

¿Qué hay en el horizonte para abordar las necesidades no satisfechas en el CCECC recurrente/metastásico?

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Necesidades de tratamiento no satisfechas para pacientes con CCECC recurrente/metastásico

Dra. Aline Chaves

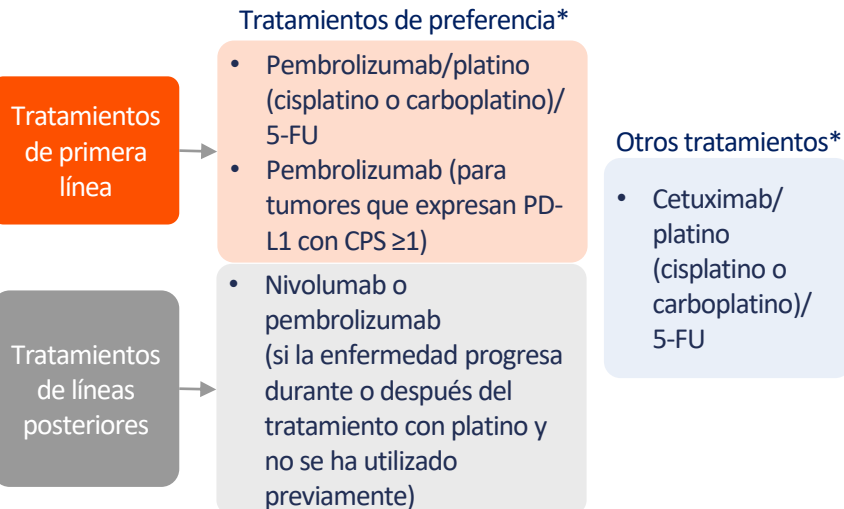
Oncóloga y directora del
DOM Oncology Group,
Divinópolis, Brasil



¿Cuál es el tratamiento de referencia actual para los pacientes con CCECC R/M?

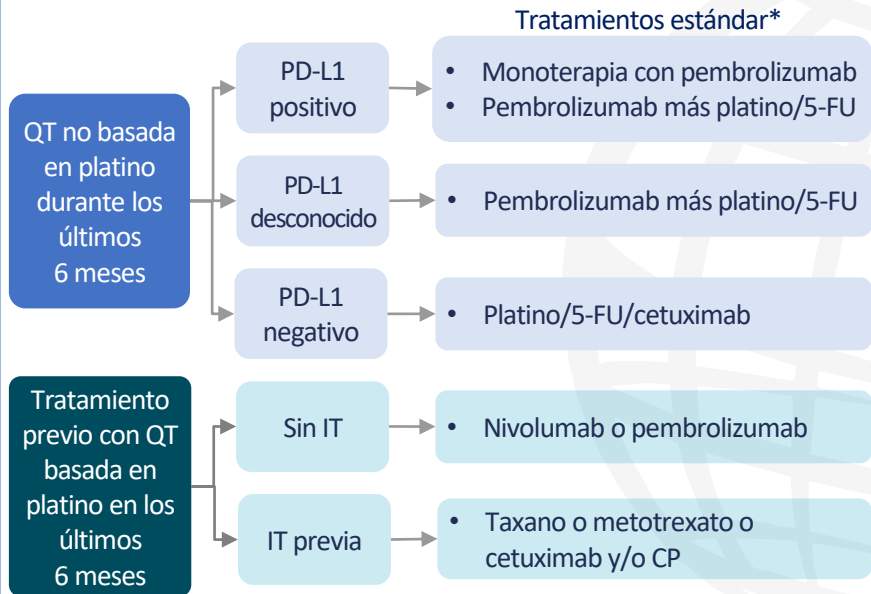
SoC actual para pacientes con CCECC R/M

Guías de práctica clínica de la NCCN¹



La elección de tratamiento sistémico se debe individualizar en función de las características del paciente (p. ej., EF, objetivos del tratamiento)

Guías de práctica clínica de la EHNS - ESMO - ESTRO y adaptación panasiática^{2,3}

