

12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE

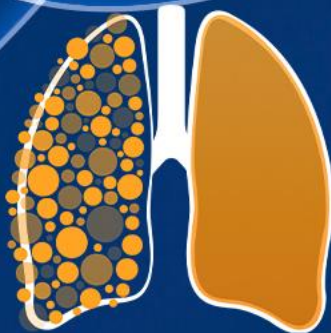
CÂNCER DE
PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

RV+
EVENTOS MÉDICOS



12º SIMPÓSIO
INTERNACIONAL DE
**CÂNCER DE
PULMÃO**
2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE
2024

Personalizando a imunoterapia de primeira linha no câncer de pulmão - Eu faço CheckMate-9LA.

Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima, MD, PhD

Oncologista Clínico - Tumores Torácicos e Mamários - Departamento de Oncologia Clínica - A C Camargo Cancer Center

Pesquisador Associado - Laboratório de Imuno-Oncologia - CIPE

Presidente-Eleito - Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica

Vice-Presidente - Lung Cancer Steering Committee - LACOG

Assessor Técnico-científico - Medicina de precisão em Oncologia - Grupo Fleury

Declaração de Conflito de Interesse

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

Pesquisa Clínica: como médico investigador, participei de estudos patrocinados por: **BMS, Janssen, MSD, Roche, Syneos**

Apresentações: como palestrante convidado, participei dos eventos de: **MD Health, Amgen, Astra-Zeneca, BMS, Novartis, MSD, Sanofi, Daichii-Sankyo, Roche**

Consultoria: como membro de *advisory boards*, participei de reuniões com: **Roche, MSD, Astra-Zeneca, Novartis, Janssen, BMS, Lilly, Pfizer, Daichii-Sankyo, Cristália**

Homem, 73 anos, oriental, bancário, casado, natural de Tupã-SP, procedente de São Paulo-SP

HMA: Em Março/2023, começou com quadro de tosse, mialgia e fadiga, sem melhora com ATB. Apresentava ainda perda de peso não mensurada (estava em dieta) e dispneia aos moderados esforços. Negava hemoptise. Internado com suspeita de TB e submetido à broncoscopia.

HPP: HAS, faz uso de enalapril

HPB, faz uso de tansulosina

DPOC e fibrose pulmonar idiopática, faz uso de Spiriva

Diabetes mellitus tipo 2, faz uso de insulina FIASP, Insulina Basaglar e Forxiga

Dislipidemia, faz uso de rosuvastatina

HFP: Pai – câncer de próstata aos 90 anos

HV: Ex-tabagista (40 maços-ano), parou há 30 anos.

Ex-etilista

ECOG 1

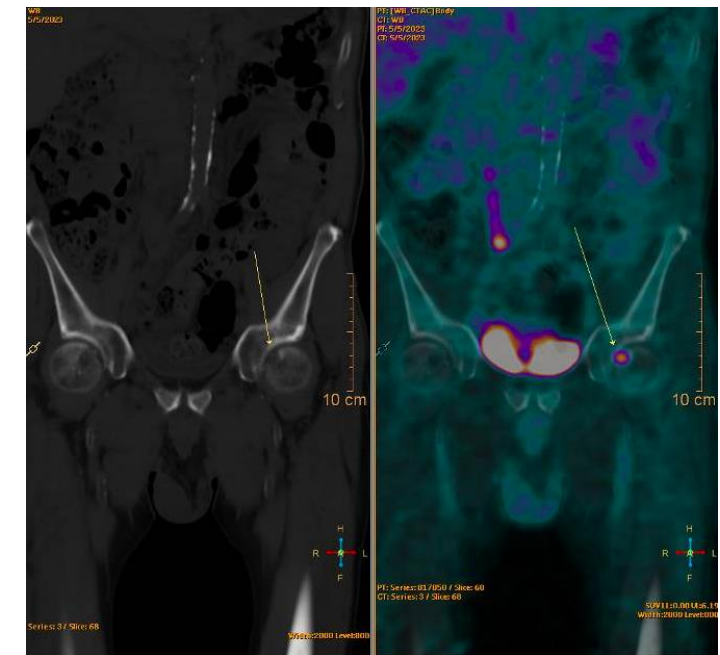
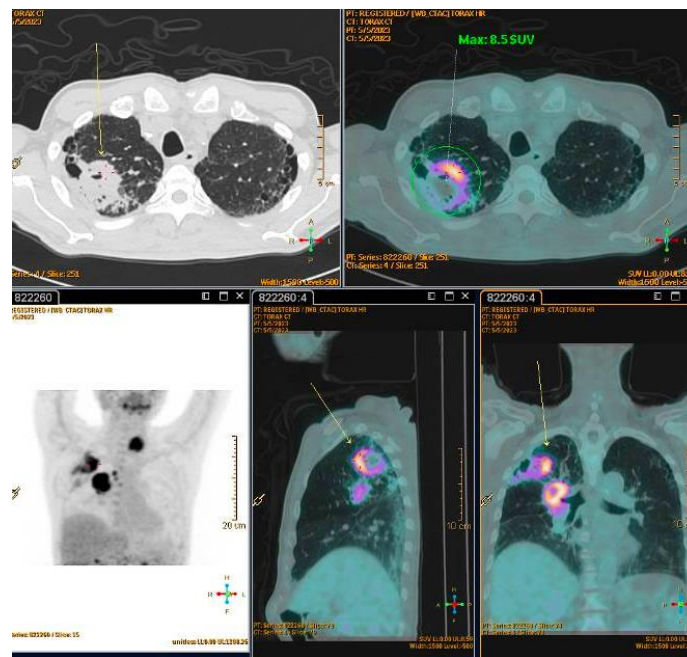
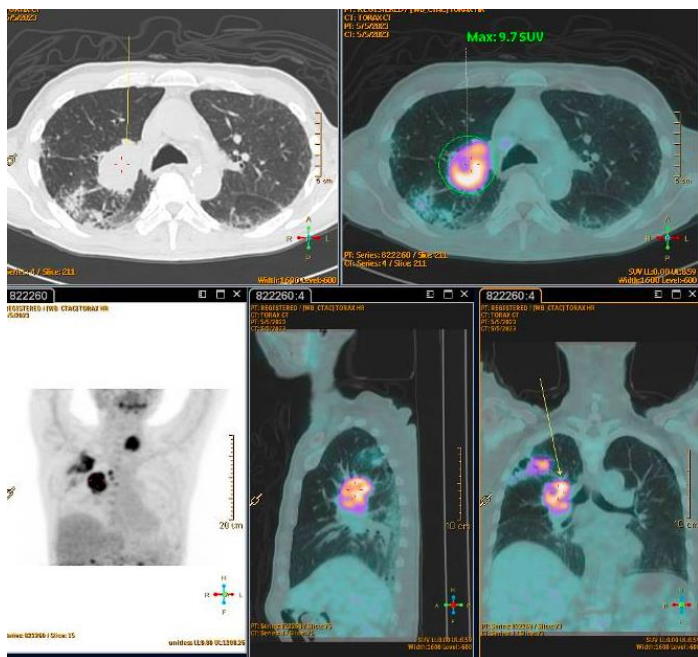
TC de tórax externa (19/04/23) – lesão pulmonar escavada de paredes espessas, medindo 5,9x4,3cm, no segmento posterior do LSD; massa irregular e lobulada em região central/hilar do LSD que comprime o brônquio desse lobo, medindo 5,3x3,7cm; linfonodomegalias hilares à D; múltiplos pequenos nódulos centrolobulares com padrão de árvore em brotamento, opacidades reticulares e vidro fosco tênue periféricos, bilaterais.

Broncoscopia externa (19/04/23) – carina secundária do LSD com mucosa retorcida, provocando estenose do segmento posterior, sugestivo de neoplasia extra-brônquica.

Bx transbrônquica – carcinoma invasivo de células escamosas ceratinizante, moderadamente diferenciado

