qualquer braço de tratamento são mostrados. QT, quimioterapia D, durvalumabe; T, tremelimumabe; TRAE, evento adverso relacionado ao tratamento

1. Cho BC *et al.* Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 3–7 June 2022, Chicago, IL, USA (poster #9035); 2. Johnson ML *et al.* *J Clin Oncol.* 2023;20;41(6):1213–27



Eventos Adversos Imunomediados ^{1,2}

	D+T+QT (n=330)		QT (n=333)	
	Qualquer grau	Grau ^{3/4}	Qualquer grau	Grau 3/4
Qualquer EA imunomediado, a n (%)	111 (33.6)	33 (10.0)	17 (5.1)	5 (1.5)
▶ Evento de hipotireoidismo	27 (8.2)	0	3 (0.9)	0
▶ Pneumonite	12 (3.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)
▶ Rash	13 (3.9)	3 (0.9)	6 (1.8)	2 (0.6)
▶ Eventos hepáticos	12 (3.6)	7 (2.1)	0	0
▶ Dermatite	14 (4.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
▶ Colite	13 (3.9)	5 (1.5)	0	0
▶ Eventos de hipertireoidismo	9 (2.7)	0	1 (0.3)	0
▶ Insuficiência Renal	8 (2.4)	2 (0.6)	0	0
▶ Raro	11 (3.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)

DCO SG: 12 de março de 2021

a imAEs com incidência >2% em qualquer braço de tratamento; um EAIE foi definido como um EAIE consistente com um mecanismo de ação imunomediado, onde não existe uma etiologia alternativa clara e que requer o uso de esteroides sistêmicos ou outros imunossuppressores e/ou, para eventos endócrinos específicos, terapia endócrina. EAIE, evento adverso de interesse especial; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; DCO, data de corte; imAE, evento adverso imunomediado; SG, sobrevida global; T, tremelimumabe.

1. Johnson ML et al. *J Clin Oncol.* 2023;20;41(6):1213–27; 2. Cho BC et al. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 3–7 June 2022, Chicago, IL, USA (poster #9035).



Perfil de segurança por ciclo de QT: C1-2 vs C3-4 ¹

Em todos os braços de tratamento, a incidência de EAs de grau 3-4 e EA sérios foi semelhante independentemente da quantidade de ciclos de QT

	T+D+QTx		QTx	
	C1-2 (n=307)*	C3-4 (n=264) [†]	C1-2 (n=301)*	C3-4 (n=248) [†]
EAs, qualquer causa				
EA Qualquer grau 3/4, n (%)	108 (35.2)	86 (32.6)	98 (32.6)	78 (31.5)
Qualquer EA sério, n (%)	48 (15.6)	28 (10.6)	40 (13.3)	26 (10.5)
EAs selecionados normalmente associados a QTx (qualquer grau), n (%)				
▶ Anemia	62 (20.2)	53 (20.1)	64 (21.3)	62 (25.0)
▶ Leucopenia	23 (7.5)	24 (9.1)	22 (7.3)	21 (8.5)
▶ Náusea	109 (35.5)	44 (16.7)	89 (29.6)	46 (18.5)
▶ Trombocitopenia	24 (7.8)	29 (11.0)	19 (6.3)	24 (9.7)
▶ Vômito	41 (13.4)	15 (5.7)	29 (9.6)	11 (4.4)

*n é o número de pacientes que receberam ≥2 ciclos de tratamento.

[†]n é o número de pacientes que receberam ≥4 ciclos de tratamento.

EA, evento adverso, SAE, EA grave

1. N. Reinmuth, et al. 12MO Patterns of response in metastatic (m) NSCLC after 2 and 4 cycles of chemotherapy (CT), alone or with durvalumab (D) ± tremelimumab (T), in the phase III POSEIDON study. Journal of Thoracic Oncology Vol. 18, 18, ISSUE 4, SUPPLEMENT, S44-S46, APRIL 2023