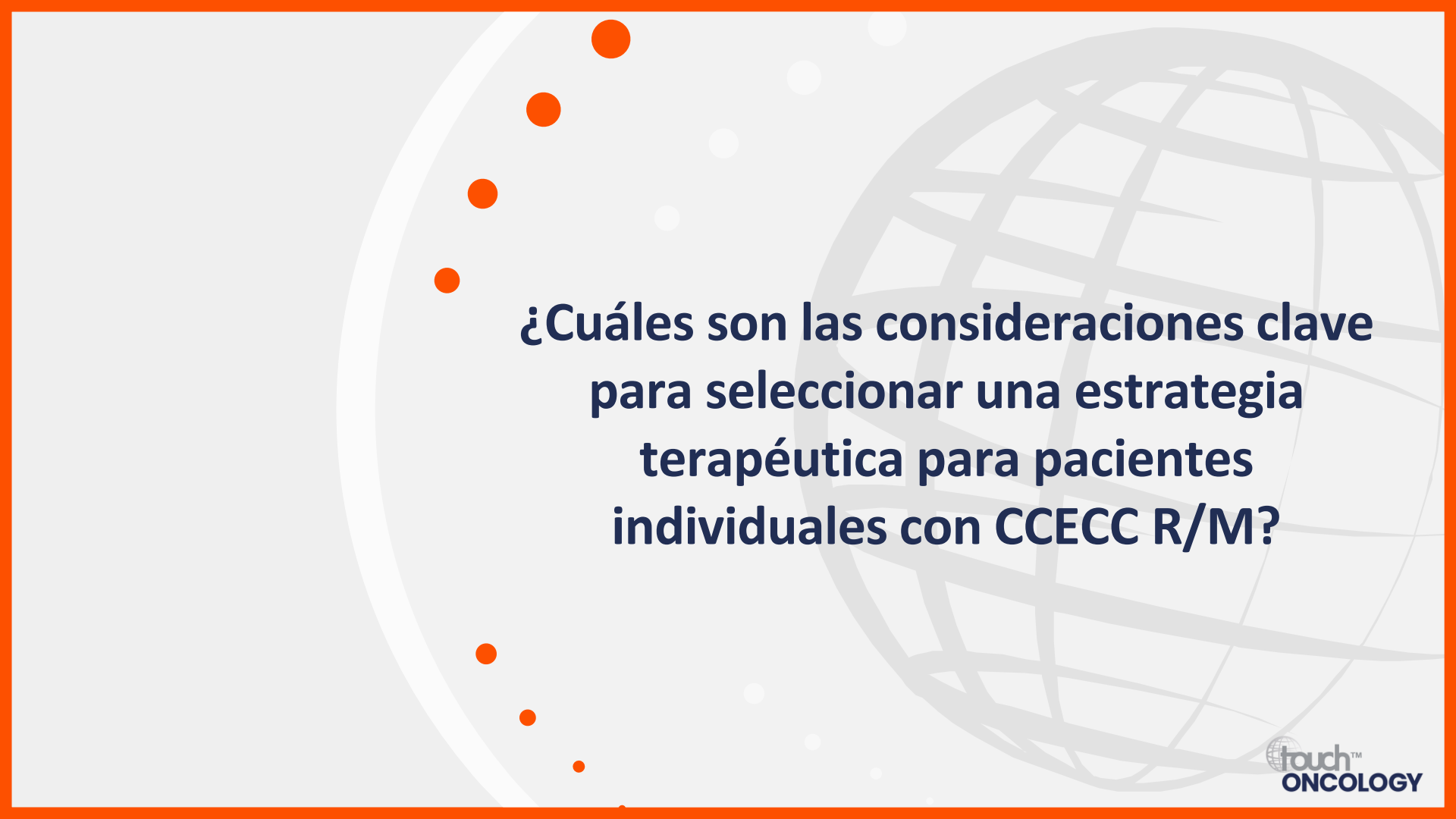


*Las guías de práctica clínica incluyen opciones de tratamiento alternativas.

5-FU, 5-fluorouracilo; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; CP, cuidados paliativos; CPS, puntuación positiva combinada; EF, estado funcional; EHNS, European Head and Neck Society; ESMO, European Society for Medical Oncology; ESTRO, European Society for Radiotherapy and Oncology; IT, inmunoterapia; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; QT, quimioterapia; SoC, tratamiento de referencia.

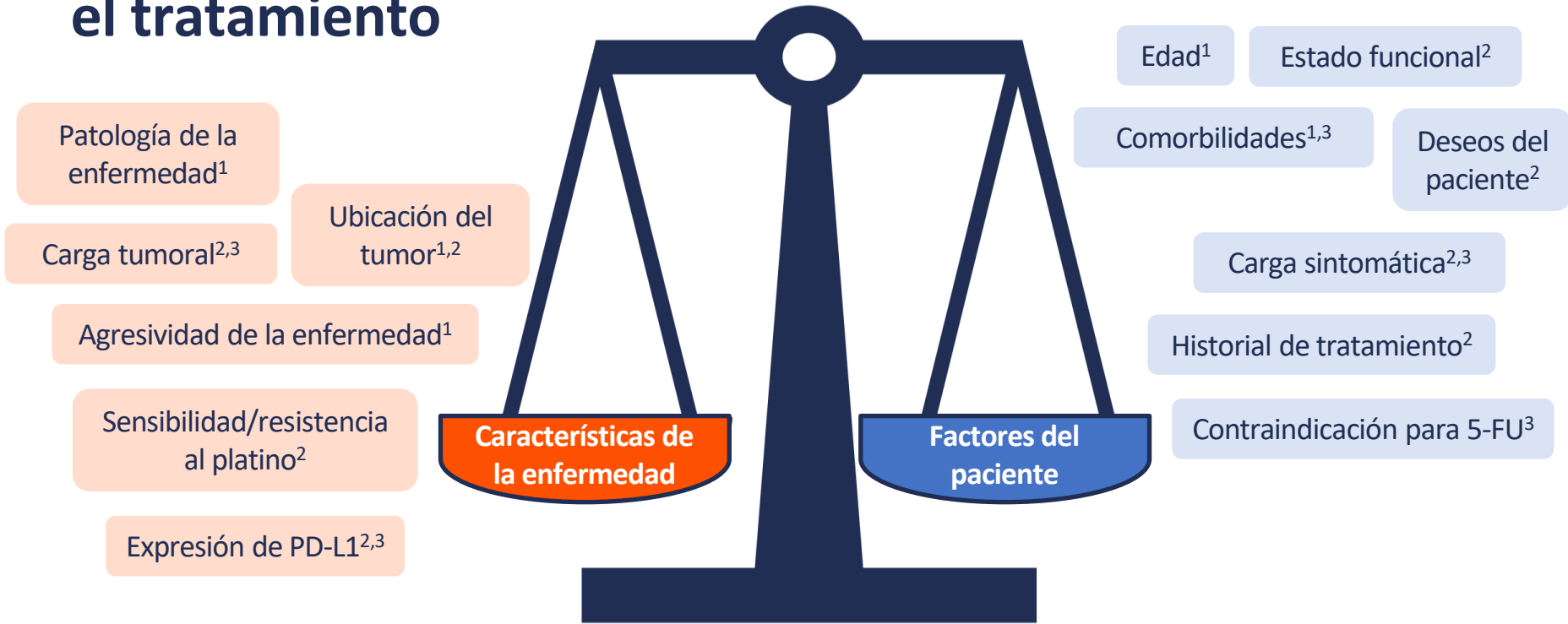
1. NCCN. Head and neck cancers. V2.2024. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (último acceso en enero de 2024);