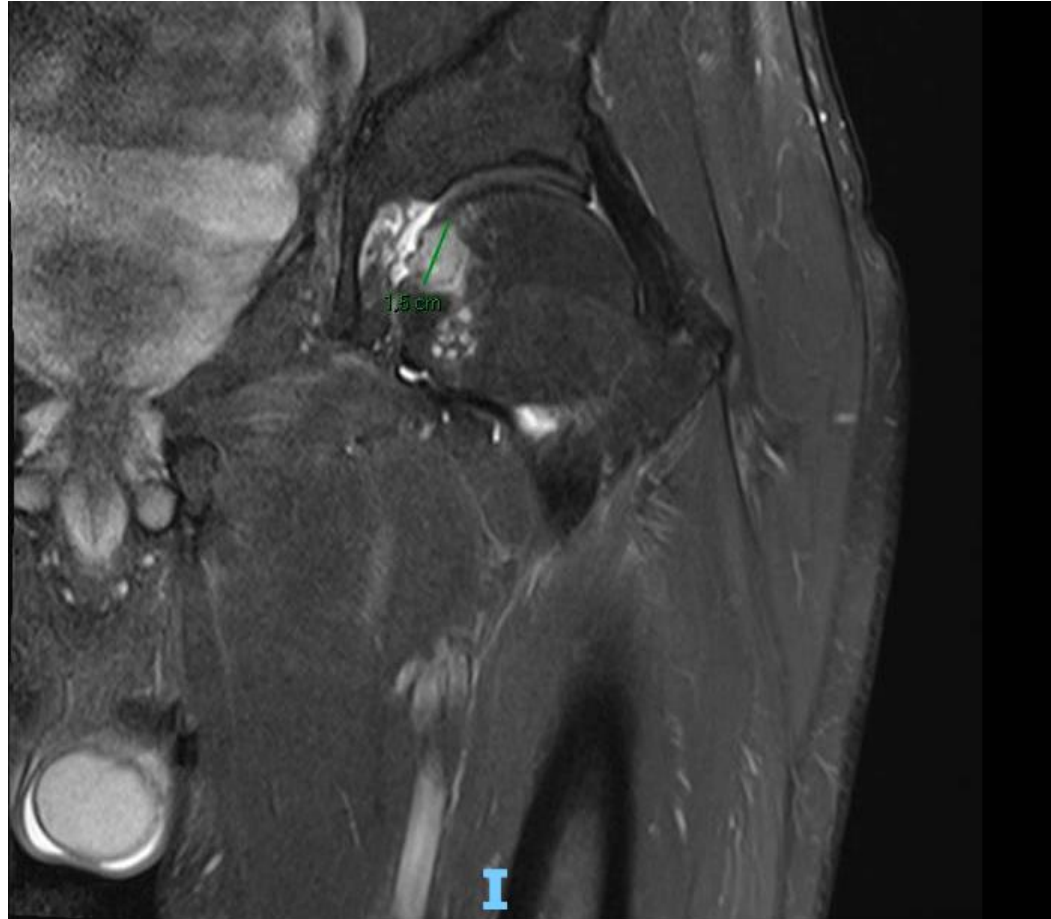
RM de crânio (19/05/23) – sem lesões

- PET-TC (05/05/23) – áreas de concentração anômala do ^{18}F -FDG na topografia torácica e correspondendo a:
- Lesão pulmonar massa na região peri-hilar pulmonar direita, envolvendo o brônquio principal e com SUV= 9,3;
 - lesão pulmonar escavada no segmento posterior do lobo superior direito, com concentração predominantemente periférica medial, com SUV= 8,5; linfonodos e linfonodomegalias mediastinais paratraqueais inferiores à direita com SUV até 4,9; opacidades pulmonares de padrão em vidro fosco e em árvore em brotamento na periferia das lesões pulmonares supracitadas com SUV até 3,0;
 - Nódulo heterogêneo no lobo tireoideano esquerdo, com focos de calcificação, com SUV= 8,1;
 - Fóvea da cabeça femoral esquerda com SUV=5,6.



Caso Clínico

RM de quadril (16/05/23) - foco de alteração de sinal na região da fôvea da cabeça femoral esquerda, com hipossinal em T1, hipersinal em T2 e realce pós-contraste, medindo 15 mm, em correspondência com o PET-CT do dia 05/05/2023, de aspecto inespecífico, devendo-se considerar a possibilidade de processo secundário à patologia de base.



Avaliação da Pneumologia (20/05/23):

sO₂ em ar ambiente – 96% FC-77bpm

Teste do degrau 2min – sO₂-91% FC-101bpm

PFP (18/05/23) – CVF – 3,75 L (91%) VEF1 – 3,03 L (102%). Rel-0,81

CPT – 5,46 L (90%) VR – 1,7 L (77%) Rel-0,31

DLCO – 81%

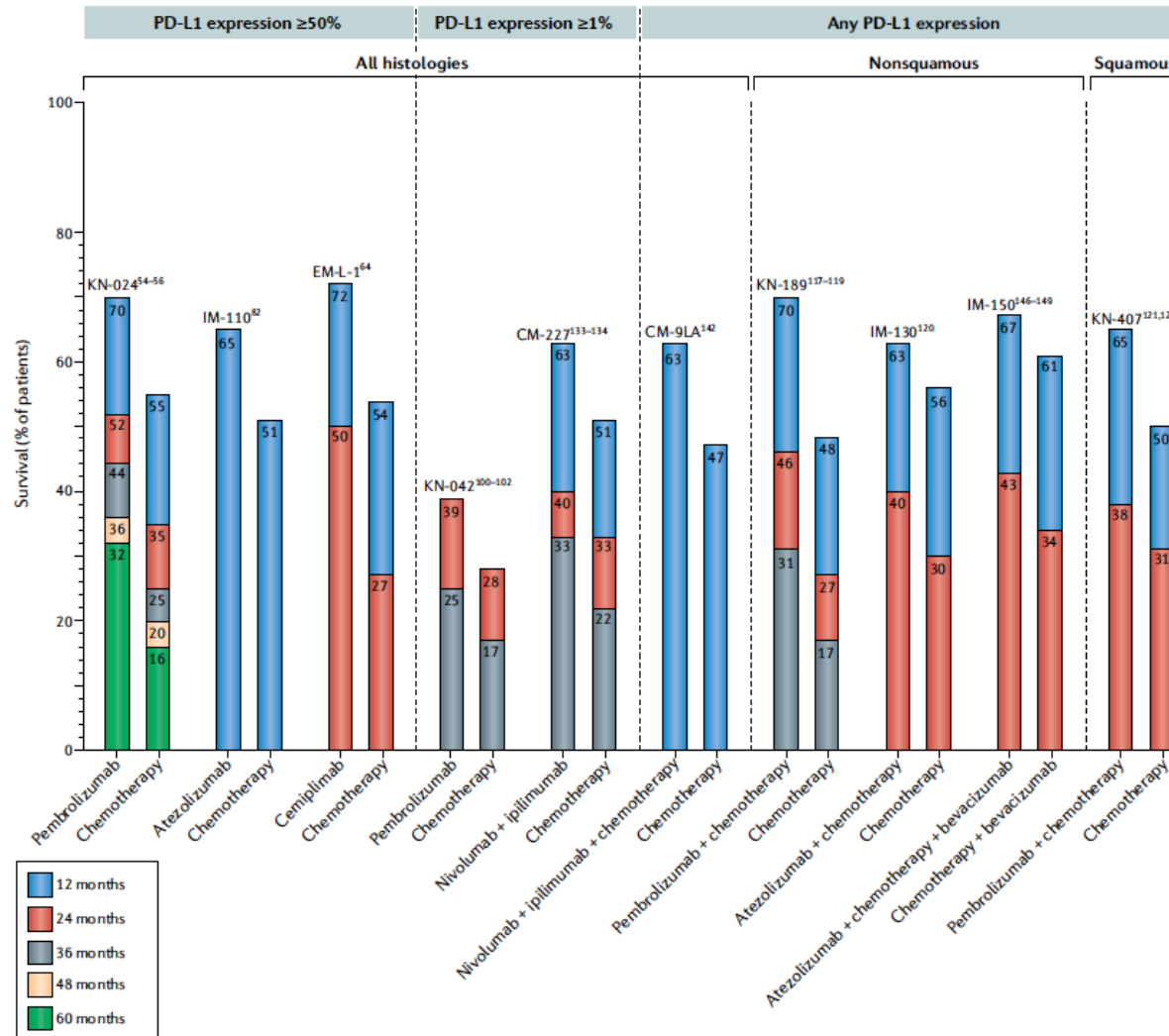
HD: DPOC + Pneumopatia intersticial fibrosante

PD-L1 clone 22C3 (16/05/23) – TPS – 0%

CEC de pulmão T3N2M1b PD-L1-0% – Discutido benefícios e riscos com o paciente e iniciado tratamento com esquema do CheckMate 9LA.

Várias estratégias de imunoterapia resultaram em aumento de sobrevida global

Anti-PD1
Anti-PD-L1
Anti-PD1 + Anti-CTLA4
QT + Anti-PD1
QT + Anti-PD-L1
QT + Anti-PD1 + Anti-CTLA4



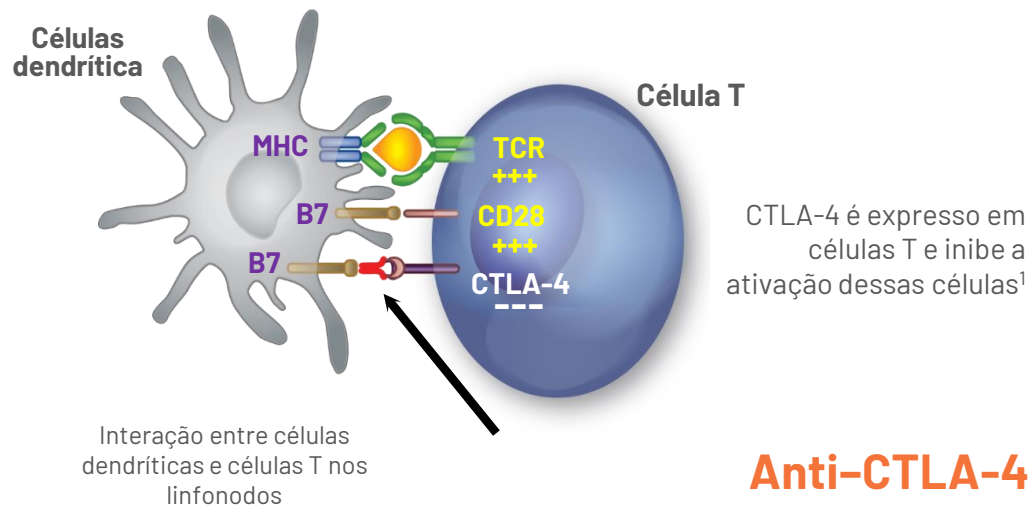
Qual a melhor estratégia?

