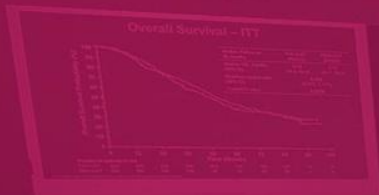
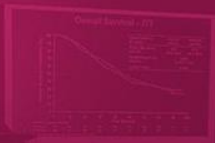


OFFICIAL
best of SABCS



CONFERÊNCIA BRASILEIRA DE
CÂNCER DE MAMA

LACOG - GBECAM 2024



CONFERÊNCIA BRASILEIRA DE
CÂNCER DE MAMA
LACOG - GBECAM 2024

REALIZAÇÃO



Conflito de interesses

- Sem conflito para esta apresentação

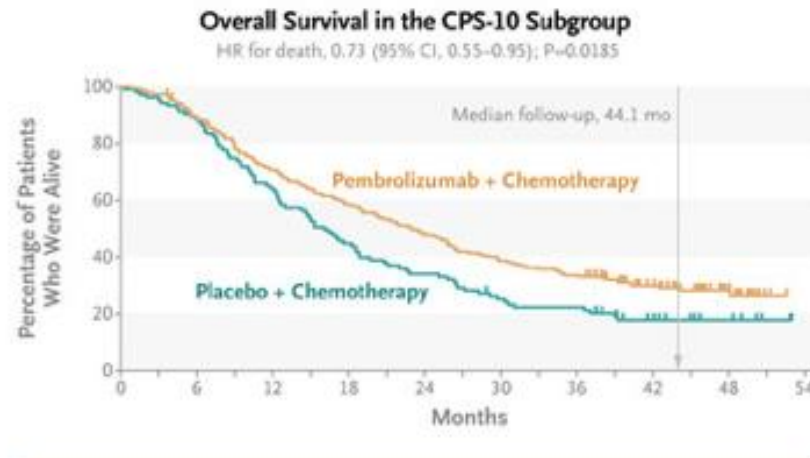
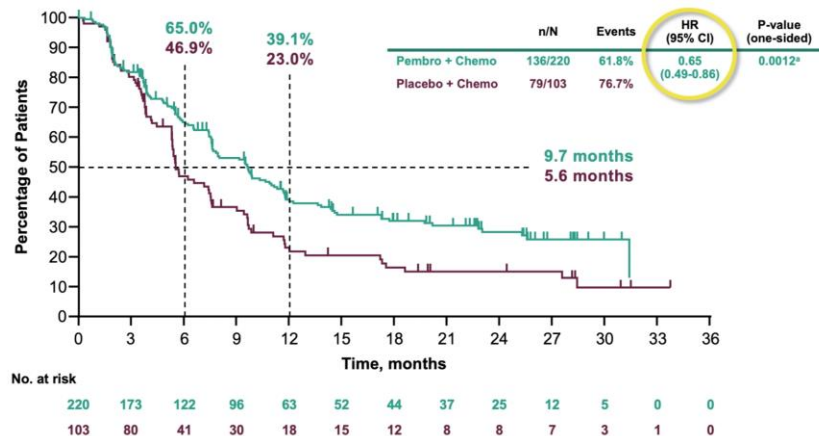
ESTUDO **KEYLYNK-009**: PEMBROLIZUMABE + OLAPARIBE VS. PEMBROLIZUMABE + QUIMIOTERAPIA APÓS TERAPIA DE INDUÇÃO COM PEMBROLIZUMABE + QUIMIOTERAPIA PARA CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO (TNBC) LOCALMENTE RECORRENTE, INOPERÁVEL OU METASTÁTICO

- apresentado por Dra Hope Rugo, SABCS 2023

Dra Solange Moraes Sanches
AC Camargo Cancer Center

Estudo KN 355- ganho significativo de PFS e OS

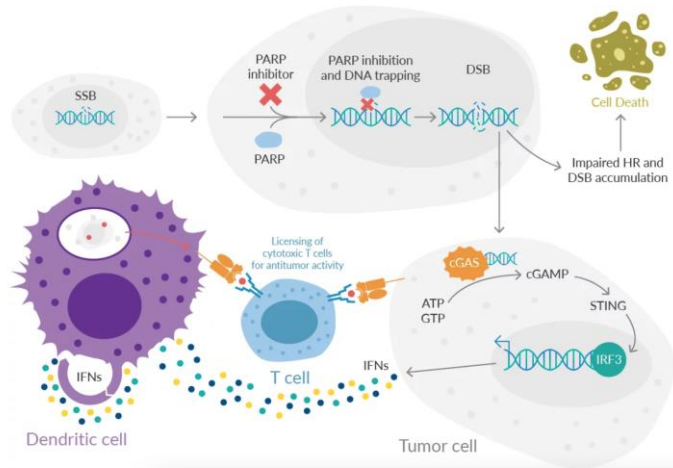
- Pembrolizumabe + quimioterapia em 1ª linha de tratamento do câncer de mama TN metastático com PDL1 CPS_≥ 10



