

**Navegar no panorama de tratamento
em evolução do CMTNm:
• Quais são as principais considerações
para a prática clínica atual?**

Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e a touchIME a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Uma conversa entre:



Prof. Peter Schmid
Centro do Cancro da Mama
Hospital de St. Bartholomew
Londres, Reino Unido



Dr.ª Marleen Kok
Instituto Oncológico dos
Países Baixos
Amesterdão, Países Baixos

Como os inibidores do ponto de controlo estão a mudar o paradigma no CMTNm?

Dr.^a Marleen Kok

Instituto Oncológico dos
Países Baixos
Amesterdão, Países Baixos



Os inibidores do ponto de controlo bloqueiam a inativação das células T¹

Inibidores do CTLA-4

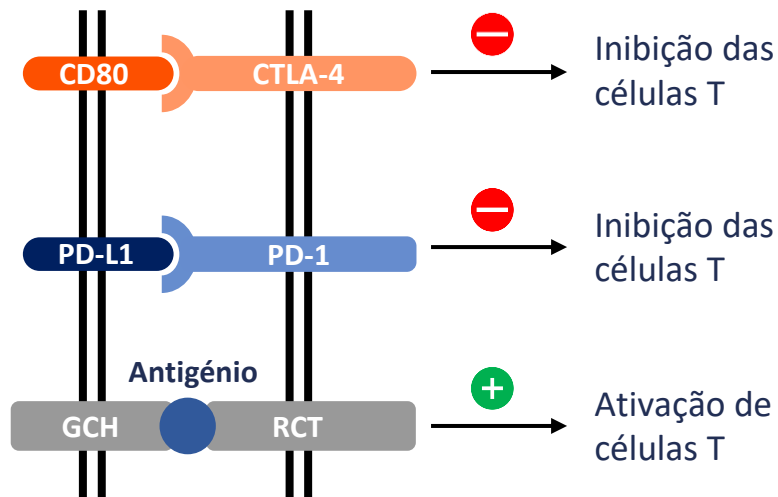
- Ipilimumab
- Tremelimumab

Inibidores da PD-1

- Pembrolizumab
- Nivolumab

Inibidores de PD-L1

- Atezolizumab
- Durvalumab



pembrolizumab e o **atezolizumab** demonstraram eficácia em ensaios de fase III e estão homologados para utilização no CMTp^{2,3}

Adaptado de de Mello, et al. 2017.

CMTNm, cancro da mama triplo negativo metastático; CTLA-4, antígeno de linfócitos T citotóxico; GCH, grande complexo de histocompatibilidade; PD-1, proteína da morte celular programada; PD-L1, ligação de morte programada 1; RCT, recetor de células T.

1. De Mello R, et al. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:21–30; 2. Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2108–21; 3. Cortes J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817–28.

Dados de eficácia para IPI no CMTNm

Ensaio	População de doentes	Intervenção	Resultados
IMpassion130¹	CMTNm não tratado	Atezolizumab + nab-paclitaxel ou placebo + nab-paclitaxel	SLP significativamente prolongada na população IT (7,2 vs 5,5 meses [TR 0,80; IC 95% 0,69–0,92; p=0,002]) e subgrupo PD-L1 positivo (7,5 vs 5,0 meses [TR 0,62; IC 95% 0,49–0,78; p<0,001]) com atezolizumab + nab-paclitaxel versus placebo + nab-paclitaxel, respetivamente; sem benefício de SG significativo
IMpassion131²	Localmente avançado ou CMTNm Sem terapia sistémica prévia e sem QT neo(adjuvante) nos 12 meses anteriores à aleatorização	Atezolizumab + paclitaxel ou placebo + paclitaxel	Nenhum benefício significativo na SLP ou SG com atezolizumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel
KEYNOTE-355^{3,4}	Não tratado localmente, inoperável ou CMTNm	Pembrolizumab + QT ou placebo + QT	SLP significativamente prolongada (9,7 meses vs 5,6 meses [TR 0,65; IC 95% 0,49–0,86; p=0,0012]), e SG (23,0 meses vs 16,1 meses [TR 0,73; IC 95% 0,55–0,95; p=0,0093]) com pembrolizumab + QT vs placebo + QT, respetivamente, em doentes com PD-L1 PCP ≥10 (NS para PCP 1 para ambas as medidas)

CMTNm, cancro da mama triplo negativo metastático; IC, intervalo de confiança; IPI, inibidor do ponto de controlo imune; IT, intenção de tratar; PD-L1, ligação de morte programada 1; PCP, pontuação combinada de positividade; QT, quimioterapia; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevivência livre de progressão; TR, taxa de risco.

1. Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2108–21; 2. Miles D, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:994–1004; 3. Cortés J, et al. *Lancet.* 2020;396:1817–28;

4. Cortés J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1289–S90.

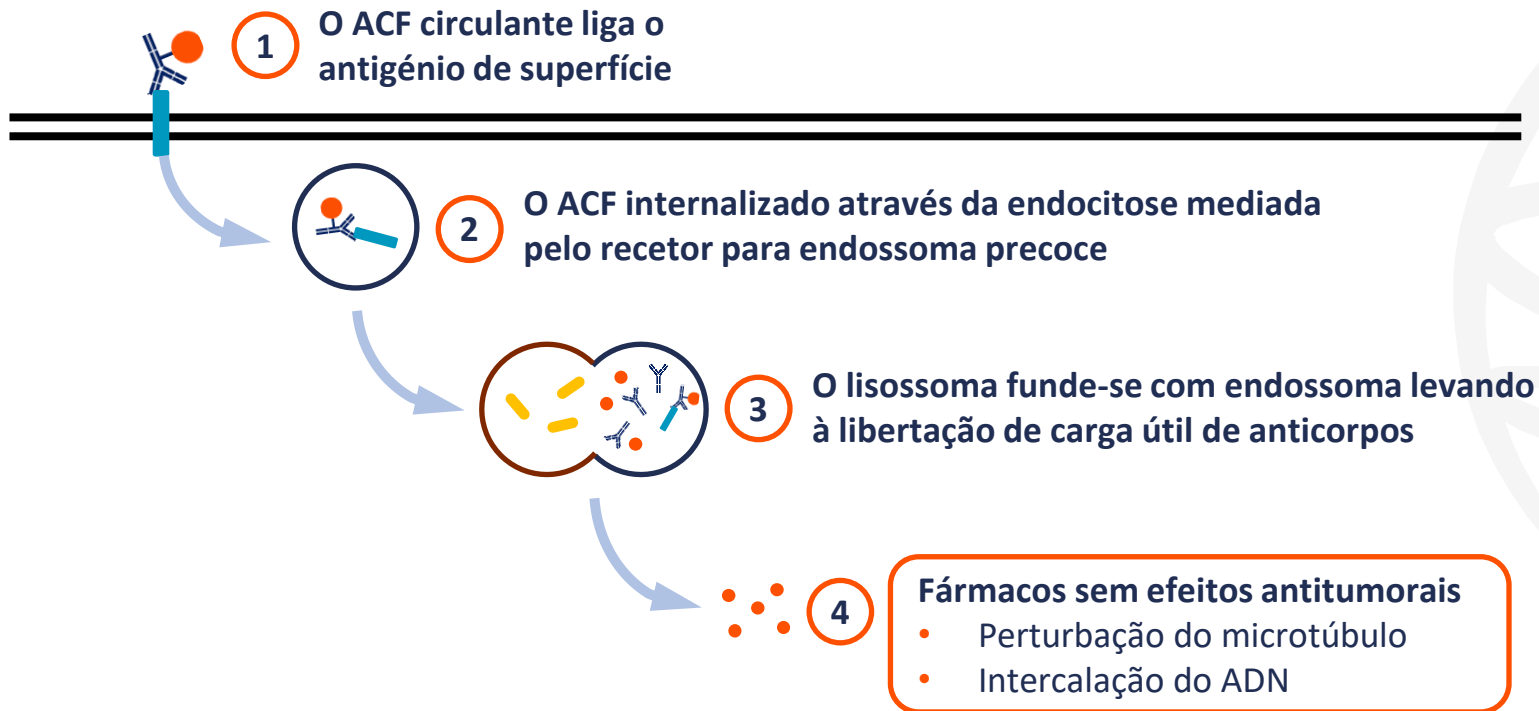
Quando e onde devemos considerar os ACF na jornada de tratamento do CMTNm?