Mecanismos de Ação de Nivolumabe + Ipilimumabe: Diferentes, mas Complementares

Ipilimumabe (anti-CTLA-4)

Induz resposta antitumoral *de novo*
mediada por células T^{1,2}

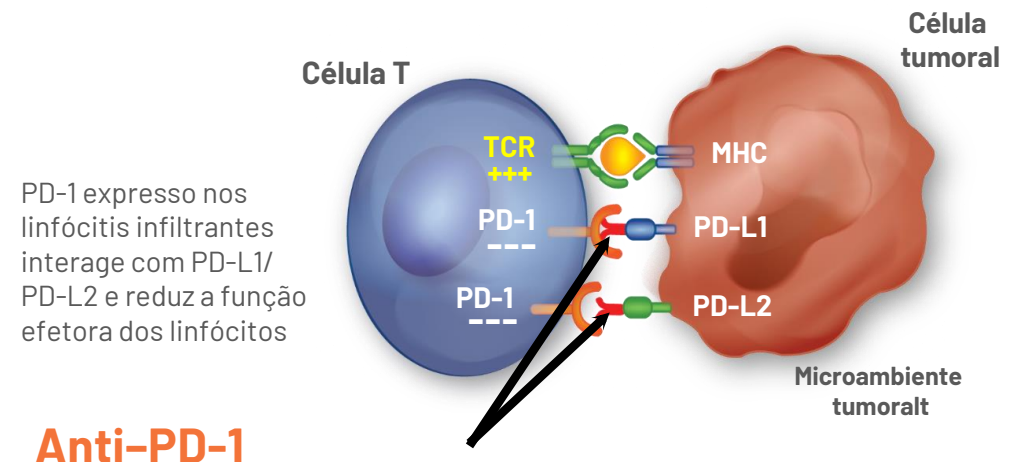
Permite adaptação a um tumor sempre em evolução^{2,3}
Promove a emergência de células T de memórias⁴
Causa aumento compensatório da expressão de PD-L1²



Nivolumab (anti-PD-1)

Restaura a função antitumoral de células T^{5,6}

Amplifica a resposta mediada por células T pré-existent⁵
Aumenta a produção de citocinas⁷

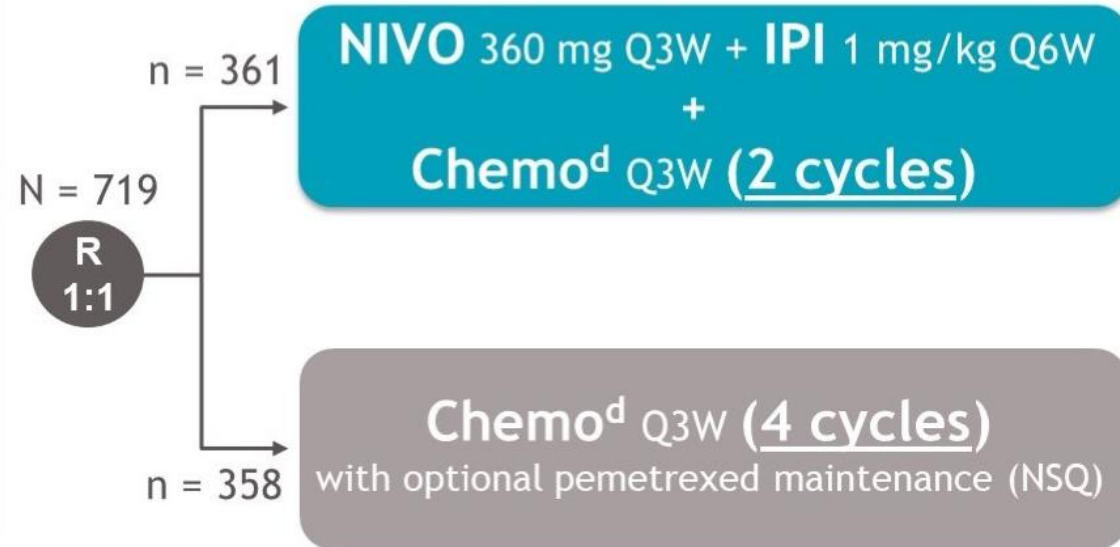


CheckMate-9LA – Desenho do Estudo

Key eligibility criteria

- Stage IV or recurrent NSCLC
- No prior systemic therapy
- No sensitizing *EGFR* mutations or known *ALK* alterations
- ECOG PS 0-1

Stratified by
PD-L1^b (< 1%^c vs ≥ 1%),
sex, and histology (SQ vs NSQ)



Until disease progression, unacceptable toxicity, or for 2 years for immunotherapy

Primary endpoint

- OS

Secondary endpoints

- PFS by BICR^e
- ORR by BICR^e
- Efficacy by tumor PD-L1 expression

Exploratory endpoints

- Safety

DBL: February 18, 2021; minimum / median follow-up for OS: 24.4 months / 30.7 months.

^aNCT03215706; ^bDetermined by the PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); ^cPatients unevaluable for PD-L1 were stratified to PD-L1 < 1% and capped to 10% of all randomized patients; ^dNSQ: pemetrexed + cisplatin or carboplatin; SO: paclitaxel + carboplatin; ^eHierarchically statistically tested.

Características Clínicas da População

	Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy group (n=361)	Chemotherapy group (n=358)
Age, years	65.0 (59.0-70.0)	65.0 (58.0-70.0)
<65	176 (49%)	178 (50%)
≥65 to <75	148 (41%)	147 (41%)
≥75	37 (10%)	33 (9%)
Sex		
Male	252 (70%)	252 (70%)
Female	109 (30%)	106 (30%)
Region		
North America	36 (10%)	28 (8%)
Europe	212 (59%)	213 (60%)
Asia	28 (8%)	30 (8%)
Rest of world*	85 (24%)	87 (24%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status†		
0	113 (31%)	112 (31%)
1	247 (68%)	245 (68%)
Smoking status		
Never smoked	46 (13%)	52 (14%)
Current or former smoker	315 (87%)	306 (86%)
Tumour histological type		
Squamous	113 (31%)	111 (31%)
Non-squamous	248 (69%)	247 (69%)
Liver metastasis	68 (19%)	86 (24%)
Bone metastasis	97 (27%)	110 (31%)
CNS metastasis	64 (18%)	58 (16%)
PD-L1 status‡		
Quantifiable	338 (94%)	333 (93%)
<1%	135 (40%)	129 (39%)
≥1%	203 (60%)	204 (61%)
1-49%	127 (38%)	106 (32%)
≥50%	76 (22%)	98 (29%)