Cortes J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817–28., Cortes J, et al. *N Engl J Med*. 2022;387:217–26

Necessidade de tratamentos toleráveis e eficientes neste contexto, que mantenham o benefício clínico após terapia de indução

- Combinação de anti-PD(L)1 e inibidor de PARP
- Em modelos pré clínicos, PARPi regulam positivamente a expressão de PD-L1 (via STING) e apresenta atividade antitumoral sinérgica quando combinado com anticorpos anti-PD-(L)1, independentemente do status de BRCA.



STING = stimulator of interferon genes

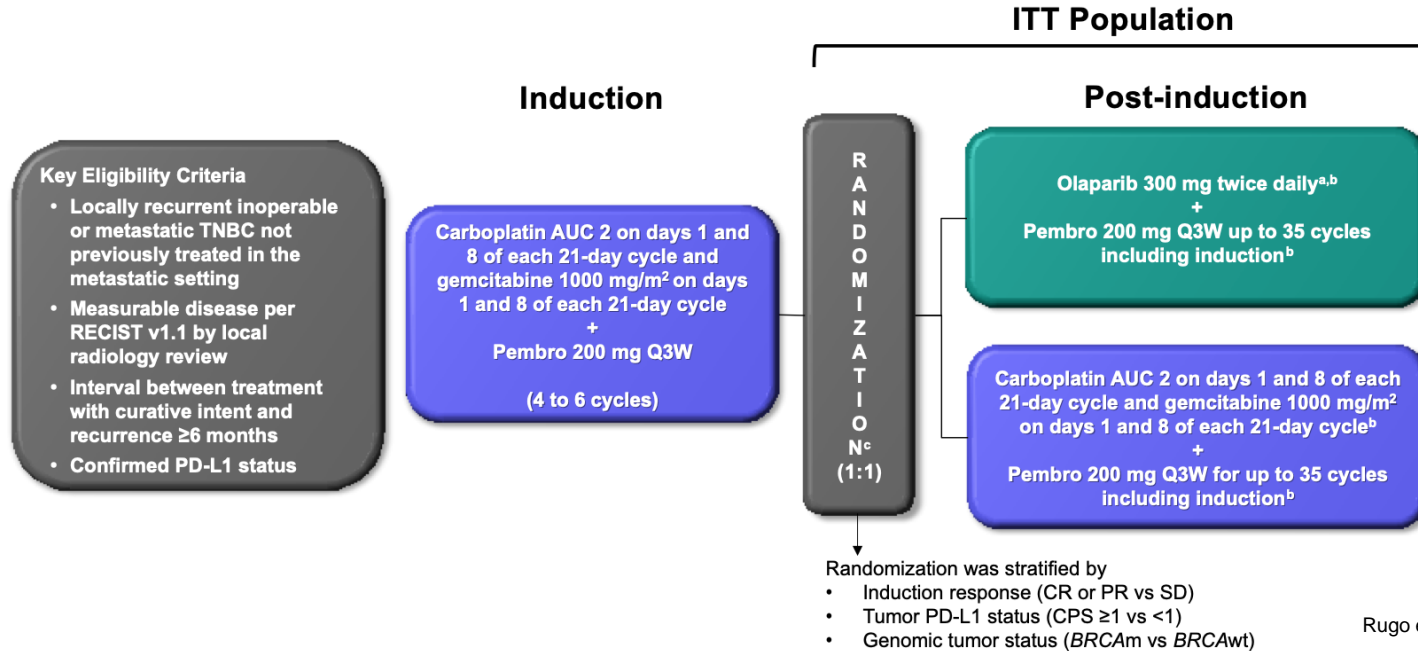
Jiao S, et al. *Clin Cancer Res.* 2017;23:3711-3720., Wang Z, et al. *Sci Rep.* 2019;9:1853.