2. Machiels J-P, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:1462-75; 3. Keam B, et al. *ESMO Open.* 2021;6:100309.



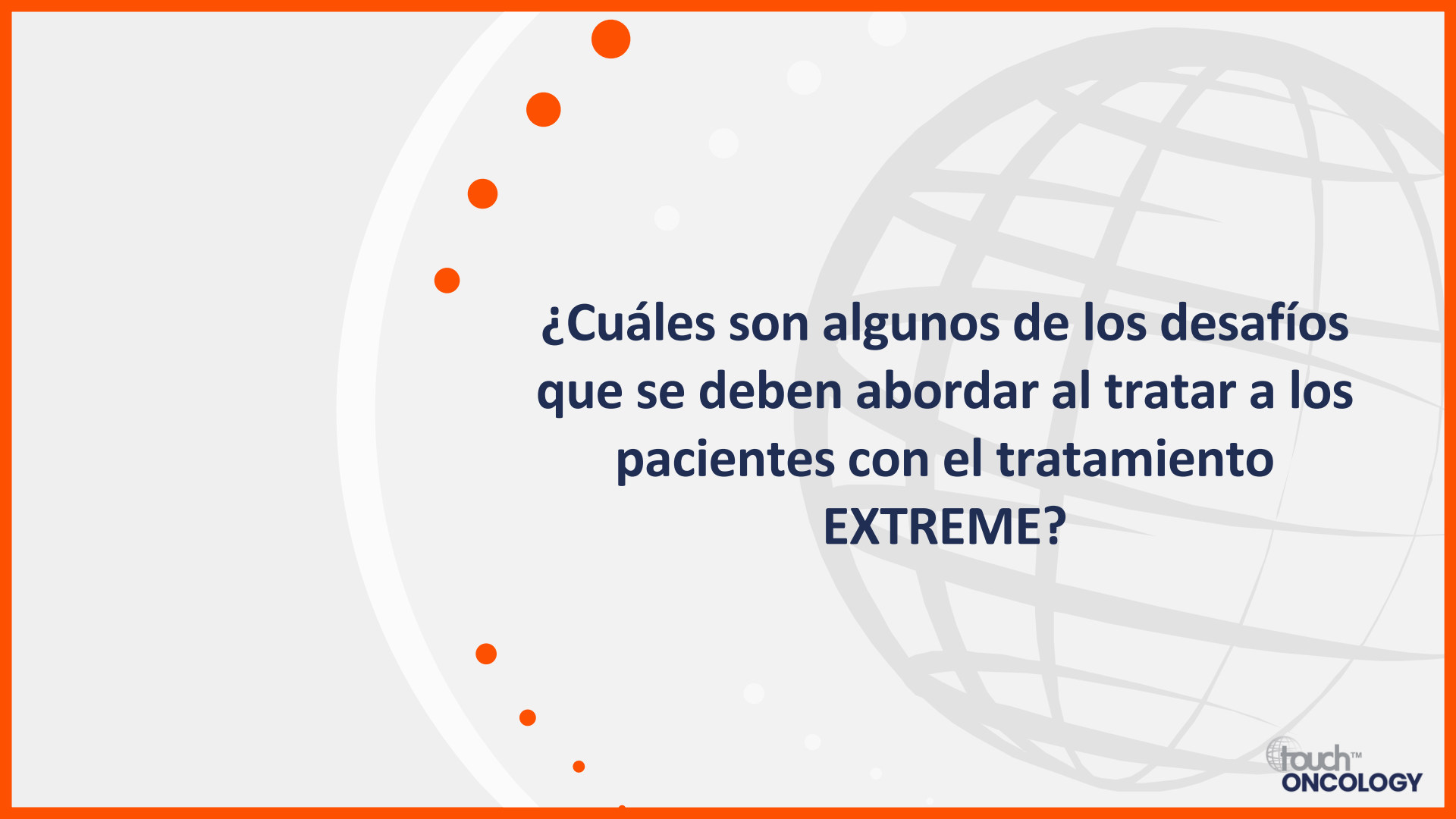
**¿Cuáles son las consideraciones clave
para seleccionar una estrategia
terapéutica para pacientes
individuales con CCECC R/M?**

Factores a tener en cuenta al tomar decisiones sobre el tratamiento



5-FU, 5-fluorouracilo; PD-L1, ligando 1 de muerte programada.

1. Kaidar-Person O, et al. *Drug Resist Updat*. 2018;40:13–6; 2. Johnson DE, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:92; 3. Guigay J, et al. *Lancet Oncol*. 2021;22:463–75.