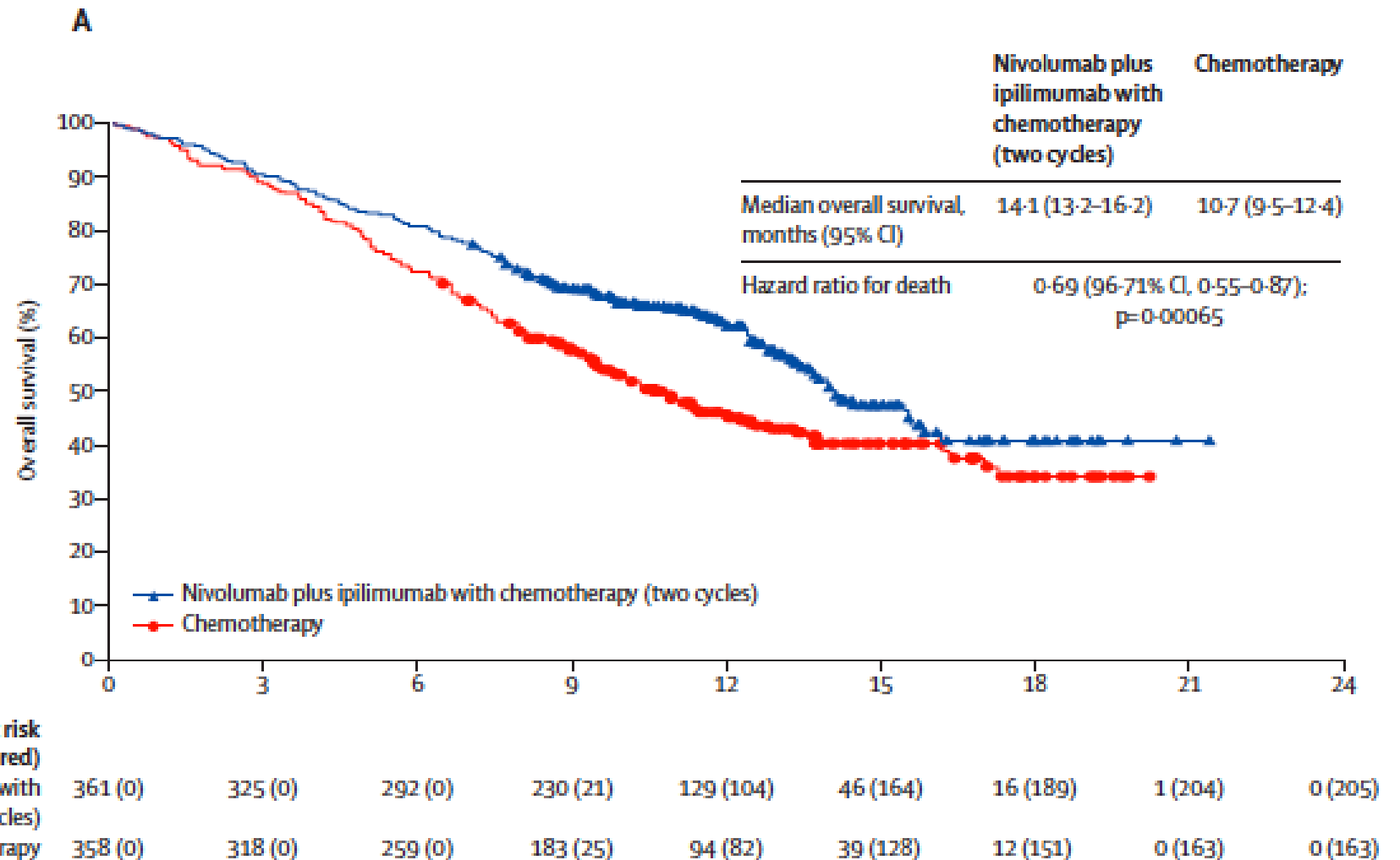
Taxa de resposta

	Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy group (n=361)	Chemotherapy group (n=358)
Objective responses (% [95% CI])	138 (38.2%; 33.2-43.5)	89 (24.9%; 20.5-29.7)
Best overall response		
Complete response	8 (2%)	4 (1%)
Partial response	130 (36%)	85 (24%)
Stable disease	164 (45%)	185 (52%)
Progressive disease	32 (9%)	45 (13%)
Could not be determined or not reported	27 (8%)	39 (11%)
Median time to response, months (IQR)	2.6 (1.4-3.1)	1.5 (1.4-2.8)
Median duration of response, months (95% CI)	11.3 (8.5-not reached)	5.6 (4.4-7.5)
Patients with a response who had ongoing responses		
Rate (95% CI) at 6 months	73% (65-80)	45% (34-55)
Rate (95% CI) at 12 months	49% (40-58)	24% (14-34)

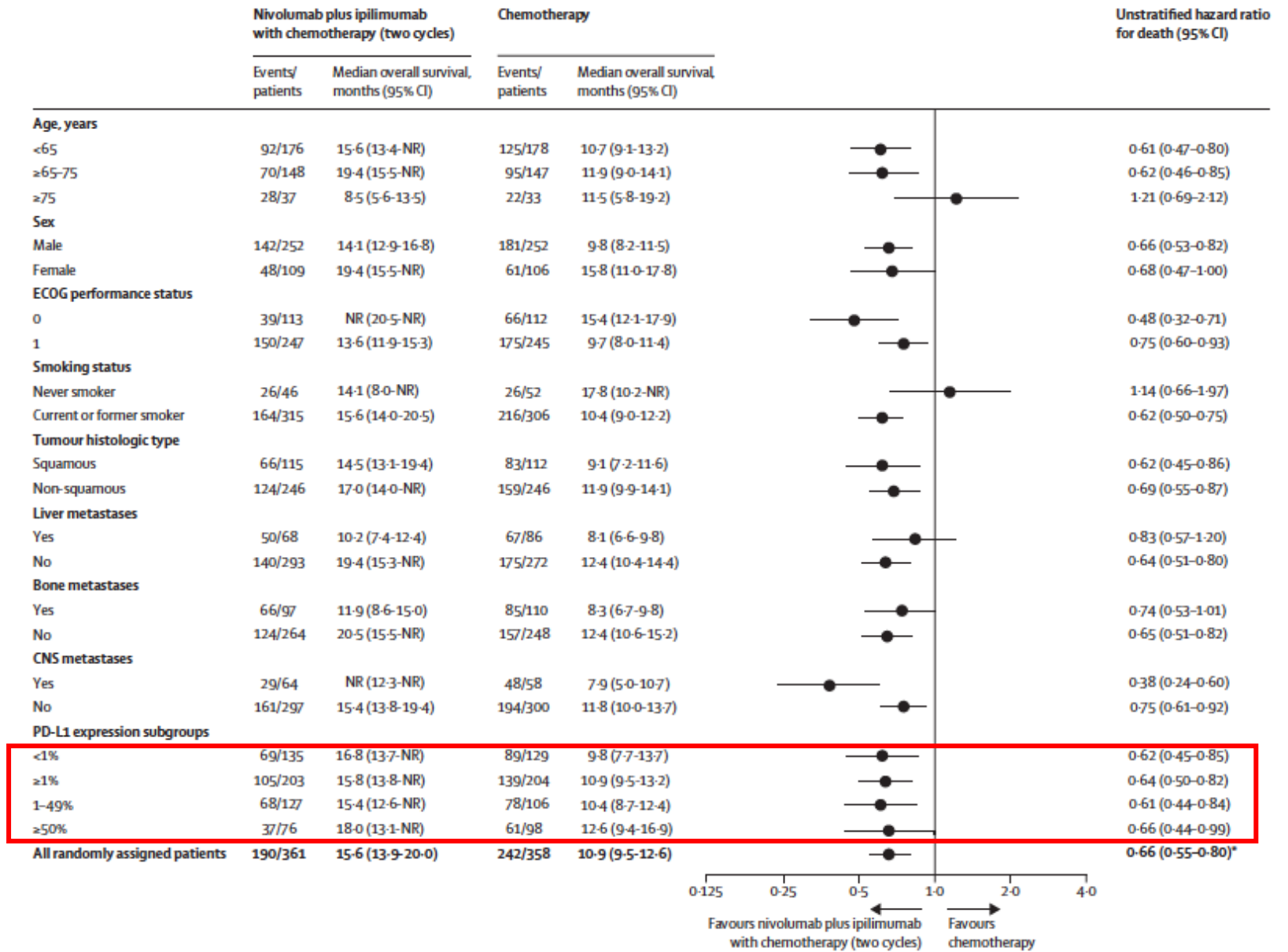
Data are n (%) unless indicated otherwise.

Desfecho primário Sobrevida Global - Análise Interina

Seguimento mínimo: 8,1 meses



Sobrevida Global – Análise de Subgrupo



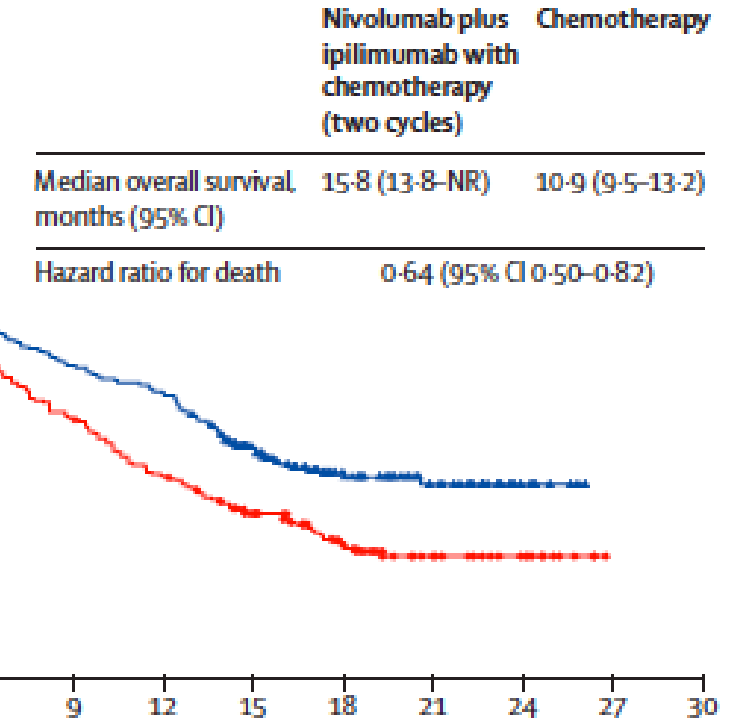
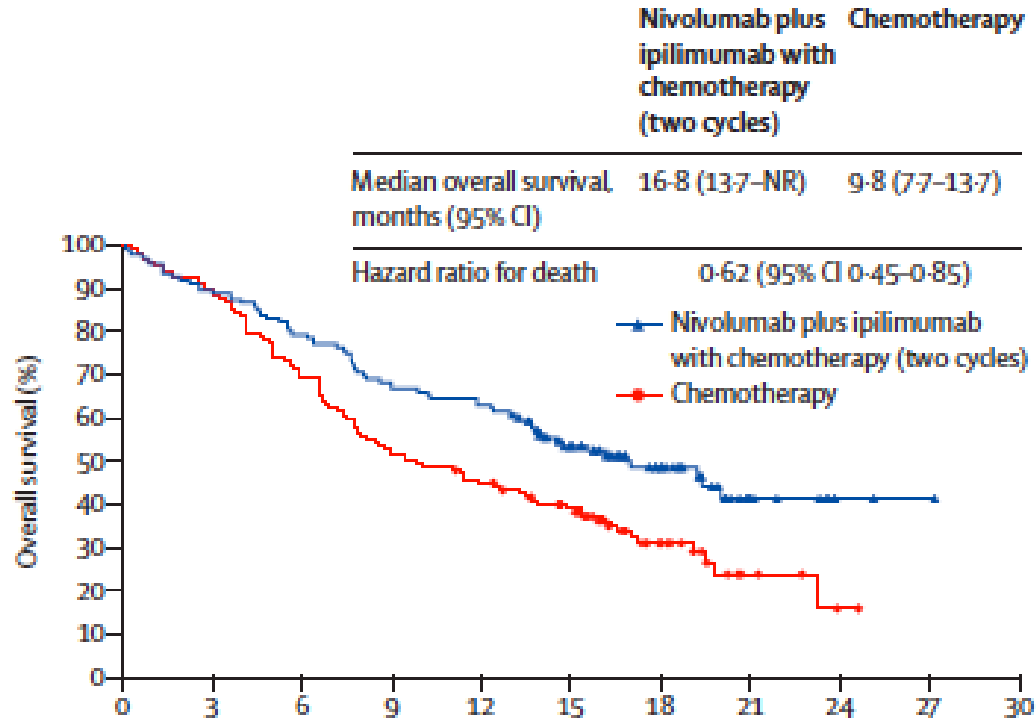
Sobrevida Global – Expressão de PD-L1