Dr.^a Marleen Kok

Instituto Oncológico dos
Países Baixos
Amesterdão, Países Baixos



Os ACF permitem a libertação de carga útil direcionada



Dados de eficácia para ACF no CMTNm

Ensaio	População de doentes	Intervenção	Resultados
ASCENT ¹	CMTNm, recidiva ou refratário a ≥2 regimes de QT padrão anteriores; a terapêutica anterior teve de incluir um taxano (para qualquer indicação)	Sacituzumab govitecan ou QT	O sacituzumab govitecan prolongou a SLP (5,6 meses vs 1,7 meses [TR 0,41; IC 95% 0,32–0,52; p<0,001]) e SG (12,1 meses vs 6,7 meses [TR 0,48; IC 95% 0,38–0,59; p<0,001]) em comparação com a QT
Sacituzumab govitecan ² (ensaio de fase I/II)	CMTNm altamente pré-tratado refratário para ou em recidiva após ≥1 terapia padrão	Braço único: sacituzumab govitecan	TRG 30%; DR média: 8,9 meses; TBC 46%; SLP mediano: 6,0 meses (IC 95% : 5,0–7,3); SG mediana : 16,6 meses (IC 95% 11,1–20,6)
SGNLVA-002 ³ (fase Ib/II)	Não tratado anteriormente, não ressecável localmente avançado ou CMTNm	Braço único: ladiratuzumab vedotin + pembrolizumab	<i>[Ensaio em curso]</i>
BEGONIA ⁴ (fase Ib/II)	Não tratado, localmente avançado ou CMTNm	Durvalumab + trastuzumab deruxtecan ou durvalumab + paclitaxel	Durvalumab + trastuzumab deruxtecan: TRG 100%; durvalumab + paclitaxel: TRG 57%, SLP mediana 7,3 meses (IC 95% 5,4–13,8)
DESTINY-Breast04 ⁵	CM HER2-baixa metastático não ressecável, incluindo 58 doentes com CMTN	Trastuzumab deruxtecan ou TEM	No subgrupo do CMTN, o trastuzumab deruxtecan prolongou a SLP (8,5 meses vs 2,9 meses [TR 0,46; IC 95% 0,24–0,89]) e a SG (18,2 meses vs 8,3 meses [TR 0,48; IC 95% 0,24–0,95]) vs TEM

ACF, anticorpo conjugado com fármaco; CM, cancro da mama; CMTN, cancro da mama triplo negativo; CMTHm, cancro da mama triplo negativo metastático; DR, duração da resposta; IC, intervalo de confiança; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; QT, quimioterapia; SLP, sobrevivência livre de progressão; SG, sobrevivência global; TBC, taxa de benefício clínico; TEM, terapia de escolha do médico; TR, taxa de risco; TRG, taxa de resposta global.

1. Bardia A, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1529–41; 2. Bardia A, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2141–48; 3. Meisel J, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):TPS1127; 4. Schmid P, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):1023; 5. Modi S, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:9–20.

Qual é o papel dos inibidores da PARP no CMTNm?