**¿Cuáles son algunos de los desafíos
que se deben abordar al tratar a los
pacientes con el tratamiento
EXTREME?**

Acontecimientos adversos asociados al tratamiento EXTREME*



El componente de fluorouracilo del tratamiento EXTREME se asocia a mucositis y diarrea^{1,2}

Acontecimientos adversos de grado 3 o 4 con el tratamiento EXTREME (>5 %)³

Trombocitopenia

Neutrocitopenia

Anemia

Reacciones cutáneas

Leucocitopenia

Hipopotasemia



Acontecimientos cardíacos

Datos de la vida real⁴

El 65 %

de los pacientes que recibieron el
tratamiento EXTREME indicó que estaba
«algo», «bastante» o «muy» molesto
por los efectos secundarios del tratamiento

*Cetuximab + platino + 5-FU.
5-FU, 5-fluorouracilo.

1. Lo EKK, et al. *Curr Opin Toxicol.* 2023;36:100423; 2. Brown TJ, Gupta A. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:103–9; 3. Vermorken JB, et al. *N Engl Med.* 2008;359:1116–27;

4. Singh P, et al. *BMC Cancer.* 2021;21:854.

**¿Qué papel desempeñan las
inmunoterapias aprobadas
actualmente en la mejora de los
resultados en pacientes
con CCECC R/M?**

Resultados a largo plazo con ICI para CCECC R/M

Estudio



KEYNOTE-048¹

CheckMate 141²

Fármacos del estudio



Pembrolizumab frente a tratamiento EXTREME*

Pembrolizumab + QT frente a tratamiento EXTREME*

Nivolumab frente a la elección del investigador

Resultados clave de eficacia



PD-L1 CPS ≥ 20

- Mediana de SG: **14,9** meses frente a **10,8** meses
- TRO: **23,3 %** frente a **36,1 %**

PD-L1 CPS ≥ 1

- Mediana de SG: **12,3** meses frente a **10,4** meses
- TRO: **19,1 %** frente a **34,9 %**

Población total

- Mediana de SG: **11,5** meses frente a **10,7** meses
- TRO: **16,9 %** frente a **36,0 %**

PD-L1 CPS ≥ 20

- Mediana de SG: **14,7** meses frente a **11,1** meses
- TRO: **43,7 %** frente a **38,2 %**

PD-L1 CPS ≥ 1

- Mediana de SG: **13,6** meses frente a **10,6** meses
- TRO: **37,2 %** frente a **35,7 %**

Población total

- Mediana de SG: **13,0** meses frente a **10,7** meses
- TRO: **36,3 %** frente a **36,3 %**

- SG a 24 meses: **20,4 %** frente a **3,8 %**
- SLP a 24 meses: **14,8 %** frente a **0 %**
- TRO: **20,0 %** frente a **11,5 %**
- Mediana de DR: NA con nivolumab

Resumen



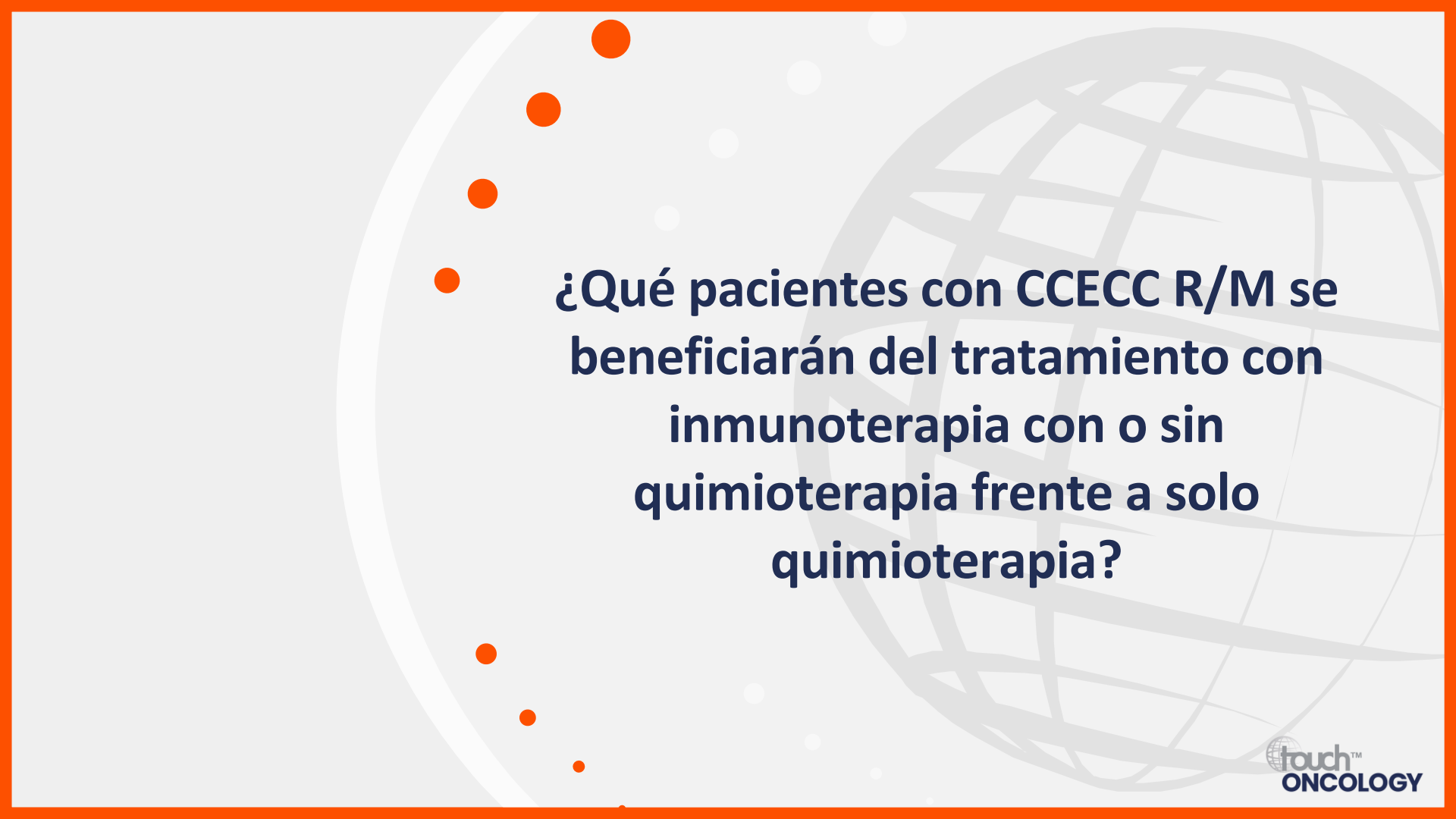
Con un seguimiento de 4 años, **pembrolizumab solo** y **pembrolizumab + QT** en 1L siguieron demostrando un beneficio en la supervivencia en comparación con QT con cetuximab en el CCECC R/M