- Estudos de fase 1 com AC anti-PD-(L)1 + PARPi
 - Toxicidade tolerável
 - Atividade antitumoral promissora em mTNBC

Domchek SM, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:1155–64, Vinayak S, et al. *JAMA Oncol.* 2019;5:1132–40

- Manutenção de PARPi em câncer de ovário platina-sensível, independente de status de BRCA

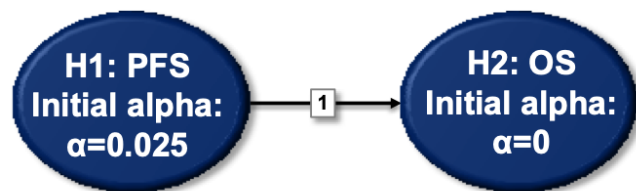
KEYLINK-009: estudo fase 2, avaliando eficácia e segurança de manutenção de pembrolizumabe + olaparibe vs pembrolizumabe + QT em tumores TN avançados ou metastáticos, que haviam obtido benefício clínico com tratamento de indução com QT baseada em platina + pembrolizumabe



Desfechos

- Primary Endpoints^a
 - PFS per RECIST v1.1 by BICR in ITT population
 - OS in ITT population
- Secondary Endpoints^a
 - PFS in PD-L1 CPS ≥ 10 tumors and tBRCAm populations^b
 - OS in PD-L1 CPS ≥ 10 tumors and tBRCAm populations^b
 - Safety

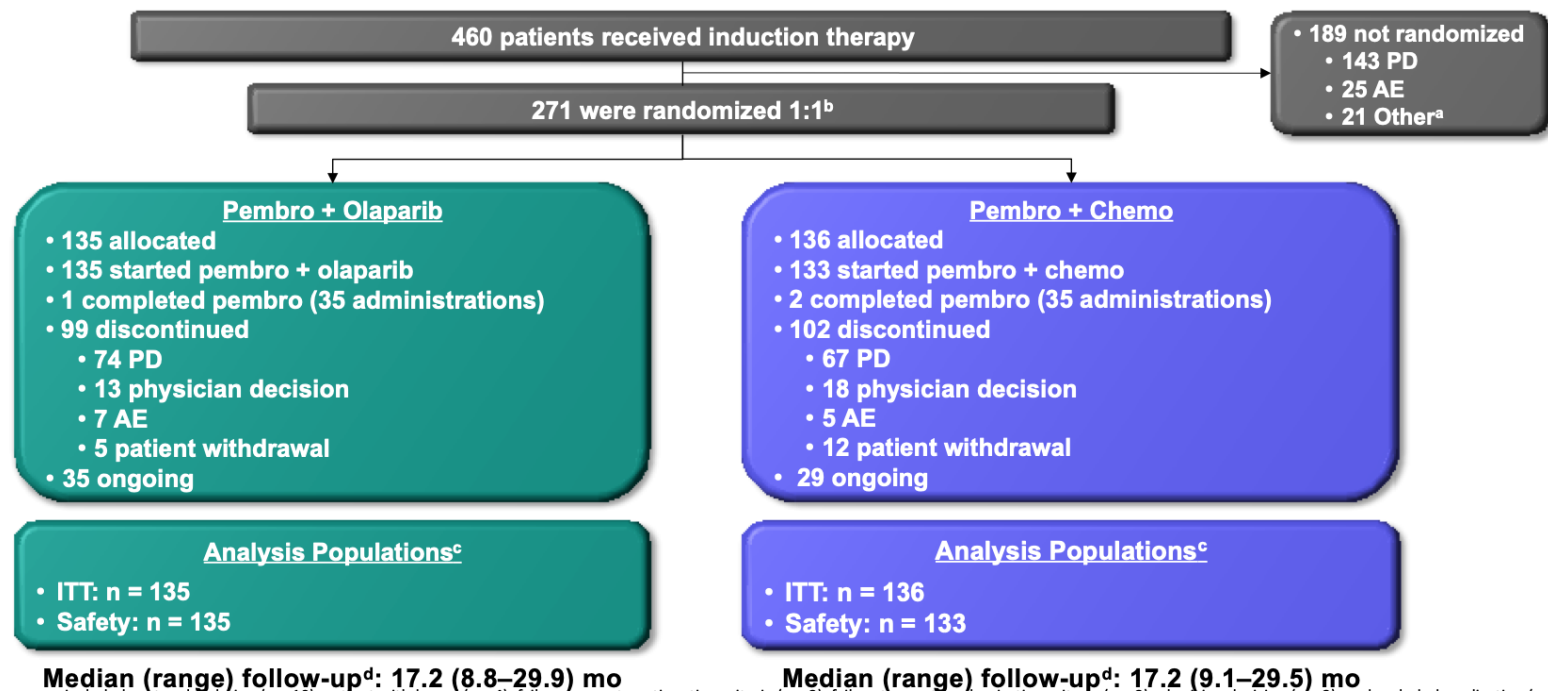
Multiplicity:



All $\alpha=2.5\%$ will be allocated to PFS first, and if superiority is demonstrated, the full alpha 2.5% from the superiority test for PFS will be passed to the superiority test for OS

Rugo et al, SABCS 2023

Median follow-up: 17,2 months



Rugo et al, SABCS 2023

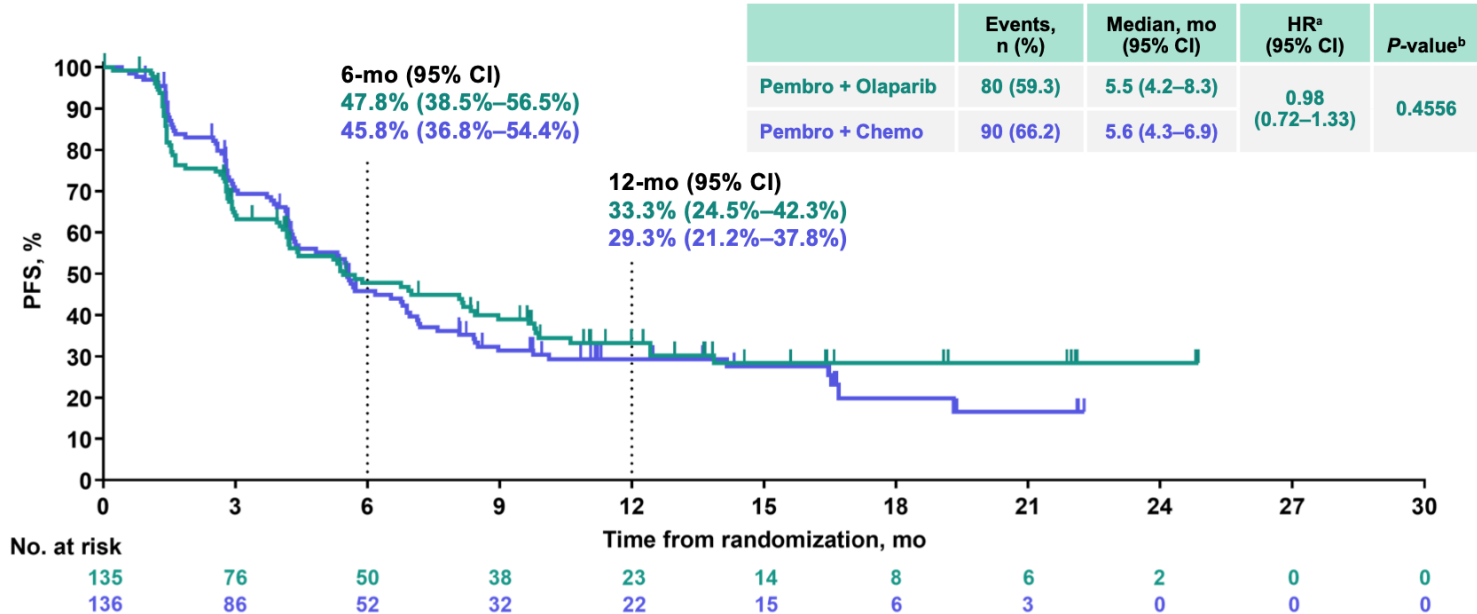
Características dos pacientes

Characteristic, n (%)	Pembro + Olaparib n = 135	Pembro + Chemo n = 136
Age, median (range), y	54 (25–82)	52 (30–80)
ECOG PS 1	48 (35.6)	45 (33.1)
Postmenopausal	96 (71.1)	94 (69.1)
PD-L1 status ^a		
PD-L1 CPS ≥1	106 (78.5)	105 (77.2)
PD-L1 CPS <1	29 (21.5)	31 (22.8)
PD-L1 CPS ≥10	65 (48.1)	65 (47.8)
PD-L1 CPS <10	69 (51.1)	71 (52.2)
<i>BRCA</i> mutation ^b	29 (21.5)	30 (22.1)
HRD ≥33 ^c	83 (61.5)	77 (56.6)
Disease status		
Metastatic, de novo	47 (34.8)	37 (27.2)
Metastatic, recurrence	87 (64.4)	96 (70.6)
Locally recurrent inoperable	1 (0.7)	3 (2.2)
Response at randomization		
CR/PR	95 (70.4)	96 (70.6)
SD	39 (28.9)	40 (29.4)

^aPD-L1 assessed at a central laboratory using PD-L1 IHC 22C3 pharmDx and measured using the combined positive score (CPS; number of PD-L1–positive tumor cells, lymphocytes, and macrophages divided by total number of tumor cells × 100).