PD-L1 < 1%

PD-L1 ≥ 1%

A

B



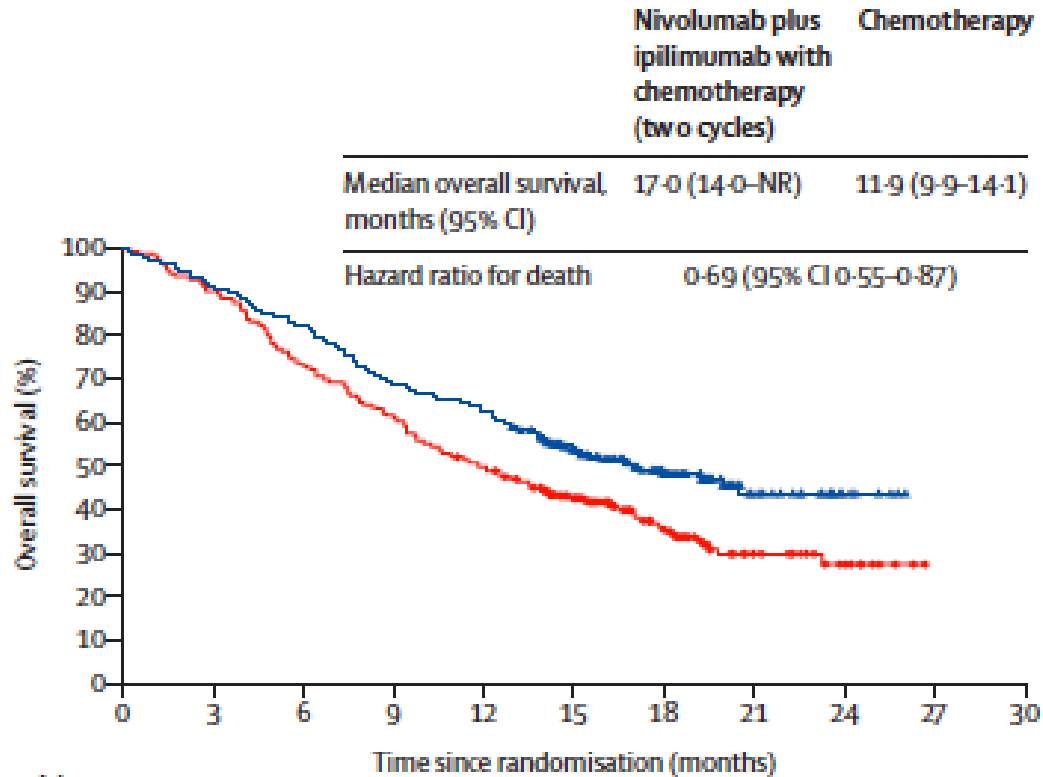
Number at risk
(number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy (two cycles)	135	120	107	90	85	53	31	8	2	1	0	203	185	166	147	133	92	52	25	8	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)	(38)	(58)	(64)	(65)	(66)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(17)	(48)	(73)	(90)	(98)	(98)
Chemotherapy	129	116	90	68	57	43	19	5	1	0	0	204	179	151	122	95	64	42	19	10	0	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(8)	(25)	(36)	(39)	(40)	(40)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(15)	(26)	(46)	(55)	(65)	(65)

Sobrevida Global – Histologia

Não escamoso

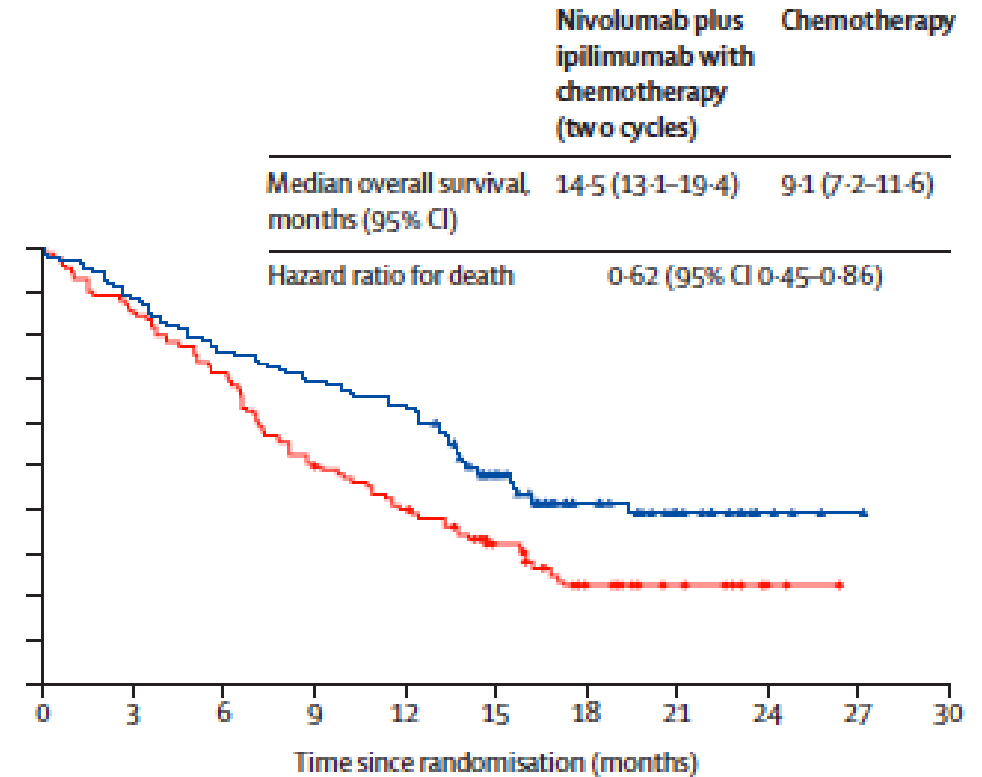
C



	Number at risk (number censored)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy (two cycles)	246 (0)	224 (0)	204 (0)	170 (0)	154 (0)	197 (28)	62 (64)	20 (102)	6 (116)	0 (122)	0 (122)
Chemotherapy	246 (0)	223 (0)	180 (0)	152 (0)	122 (1)	87 (19)	53 (41)	18 (70)	9 (78)	0 (87)	0 (87)