Con un seguimiento de 2 años, se mantuvo el beneficio de SG con **nivolumab** en comparación con la elección del investigador

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

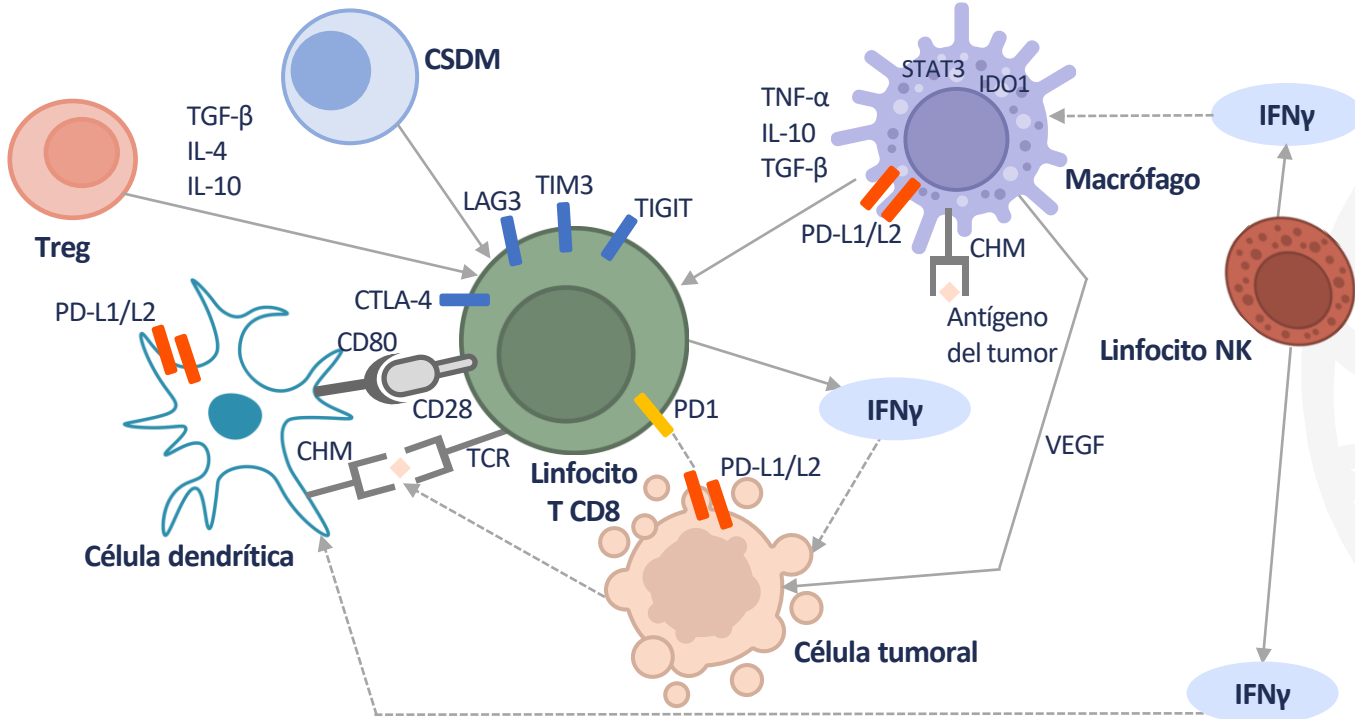
*Cetuximab + platino + 5-FU. 5-FU, 5-fluorouracilo; 1L, primera línea; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; CPS, puntuación positiva combinada; DR, duración de la respuesta; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; NA, no alcanzado; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; QT, quimioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Harrington KJ, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:790–802; 2. Gillison ML, et al. *Oncologist*. 2022;27:e194–8.