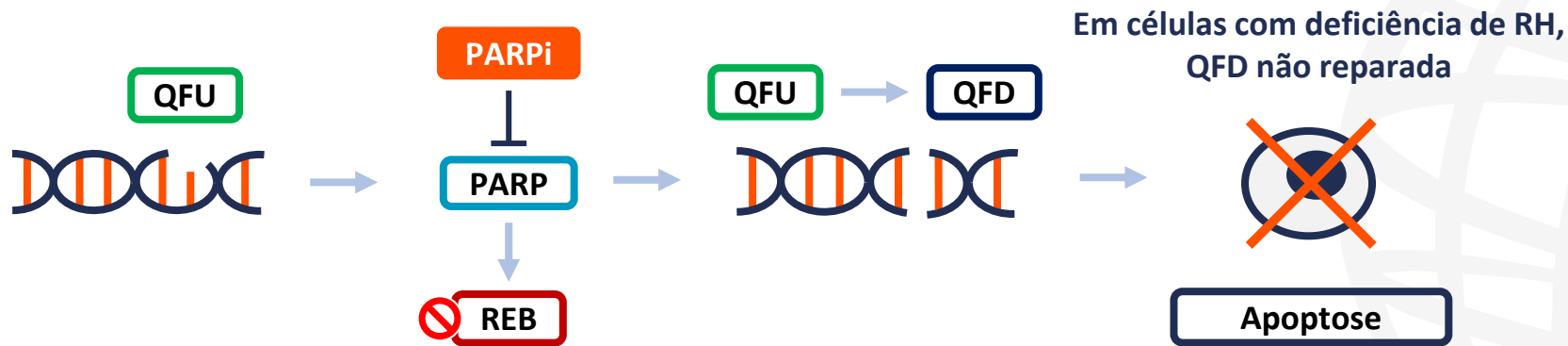
Dr.^a Marleen Kok

Instituto Oncológico dos
Países Baixos
Amesterdão, Países Baixos



Os inibidores da PARP evitam a reparação do ADN para desencadear a apoptose

Após a inibição do PARP, as QFD que ocorrem devido à acumulação de QFU não podem ser reparadas em células com deficiência de RH, resultando na morte celular



1 A QFU ocorre

2 O PARPi impede a REB

3 As QFU acumulam-se, resultando em QFD

4 QFD não reparada, resultando em apoptose

Adaptado de Barchiesi, et al. 2021.

PARP, polimerase de poli (ADP-ribose); PARPi, inibidor de PARP; QFD, quebra de fio duplo; QFU, quebra de fio único; REB, reparação de excisão de base; RH, recombinação homóloga.

Barchiesi G, et al. *Front Oncol.* 2021;11:769280.

Dados de eficácia da terapêutica com PARPi em doentes com CMTN

Ensaio	População de doentes	Intervenção	Resultados
OlympiAD^{1,2}	HER2 BC negativo com gBRCAm; ≤2 regimes de QT anteriores; 49,8% e 49,5% dos doentes nos braços de olaparib vs Comparador, respetivamente, com CMTN	Olaparib or TEM	SLP mediana prolongada com olaparib durante a TEM (7,0 vs 4,2 meses [TR 0,58; IC 95% 0,43–0,80; p<0,001]) Não houve diferença significativa na SG entre os braços olaparib e TEM no subgrupo de CMTN (17,4 vs 14,9 meses, respetivamente [TR 0,93; IC 95% 0,62–1,43; p=NS]); em geral, a SG não foi estatisticamente diferente entre os braços de tratamento Manteve a QdV com olaparib durante a TEM – tempo prolongado até à diminuição clinicamente significativa no QLQ-C30 (tempo mediano não atingido vs 15,3 meses [TR 0,44; IC 95% 0,25–0,77; p=0,004]) com olaparib vs TEM, respetivamente
EMBRACA³	CM localmente avançado ou metastático com gBRCAm; ≤3 regimes citotóxicos; 45,3% e 41,7% dos doentes nos braços de talazoparib vs comparador, respetivamente, tinham CNTN	Talazoparib ou TEM	SLP mediana prolongada com talazoparib sobre TEM na população global (8,6 vs 5,6 meses TR 0,54; IC 95% 0,41–0,71; p<0,001]) e na população com CMTN (TR 0,60; IC 95% 0,41–0,87)

CM, cancro da mama; CMTN, cancro da mama triplo negativo; IC, intervalo de confiança; gBRCAm, mutação germinativa BRCA; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; NS, não significativo; PARPi, inibidor da polimerase de poli (ADP-ribose); QdV, qualidade de vida; QT, quimioterapia; SG, sobrevivência global; SLP, sobrevivência livre de progressão; TEM, terapia de escolha do médico.

1. Robson M, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:523–33; 2. Robson M, et al. *Ann Oncol.* 2019;30:558–66; 3. Litton J, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:753–63.