Escamoso

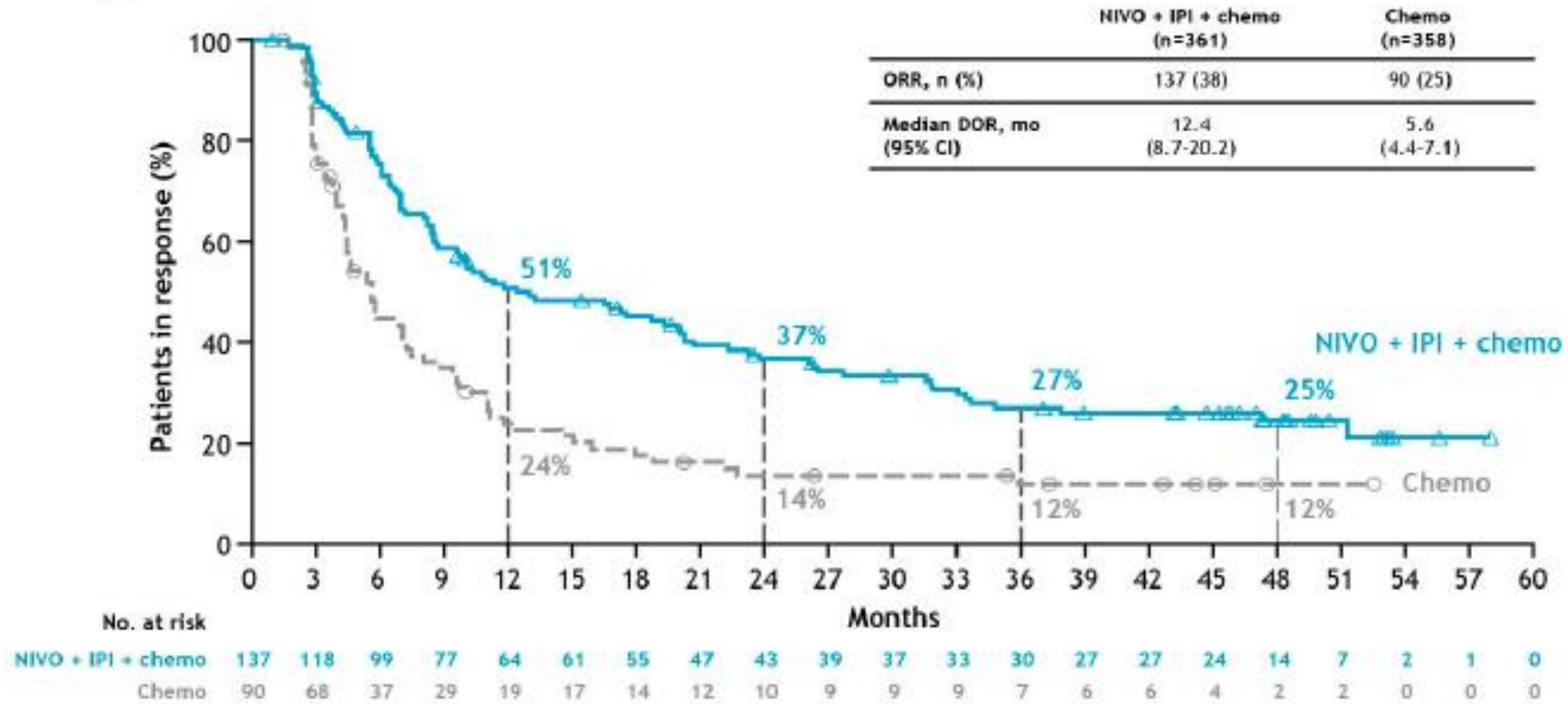
D



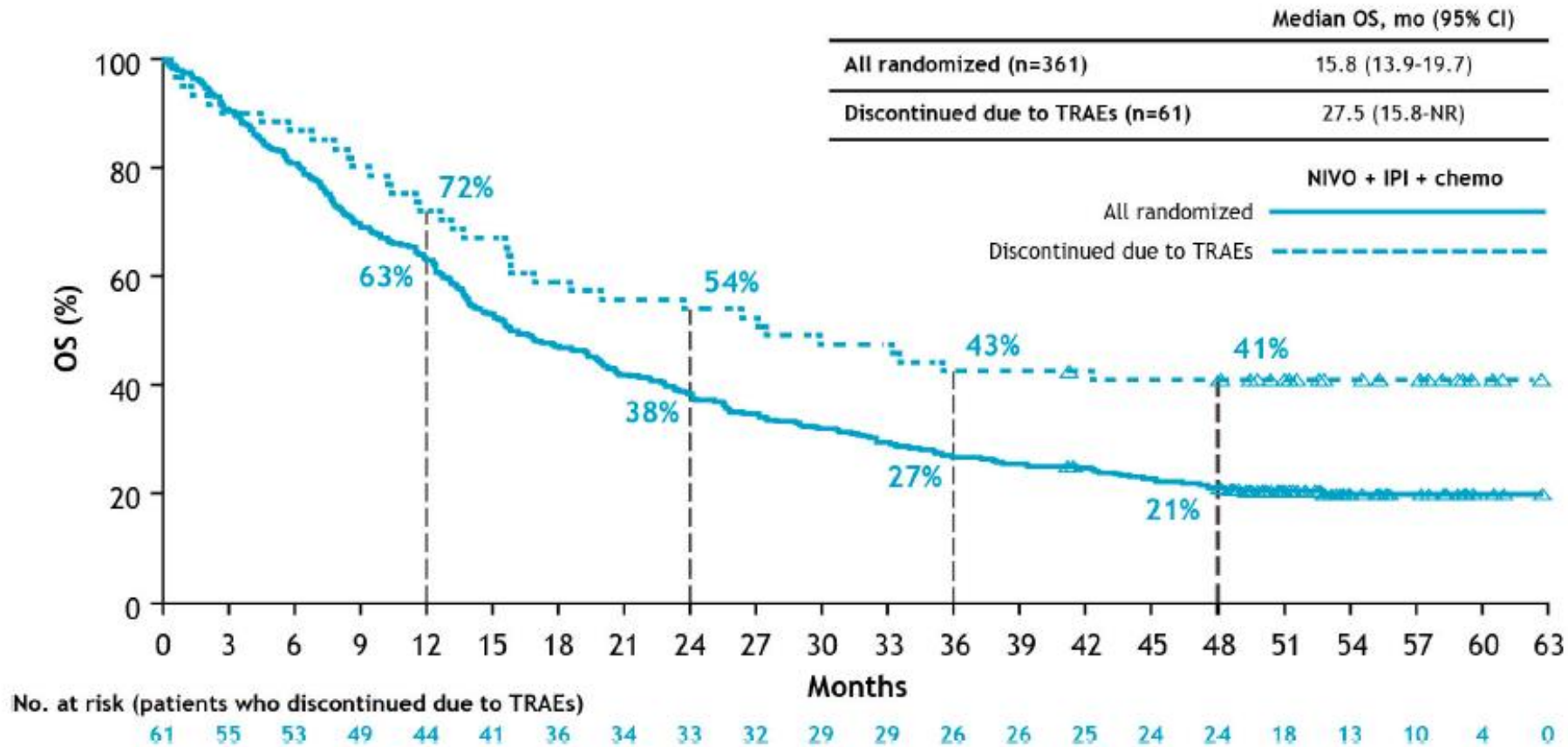
	Number at risk (number censored)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy (two cycles)	115 (0)	102 (0)	88 (0)	80 (0)	73 (0)	46 (10)	24 (26)	13 (36)	4 (45)	1 (48)	0 (49)
Chemotherapy	112 (0)	96 (0)	80 (0)	56 (0)	44 (1)	29 (8)	14 (15)	8 (21)	2 (27)	0 (29)	0 (29)

DOR – seguimento de 4 anos

B



SG em pacientes que descontinuaram devido a TRAEs

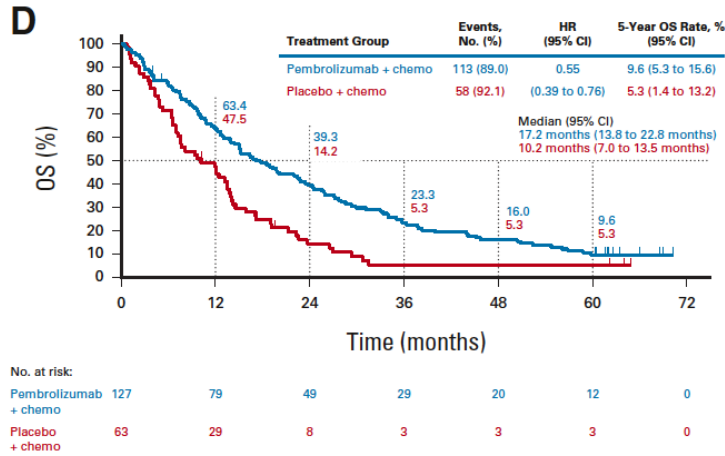


Análise pela presença de metastases cerebrais no *baseline*: novas metástases cerebrais

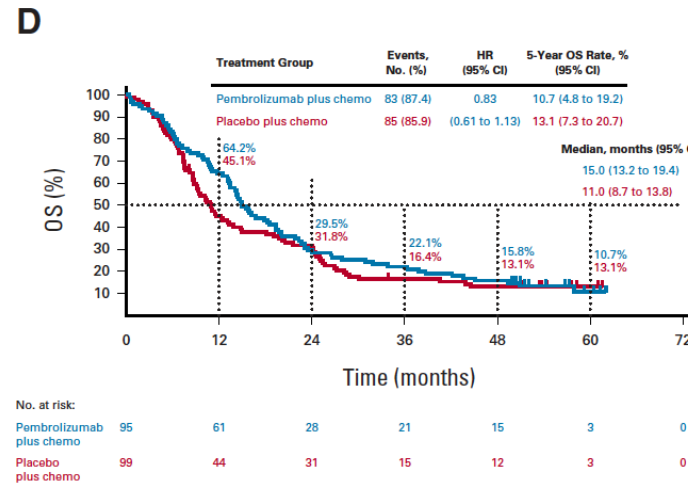
Intracranial Outcome per BICR	With Brain Metastases	
	Nivo + Ipi + CT (n = 51)	CT (n = 50)
Median PFS, mo	13.5	4.6
▪ HR (95% CI)	0.36 (0.22-0.60)	
PFS rate: 12/24 mo	51/18	11/11
ORR, n (%)	20 (39)	10 (20)
Best objective response, n (%)		
▪ CR	5 (10)	4 (8)
▪ PR	15 (29)	6 (12)
▪ SD	18 (35)	18 (36)
▪ PD	1 (2)	3 (6)
DCR, n (%)	38 (74)	28 (56)
Median TTR, mo (range)	2.8 (1.3-11.4)	2.2 (1.3-5.8)
Median DoR, mo	22.3	18.9