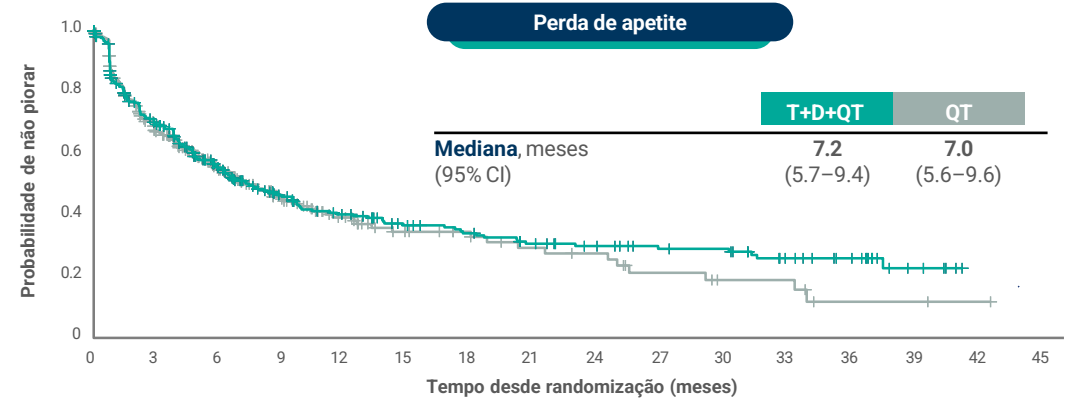
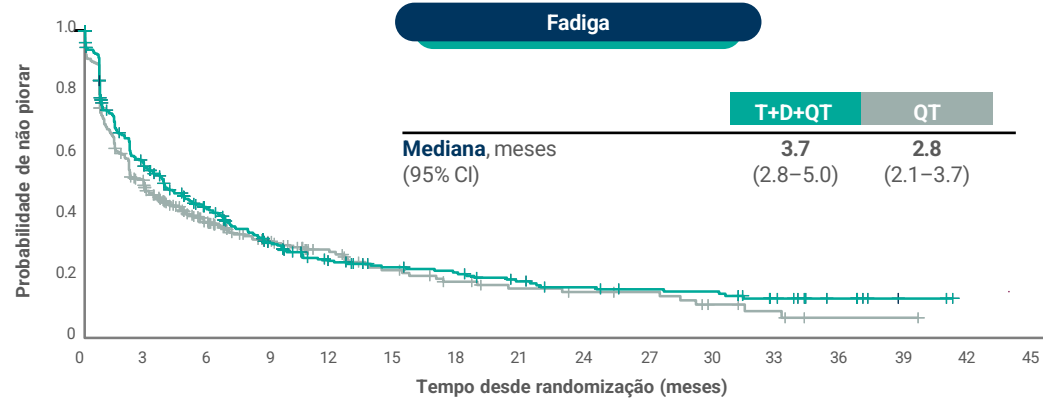
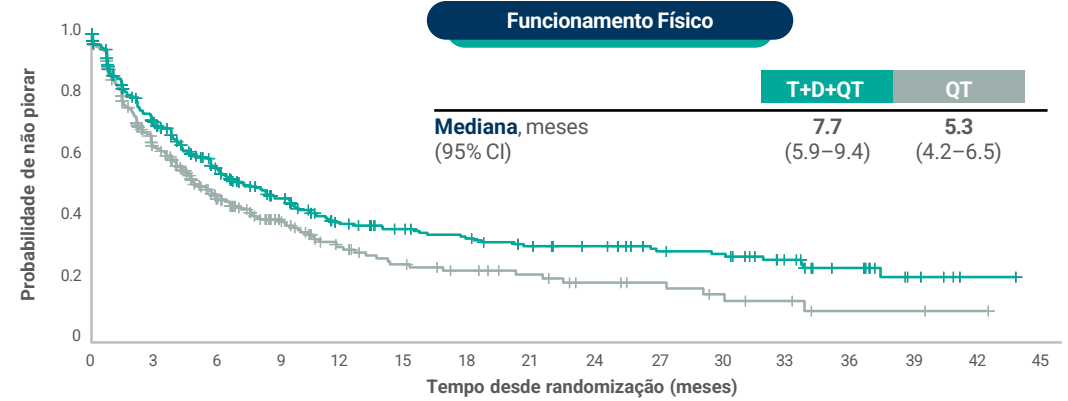
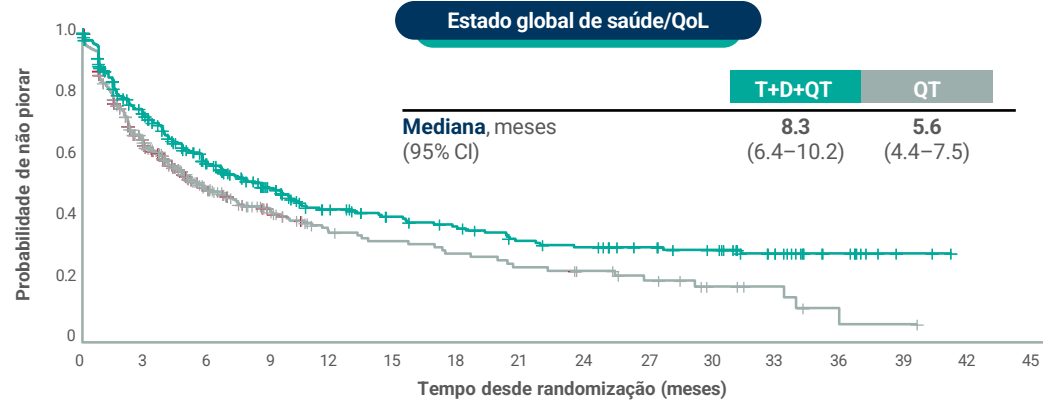