¿Qué pacientes con CCECC R/M se beneficiarán del tratamiento con inmunoterapia con o sin quimioterapia frente a solo quimioterapia?

Microentorno tumoral del CCECC



CCECC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; CD, grupo de diferenciación; CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; CSDM, células supresoras derivadas de mieloides; CTLA-4, proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; IDO1, indolamina 2, 3-dioxigenasa-1; IFN γ , interferón gamma; IL, interleucina; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; NK, linfocito citolítico natural; PD1, muerte celular programada 1; PD-L1/L2, ligando 1/2 de muerte programada; STAT3, transductor de señal y activador de la transcripción 3; TCR, receptor de linfocitos T; TGF- β , factor de crecimiento transformador beta; TIGIT, inmunorreceptor de linfocitos T con dominios de motivos inhibidores basados en inmunoglobulina y tirosina inmunorreceptora; TIM3, inmunoglobulina de linfocitos T y mucina 3; TNF- α , factor alfa de necrosis tumoral; Treg, linfocito T regulador; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. Chen SMY, et al. *Mol Carcinog.* 2020;59:766–74.

Indicaciones de tratamiento futuras: estrategias basadas en inmunoterapia

Prof. Makoto Tahara

Jefe del Departamento de Oncología
Médica de Cabeza y Cuello,
National Cancer Center Hospital East,
Kashiwa, Japón



¿Cuál es la justificación de las opciones de tratamiento adicionales basadas en inmunoterapia para el CCECC R/M?

Resultados con ICI aprobados para el CCECC R/M

Tratamiento de primera línea

Estudio



KEYNOTE 048¹

Tratamiento



Pembrolizumab
frente a
Pembrolizumab + platino + 5-FU
frente a
Tratamiento EXTREME*

Resultados clave de eficacia



PD-L1 CPS ≥20

- mSG: **14,9** frente a 10,7 meses / **14,7** frente a 11,0 meses
- mSLP: **3,4** frente a 5,0 meses / **5,8** frente a 5,2 meses
- TRO: **23 %** frente a 36 %

PD-L1 CPS ≥1

- mSG: **12,3** frente a 10,3 meses / **13,6** frente a 10,4 meses
- mSLP: **3,2** frente a 5,0 meses / **5,0** frente a 5,0 meses
- TRO: **19 %** frente a 35 %

Población total

- mSG: **11,6** frente a 10,7 meses / **13,0** frente a 10,7 meses
- mSLP: **2,3** frente a 5,2 / **4,9** frente a 5,1 meses
- TRO: **17 %** frente a 36 %

Tratamiento de segunda línea

KEYNOTE 040²

Pembrolizumab
frente a
Metotrexato, docetaxel o
cetuximab

Intención de tratar

- mSG: **8,4** frente a 6,9 meses
- Población total**
- mSLP: **2,1** frente a 2,3 meses

CheckMate 141³

Nivolumab
frente a
Metotrexato, docetaxel o
cetuximab

Población total

- mSG: **7,5** frente a 5,1 meses
- mSLP: **2,0** frente a 2,3 meses
- TRO: **13,3 %** frente a 5,8 %

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*Cetuximab + platino + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracilo; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; CPS, puntuación positiva combinada; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; m, mediana; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Burtness B, et al. *Lancet*. 2019;394:1915–28; 2. Cohen EEW, et al. *Lancet*. 2019;393:156–67; 3. Ferris RL, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:1856–67.

**¿Qué estrategias basadas en
inmunoterapia se están investigando
actualmente para el CCECC R/M?**

Enfoques inmunoterapéuticos clave en desarrollo

Panorama de desarrollo clínico en pacientes con CCECC R/M

Combinaciones de ICI en investigación

| ICI + QT | ICI + cetuximab ³ |
|--|------------------------------|
| Durvalumab + carboplatino + paclitaxel ¹ | Pembrolizumab + cetuximab |
| Pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel ² | Avelumab + cetuximab |
| | Nivolumab + cetuximab |
| | Durvalumab + cetuximab |

Nuevas estrategias inmunoterapéuticas

| ICI + CTLA-4 ⁴ | ICI + TKI | ICI + LAG3 | Tratamientos triples | ICI + ADC | ICI + anticuerpo biespecífico |
|---------------------------|--|---|--|---|--|
| Durvalumab + tremelimumab | Pembrolizumab + lenvatinib ⁴ | Pembrolizumab + eftilagimod alfa ³ | Durvalumab + cetuximab + monalizumab ³ | Pembrolizumab + enfortumab vedotin ⁹ | Pembrolizumab + petosemtamab ¹¹ |
| Nivolumab + ipilimumab | Pembrolizumab + anlotinib ⁴ | Retifanlimab + INCAGN02385/ INCAGN023906 ⁶ | Avelumab + palbociclib + cetuximab ⁷ | Pembrolizumab + SGN-B6A ¹⁰ | Pembrolizumab + BCA101 ¹² |
| | Pembrolizumab + afatinib ⁴ | | Dostarlimab + belrestotug + GSK609760 ⁸ | | |
| | Atezolizumab + cabozantinib ⁵ | | | | |

Otros tratamientos: Moduladores de citocinas, tratamiento con linfocitos T, vacunas y virus oncolíticos^{3,4}

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; CTLA-4, proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; QT, quimioterapia; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa.