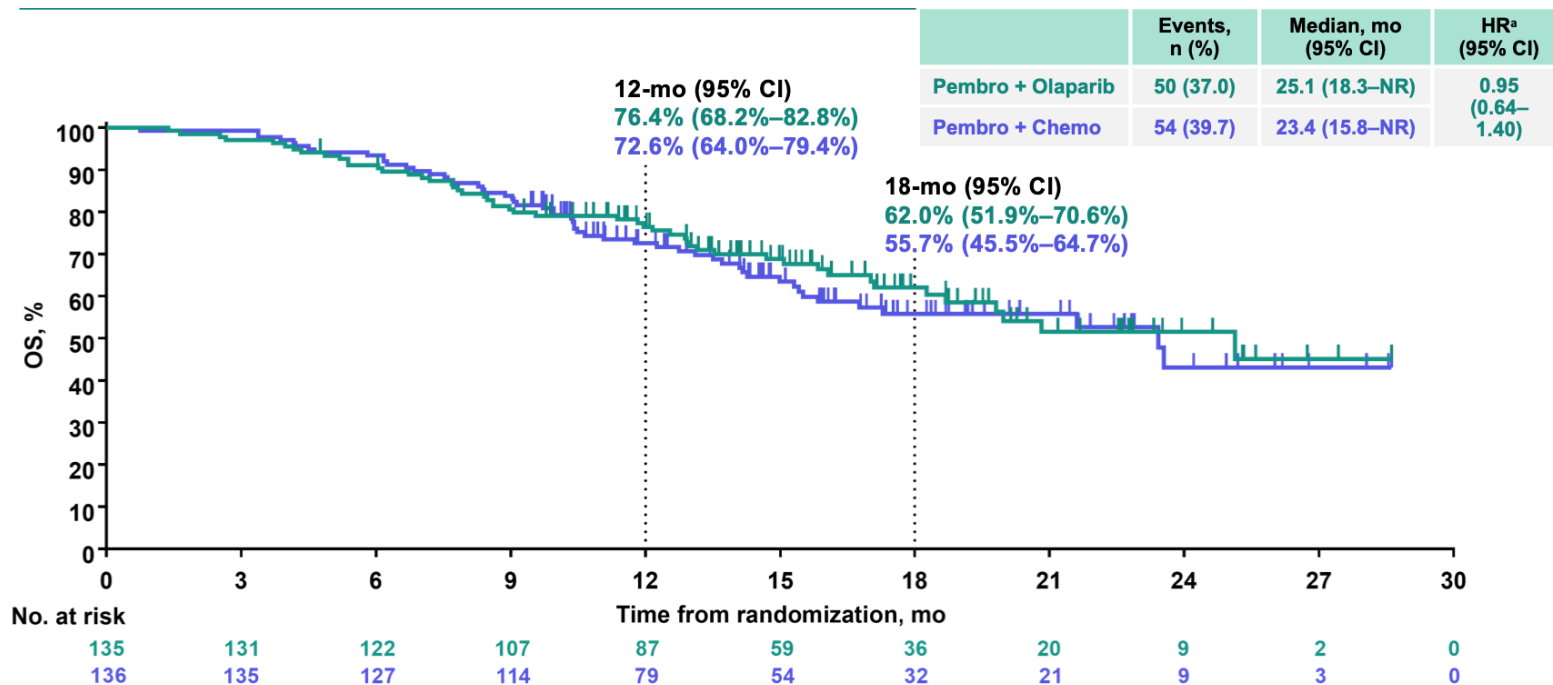
Rugo et al, SABCs 2023

Sobrevida Livre de Progressão (ITT)



Rugo et al, SABCS 2023

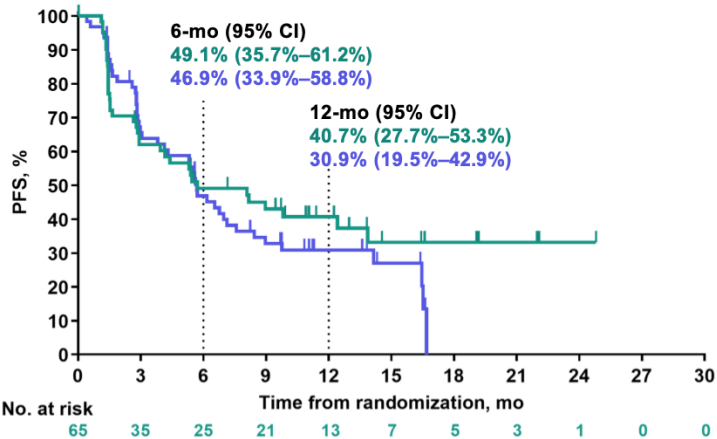
Estimativa de Sobrevida Global (ITT)