- Minimum follow-up for intracranial PFS and response: 23.3 mo
- Less new brain metastasis in patients from the experimental arm
- Median change from baseline in sum of diameter of intracranial lesions
 - Nivo + ipi + CT (n = 34): -41%
 - CT (n = 26): -28%

KEYNOTE 189

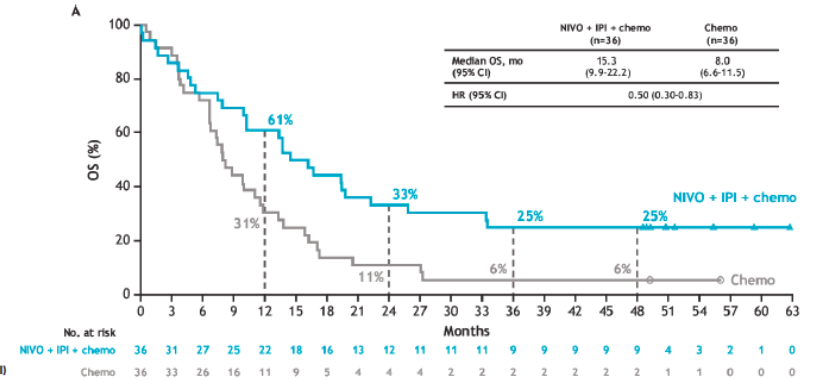


KEYNOTE 407

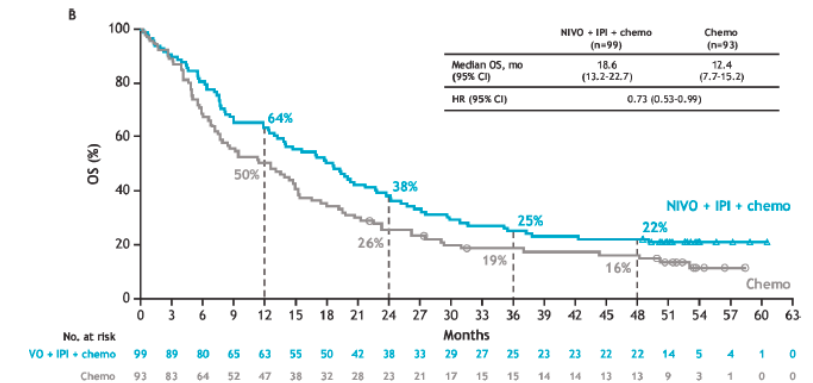


CHECKMATE 9LA

Não Escamoso

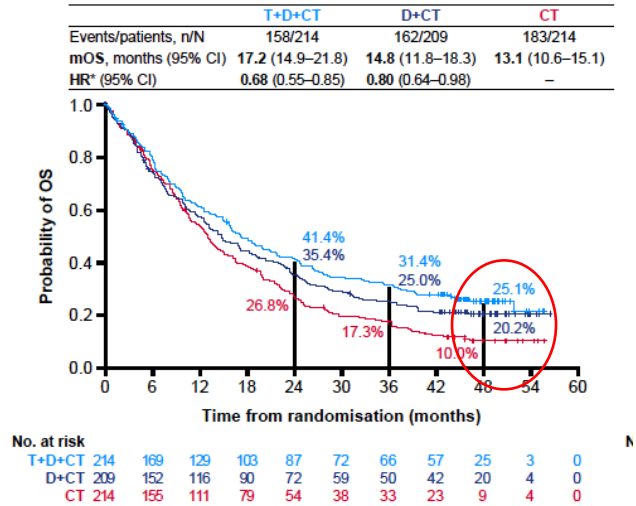


Escamoso

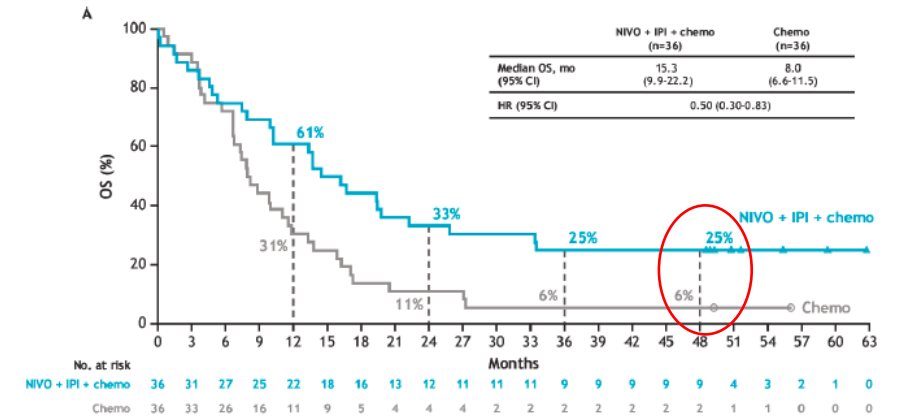


Sobrevida Global – PD-L1<1%

NSQ

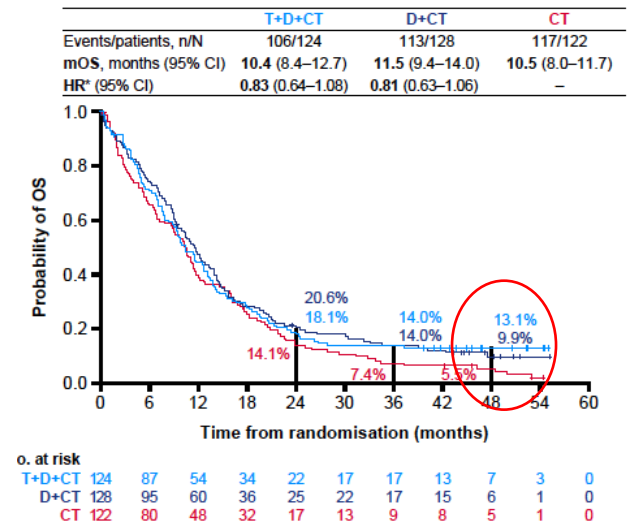


Não Escamoso



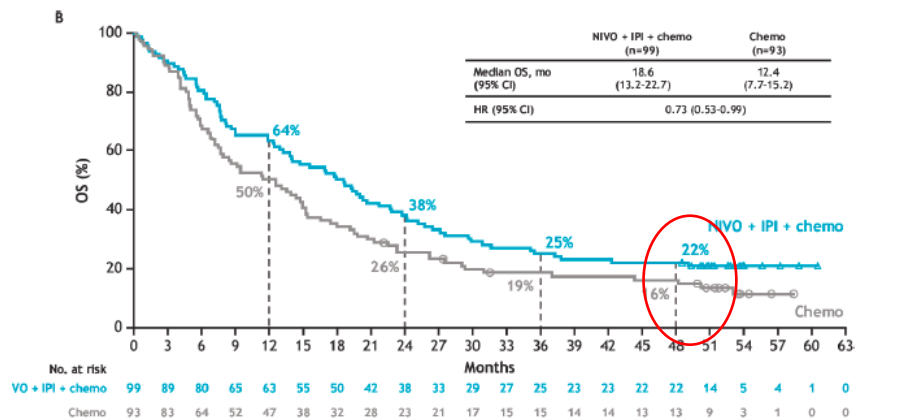
POSEIDON

SQ

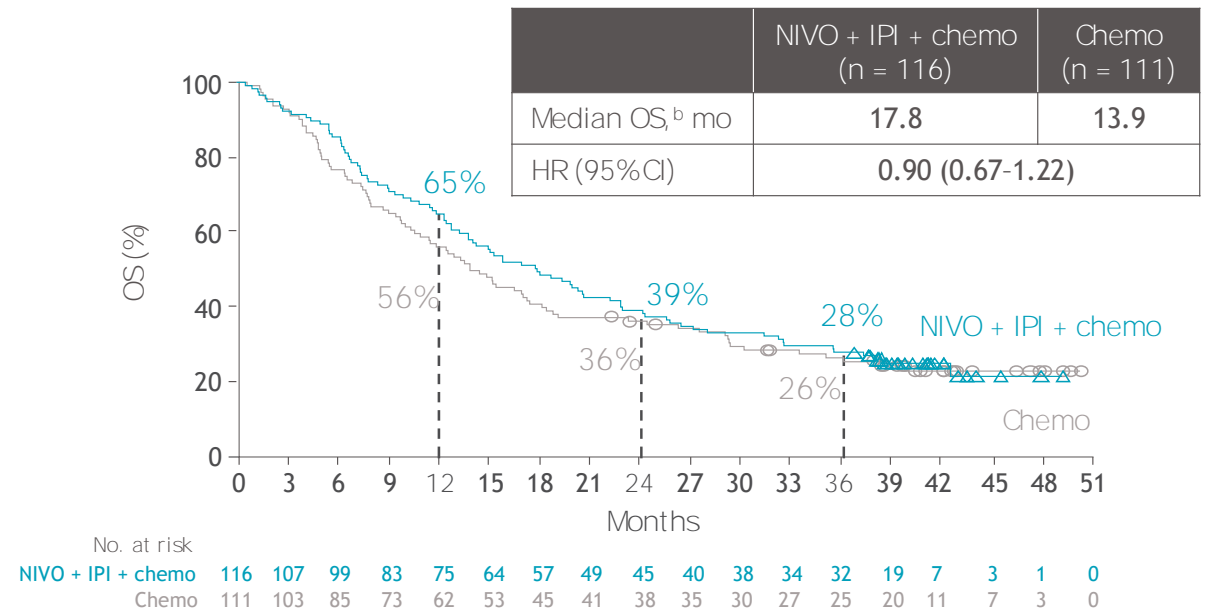
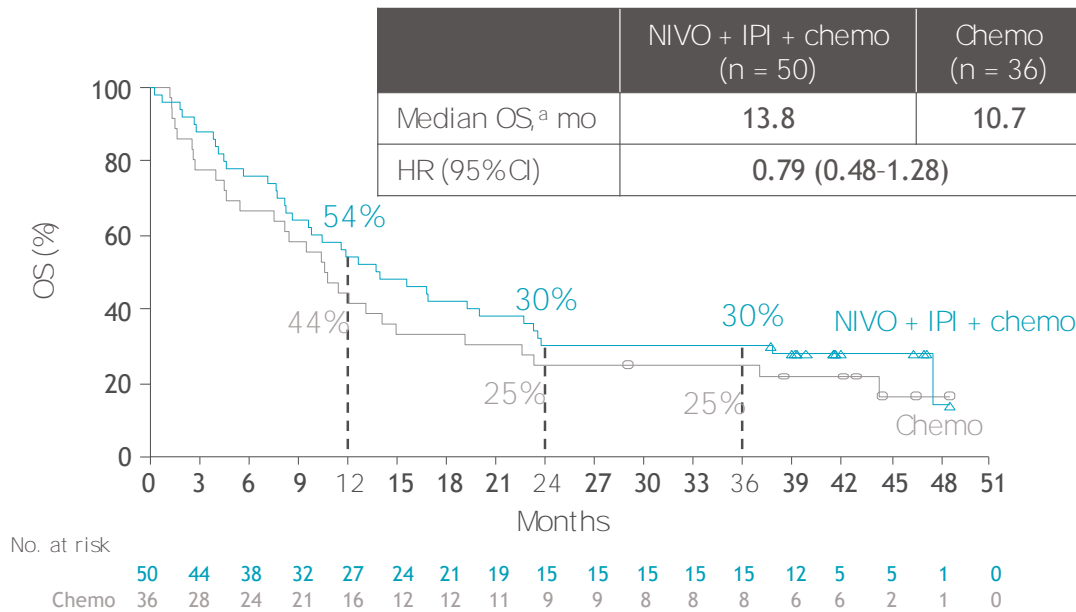


CHECKMATE 9LA

Escamoso



Atividade em tumores com mutação de *STK11* e *KEAP1*



Adapted with permission.

- In patients with *KEAP1* mutation status, median OS (HR [95% CI]) and 3-year OS rates for NIVO + IPI + chemo vs chemo were:
 - *KEAP1*-mut (n = 32): 13.2 vs 5.0 months (0.51 [0.24-1.08]); 25% vs 12%
 - *KEAP1*-wt (n = 281): 16.8 vs 14.1 months (0.94 [0.71-1.23]); 29% vs 28%

Comparação entre os estudos

Estudos	CM 9LA	POSEIDON	KN189	KN407	Empower Lung-03
N	719	1013	616	559	466
SG HR	0,69 (0,50 e 0,73)	0,72	0,49	0,71	0,71
SG em 4 anos	21%	20,7%	23,6%	21,9%	