1. Fayette J, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):Abstr 6003; 2. Dzienis MR, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S839-40; 3. Wise-Draper TM, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-14; 4. Parmar K, et al. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100649; 5. Rottey S, et al. *J Immunother Cancer.* 2022;10(Suppl. 2):A597; 6. Cohen EEW, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):TPS6104; 7. Dennis MJ, et al. *Oral Oncol.* 2022;135:106219; 8. ClinicalTrials.gov. NCT06062420 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062420> (último acceso en enero de 2024); 9. ClinicalTrials.gov. NCT04225117 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225117> (último acceso en enero de 2024); 10. ClinicalTrials.gov. NCT04389632 Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389632> (último acceso en enero de 2024); 11. Cohen EEW, et al. Presentado en la Reunión Anual de la AACR 2023, Orlando, FL, EE. UU. 14-19 de abril de 2023. Abstr. CT012; 12. Hanna GJ, et al. *Ann of Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S582-3.

**¿Cuáles son los
datos de ensayos clínicos más
recientes para combinaciones
basadas en inmunoterapia en
investigación con quimioterapia o
cetuximab para pacientes con
CCECC R/M?**

Datos más recientes para ICI más QT para CCECC R/M

| Combinación | Durvalumab + carboplatino + paclitaxel ¹ | Pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel ² | Ensayos en curso |
|-------------------------------|--|--|------------------|
| Estudio | Fase II FRAIL-IMMUNE | Fase IV KEYNOTE-B10 | |
| Tratamiento | Tratamiento de primera línea en pacientes débiles con CCECC R/M no susceptibles de QT basada en cisplatino N=64 | Tratamiento de primera línea de pacientes con CCECC R/M no tratado previamente N=92 | |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> mSG: 18 meses SG a 24 meses: 45 % mSLP: 7,0 meses TRO: 71 % mDR: 5,9 meses | <ul style="list-style-type: none"> mSG: 12,1 meses n=82 SG a 12 meses: 58 % mSLP: 5,6 meses TRO: 43 % mDR: 5,5 meses | |
| Resultados clave de seguridad | <ul style="list-style-type: none"> AA de grado ≥ 3: 20,3 % | <ul style="list-style-type: none"> AA de grado ≥ 3: 71 % | |

- Fase II NCT04282109 (NIVOTAX)³**
- Nivolumab + paclitaxel de 1L en pacientes con CCECC R/M no aptos para QT basada en cisplatino
- Fase II NCT04858269³**
- Pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel de 1L en pacientes con CCECC R/M que no pueden tomar 5-FU
- Fase II NCT06052839³**
- Carboplatino en dosis pulsadas + paclitaxel + pembrolizumab de 1L en el CCECC R/M

La combinación de inhibidores de PD-1/PD-L1 más carboplatino y paclitaxel demostró actividad antitumoral y perfiles de toxicidad tolerables en pacientes con CCECC R/M^{1,2}

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.
 1L, primera línea; 5-FU, fluorouracilo 5; AA, acontecimiento adverso; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; DR, duración de la respuesta; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; m, mediana; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; QT, quimioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva.
 1. Fayette J, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):Abstr 6003; 2. Dzienis MR, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S839-40; 3. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>; ensayos clínicos que se pueden buscar por número de NCT (último acceso en enero de 2024).