PFS em tumores PDL1+ (CPS_≥10) e tBRCAm

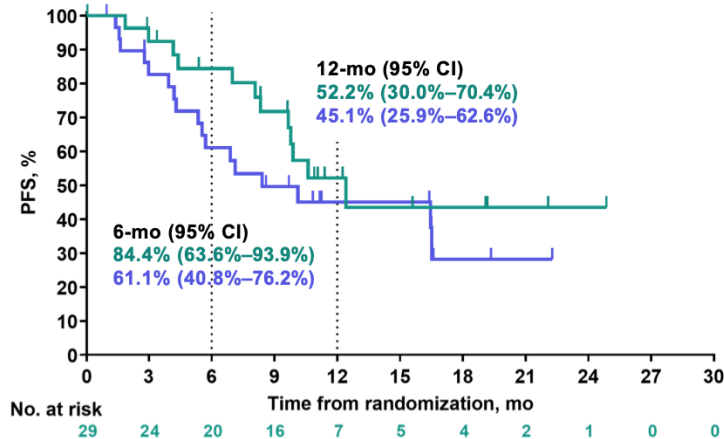
Tumor PD-L1 CPS \geq 10 Population

	Events, n (%)	Median, mo (95% CI)	HR ^a (95% CI)
Pembro + Olaparib	36 (55.4)	5.7 (2.9–13.9)	0.92 (0.59–1.43)
Pembro + Chemo	45 (69.2)	5.7 (3.8–7.6)	



tBRCAm Population

	Events, n (%)	Median, mo (95% CI)	HR ^b (95% CI)
Pembro + Olaparib	12 (41.4)	12.4 (8.3–NR)	0.70 (0.33–1.48)
Pembro + Chemo	17 (56.7)	8.4 (5.4–NR)	



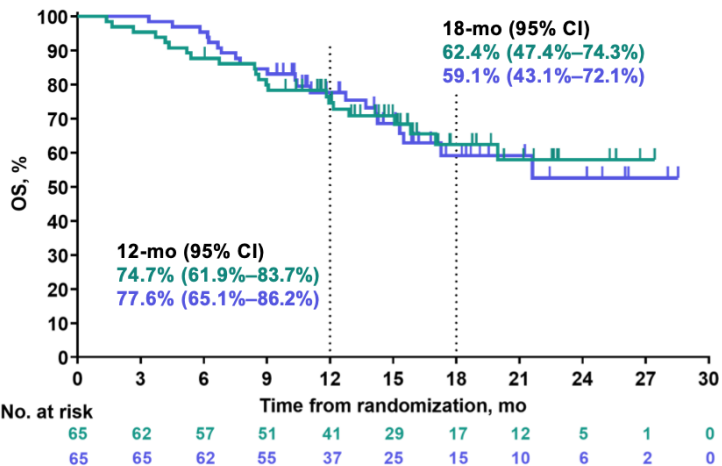
NR, not reached; tBRCAm, tumor BRCA mutation (includes germline and somatic mutations). ^aHR (Pembro + Olaparib vs Pembro + Chemo) based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by response to induction therapy and BRCA status. ^bHR (Pembro + Olaparib vs Pembro + Chemo) based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by response to induction therapy and tumor PD-L1 status.