Resultados relatados pelos Pacientes





Tempo para Deterioração: Desfechos de interesse prespecificados (EORTC QLQ-C30)



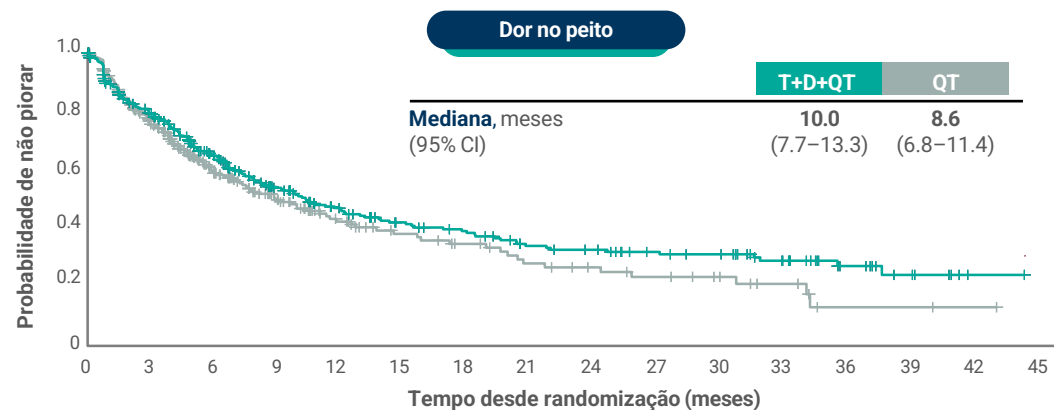
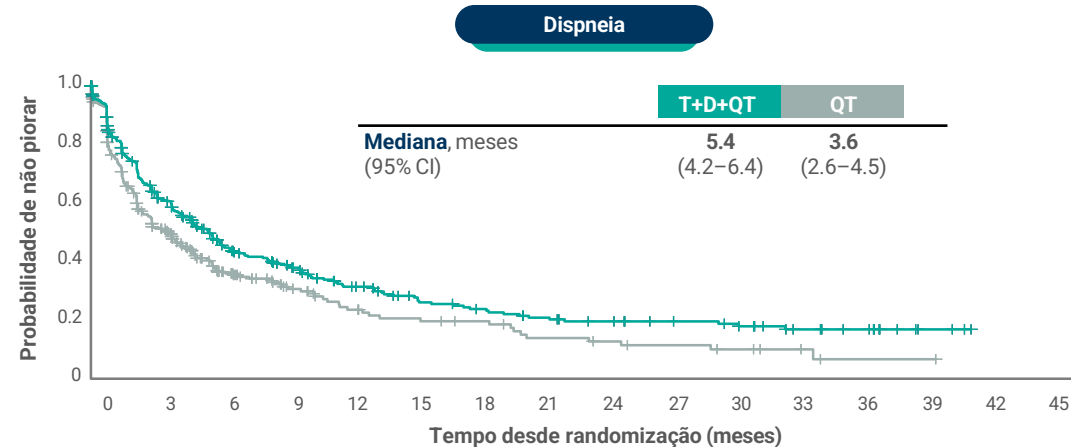
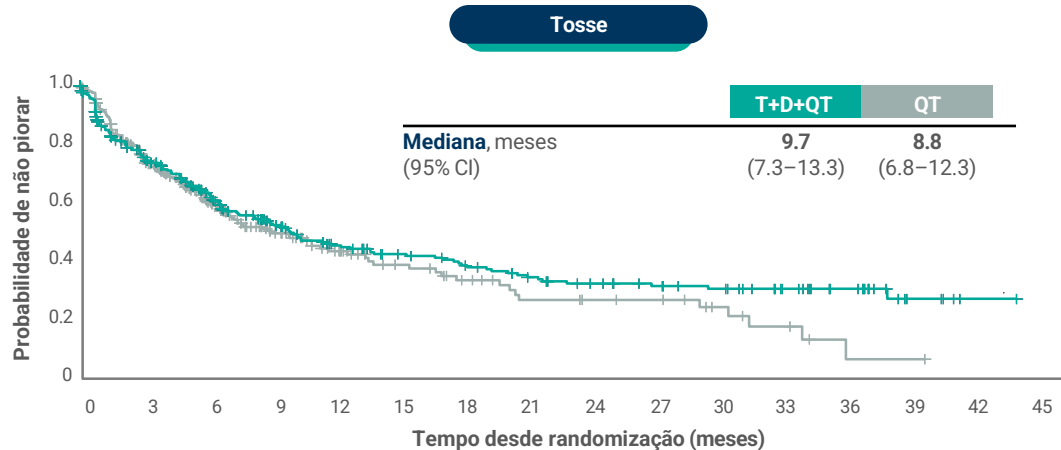
DCO: 12 de março de 2021

IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; EORTC, Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro; QLQ-C30, Questionário de Qualidade de Vida Núcleo 30; QV, qualidade de vida; T, tremelimumab.

Garon EB et al. Presented at the European Lung Cancer Congress (ELCC), 30 March–2 April 2022, Online (abstract #5MO)



Tempo para Deterioração: Desfechos de interesse prespecificados (EORTC QLQ-C30)



DCO: 12 de março de 2021

IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; EORTC, Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro; QLQ-C30, Questionário de Qualidade de Vida Núcleo 30; QV, qualidade de vida; T, tremelimumab.

Garon EB et al. Presented at the European Lung Cancer Congress (ELCC), 30 March–2 April 2022, Online (abstract #5M0)



Conclusões





Conclusões Gerais

- ▶ **Regime Poseidon D+T+QT demonstrou melhorias estatística e clinicamente significativas de SLP e SG vs QT em pacientes com CPNPCm 1L¹**
 - SLP HR 0.72 (95% CI 0.60–0.86; p=0.00031); SG HR 0.77 (95% CI 0.65–0.92; p=0.00304)
- ▶ **Uma análise atualizada, após acompanhamento mediano de aproximadamente 4 anos, demonstrou o benefício de SG sustentado a longo prazo ao adicionar um curso limitado de T a D (até PD) e 4 ciclos de QT; HR SG vs QCT 0,75 (IC 95% 0,63–0,88)²**
- ▶ **O benefício de SG com T+D+QT vs QT foi mais pronunciado em pacientes com histologia não escamosa vs escamosa (não escamoso SG HR 0.68 [95% CI 0.55–0.85]), com a estimativa de 31.4% vs 17.3% pacientes vivos em 3 anos²**
- ▶ **Uma tendência para benefício sustentado da SG com T+D+QT vs Q foi observada em subgrupos de pacientes difíceis de tratar: STK11m, KEAP1m ou KRASm CPNPCm² não escamoso²**
- ▶ **Os perfis de segurança de todos os regimes foram semelhantes e controláveis de acordo com diretrizes padrão e em linha com os perfis conhecidos T+D e QT^{1,3–5}**
- ▶ **Os pacientes que receberam D+T+QT geralmente tiveram maior tempo até deterioração dos sintomas e maiores taxas de melhora nos PROs do que aqueles que receberam apenas QT⁶**
- ▶ **Esses dados apoiam o uso de T+D+QT como opção de tratamento para pacientes com CPNPCm 1L, incluindo subgrupos de pacientes difíceis de tratar.**

a No subgrupo KEAP1m, os resultados foram avaliados entre pacientes avaliáveis por mutação, independentemente da histologia do tumor, devido ao tamanho menor da amostra
1L, primeira linha; IC, intervalo de confiança; QT, quimioterapia; D, durvalumabe; HR, taxa de risco; imAE, evento adverso imunomediado; ITT, intenção de tratar; CPNPCm, câncer de pulmão de células não pequenas metastático; SG, sobrevida global; DP, progressão da doença; PD-L1, ligante 1 de morte celular programada; SLP, sobrevida livre de progressão; PRO, resultado relatado pelo paciente; T, tremelimumabe; CT, célula tumoral; TTD, tempo para deterioração

1. Johnson ML *et al. J Clin Oncol.* 2023;20;41(6):1213–27; 2. Johnson ML *et al.* Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 9–13 September 2022, Paris, France (abstract #LBA59); 3. Rizvi NA *et al. JAMA Oncol* 2020;6:661–674; 4. Planchard D *et al. Ann Oncol* 2020;31:609–618; 5. Cho BC *et al.* Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, 3–7 June 2022, Chicago, IL,