SLP HR	0,68	0,77	0,52	0,57	0,56
SLP em 4 anos	12%		10,2%	13,3%	
TRO	38,2%	46,2%	48,3%	62,6%	43,3%
Toxicidade G3-G5	37%	51,8%	72,8%	74,1%	44%

Garassino MC, et al. J Clin Oncol. 2023;41:1192-1198.
Novello S, et al. J Clin Oncol. 2023;41:1999-2006.
Johnson ML, et al. J Clin Oncol. 2022;41:1213-1227.

Paz-Ares LG, et al. J Thorac Oncol. 2022;18(2):204-222.
Gogishvili M, et al. Nat Med. 2022;28(11):2374-2380.

Porque eu escolho CheckMate 9LA

Menos ciclos de quimioterapia (2 ciclos) sem perda de atividade.

Atividade em SNC.

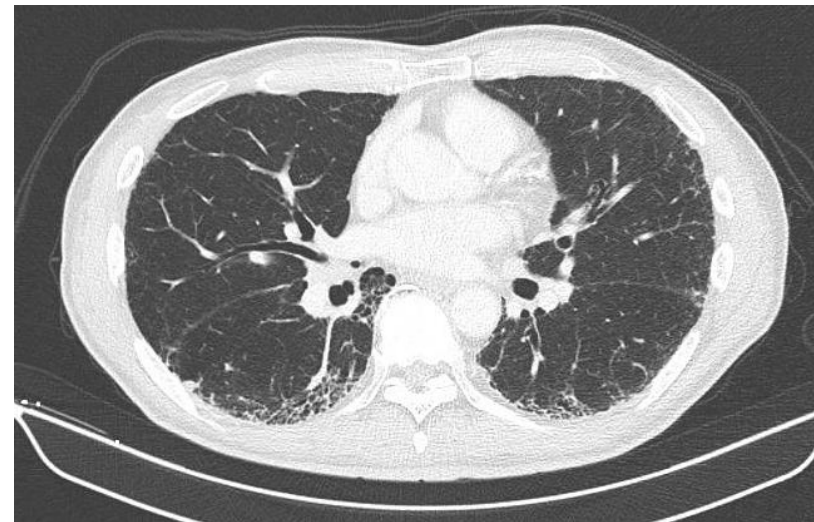
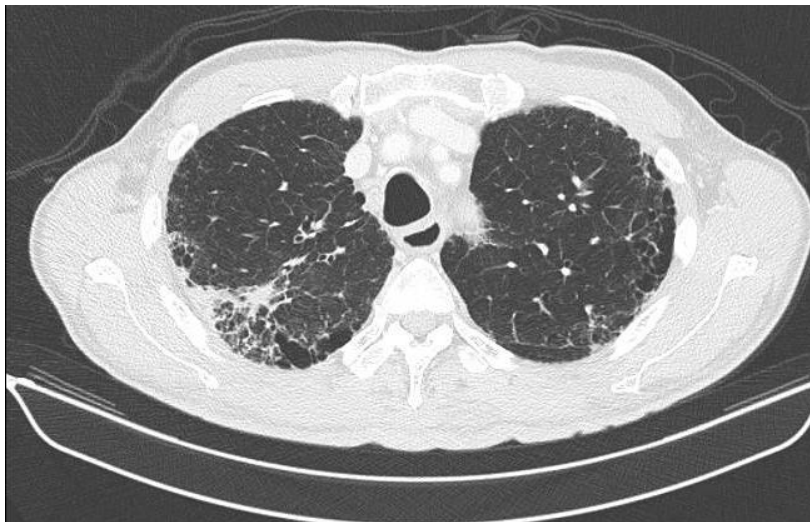
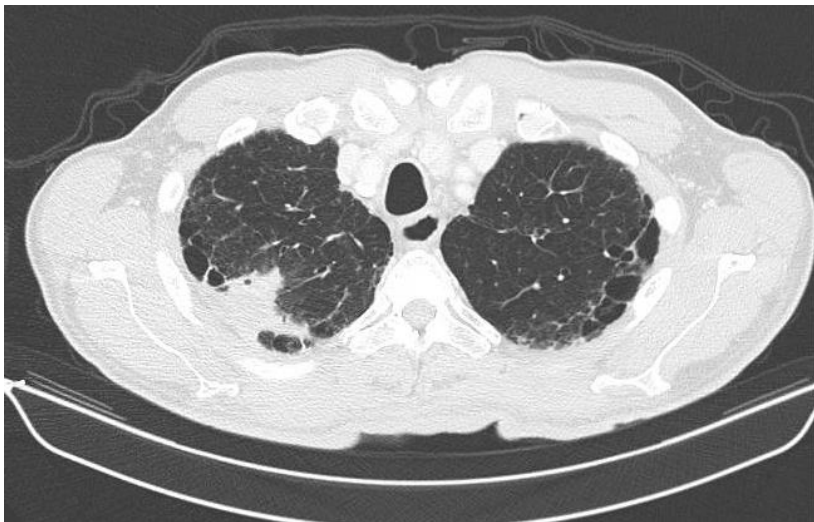
Toxicidade manejável, embora maior do que esquemas com um único ICI.

Maior atividade em tumores com baixa expressão de PD-L1.

Atividade independente da presença de mutação em *STK11* e *KEAP1*.

Junho/2023-Março/2024: C1-C8 CheckMate 9LA → Dermatite G1 Fadiga 1



TC de tórax (26/10/240 - Em análise comparativa com imagens do PET do dia 05/05/2023, nota-se significativa redução das linfonodomegalias hilares direitas como da lesão primária.





Obrigado!

Agradecimento Especial: Dr. Helano Freitas por ter cedido o caso clínico

 @ClaudioVladmir
 vladmir.lima@accamargo.org.br

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