Rugo et al, SABCS 2023

Estimativa de OS em tumores PDL1+ (CPS \geq 10) e tBRCAm

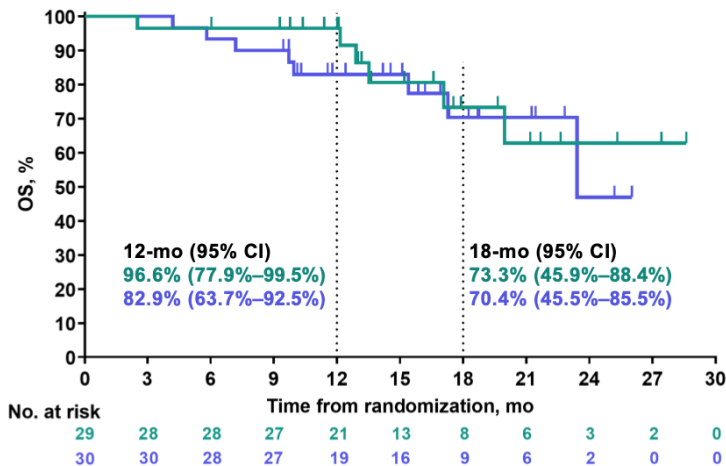
Tumor PD-L1 CPS \geq 10 Population

	Events, n (%)	Median, mo (95% CI)	HR ^a (95% CI)
Pembro + Olaparib	22 (33.8)	NR (17.0–NR)	0.97 (0.53–1.76)
Pembro + Chemo	22 (33.8)	NR (15.5–NR)	



tBRCAm Population

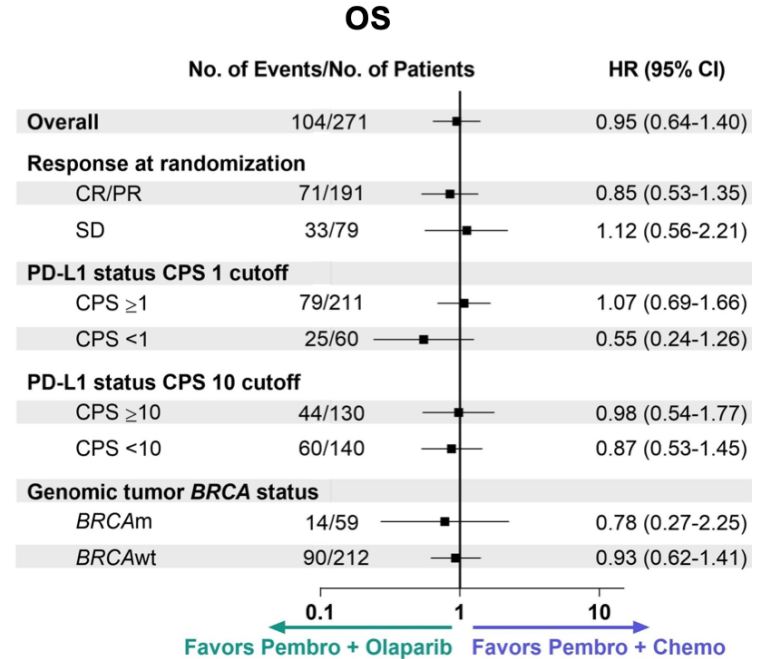
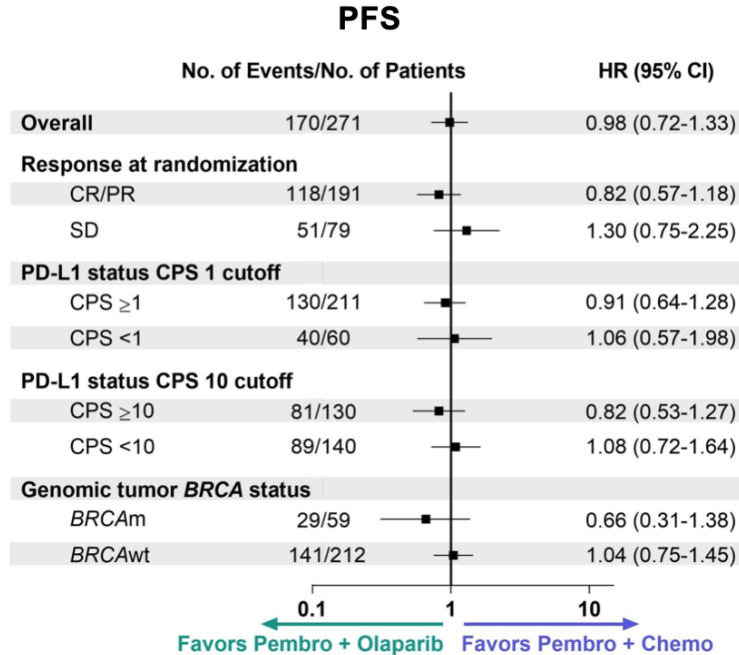
	Events, n (%)	Median, mo (95% CI)	HR ^b (95% CI)
Pembro + Olaparib	6 (20.7)	NR (17.1–NR)	0.81 (0.28–2.37)
Pembro + Chemo	8 (26.7)	23.4 (17.3–NR)	



NR, not reached. ^aHR (pembro + olaparib vs pembro + chemo) based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by response to induction therapy and BRCA status. ^bHR (pembro + olaparib vs pembro + chemo) based on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by response to induction therapy and tumor PD-L1 status.

Rugo et al, SABCS 2023

Análise de subgrupos



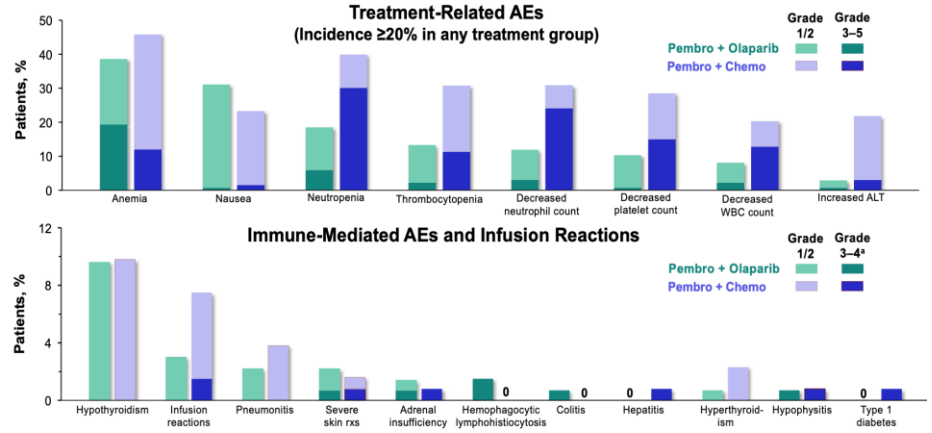
Rugo et al, SABCS 2023

Efeitos Adversos

	Pembro + Olaparib n = 135	Pembro + Chemo n = 133
Treatment-related AEs		
Any grade treatment-related AEs	114 (84.4)	128 (96.2)
Grade 3-5 treatment-related AEs	44 (32.6) ^a	91 (68.4) ^b
Treatment-related AEs leading to discontinuation of any treatment	12 (8.9)	26 (19.5)
Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions^c		
Any grade	26 (19.3)	31 (23.3)
Grade 3/4 ^d	6 (4.4)	6 (4.5)
Led to discontinuation of any treatment	0	4 (3.0)



Menor toxicidade



Rugo et al, SABCS 2023

Conclusões dos autores

- Após QT de indução + pembrolizumabe em mTNBC (DE/RP e RC), em pacientes não selecionados, pembrolizumabe + olaparibe não demonstrou impacto na sobrevida livre de progressão e sobrevida global, comparado na QT+ pembrolizumabe.
– HR PFS: 0.98 (95% CI, 0.72–1.33; 1-sided P -value = 0.4556) – HR OS: 0.95 (95% CI, 0.64–1.40)
- Em pacientes com tBRCAM, houve uma tendência a melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global no grupo que recebeu pembrolizumabe + olaparibe, comparado a pembrolizumabe + QT.
- O perfil de toxicidade foi consistente com os já observados com pembrolizumabe e olaparibe em monoterapia, com menor incidência de efeitos adversos relacionados ao tratamento no grupo olaparibe + pembrolizumabe comparado a QT + pembrolizumabe.
- Interromper a quimioterapia em pacientes com resposta clínica ou doença estável e tratar com manutenção de pembrolizumabe + olaparibe mostrou eficácia semelhante e desfechos de sobrevida semelhantes a prosseguir com o tratamento, com melhor perfil de toxicidade.

Maintenance Pembrolizumab-Olaparib Fails to Boost Survival in TNBC

— But better safety profile versus continued pembrolizumab plus chemotherapy

- Os resultados do **estudo aberto de fase 2** demonstram que, apesar dos desfechos primários não serem atingidos, ainda é necessário **aguardar os resultados futuros para avaliar o potencial da terapia de manutenção em pacientes com câncer de mama triplo negativo.**
- Embora o estudo não tenha atingido seus objetivos primários de SLP e SG, observou-se que pacientes com mutações tumorais BRCA (**tBRCAm**) apresentaram tendências promissoras para melhora da SLP e SG quando tratados com pembrolizumabe + olaparibe em comparação com o tratamento à base de pembrolizumabe + quimioterapia, indicando um potencial estratégia de manutenção.



Obrigada!

solange.sanches@accamargo.org.br
[@solangesanches](https://www.instagram.com/solangesanches)

CONFERÊNCIA BRASILEIRA DE
CÂNCER DE MAMA
LACOG - GBECAM 2024

REALIZAÇÃO



OFFICIAL



APOIO