Datos más recientes para ICI más cetuximab para CCECC R/M

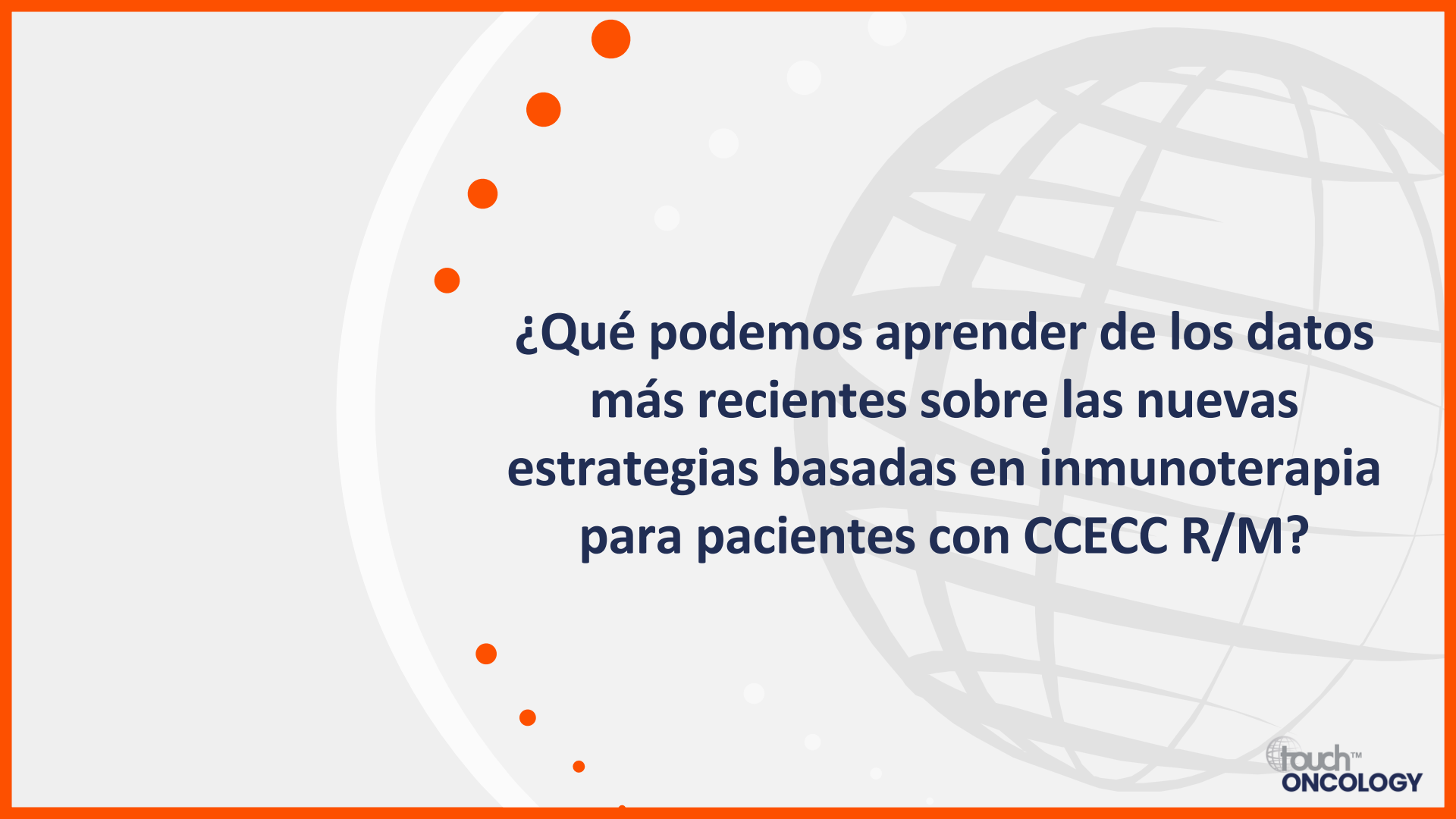
| Combinación | Pembrolizumab + cetuximab ¹ | Avelumab + cetuximab ² | Nivolumab + cetuximab ³ | Durvalumab + cetuximab ⁴ |
|-------------------------------|--|--|---|--|
| Estudio | Fase II NCT03082534 | Fase II NCT03494322 | Fase I/II NCT03370276 | Fase II NCT03370276 |
| Tratamiento | Pacientes con resistencia al platino o no aptos para platino con CCECC R/M N=33 | Pacientes con CCECC R/M, sin tratamiento previo con cetuximab N=16 | Tratamiento de segunda línea y posteriores de pacientes con CCECC R/M N=45 | Pacientes con CCECC R/M N=35 |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 45 % | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 50 % n=10 RC: 20 % RP: 30 % | <ul style="list-style-type: none"> SG a 12 meses: 44 % SLP a 12 meses: 19 % | <ul style="list-style-type: none"> mSLP: 5,8 meses mSG: 9,6 meses TRO: 39 % (13/33) mDR: 8,6 meses |
| Resultados clave de seguridad | <ul style="list-style-type: none"> AART graves: 15 % | <ul style="list-style-type: none"> AA de grado 3: cuatro pacientes | <ul style="list-style-type: none"> AART de grado 4: un paciente | <ul style="list-style-type: none"> 16 AART de grado 3 |

Varios estudios han demostrado resultados uniformes y prometedores con los inhibidores de PD-1/PD-L1 más cetuximab⁵

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

AA, acontecimiento adverso; AART, AA relacionado con el tratamiento; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; DR, duración de la respuesta; ICI, Inhibidor del punto de control inmunitario; m, mediana; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Sacco AG, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:883–92; 2. Forster M, et al. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 4):S665; 3. Chung CH, et al. *Cancers (Basel).* 2021;13:1180; 4. Gulati S, et al. *Clin Cancer Res.* 2023;29:1906–15; 5. Wise-Draper TM, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1–14.



**¿Qué podemos aprender de los datos
más recientes sobre las nuevas
estrategias basadas en inmunoterapia
para pacientes con CCECC R/M?**

Inhibidores de PD-1/PD-L1 en combinación con inhibidores de CTLA-4

Pacientes con CCECC R/M

| Combinación | Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) | | Nivolumab (N) + ipilimumab (I) ³ | |
|------------------------------|---|---|--|---|
| Estudio | EAGLE ¹ Fase III | KESTREL ² Fase III | CheckMate 714 ³ Fase II | CheckMate 651 ⁴ Fase III |
| Tratamiento | Durvalumab de segunda línea (n=240) o durvalumab + tremelimumab (n=247) frente a SoC como monoterapia (n=249) | Durvalumab de primera línea (n=204) o durvalumab + tremelimumab (n=413) frente a EXTREME* (n=206) | Nivolumab + ipilimumab de primera línea (PR n=159; PE n=123) frente a nivolumab + placebo (PR n=82; PE n=61) | Nivolumab + ipilimumab de primera línea (n=472) frente a EXTREME* (n=475) |
| Resultados clave de eficacia | mSG <ul style="list-style-type: none"> D: 7,6 meses D + T: 6,5 meses SoC: 8,3 meses | mSG <ul style="list-style-type: none"> D: 9,9 meses D + T: 10,7 meses EXTREME: 10,3 meses | TRO (PR) TRO (PE) <ul style="list-style-type: none"> N + I: 13,2 % N + I: 20,3 % N: 18,3 % N: 29,5 % | mSG <ul style="list-style-type: none"> N + I: 13,9 meses EXTREME: 13,5 meses |

Varios estudios no alcanzaron su criterio principal de valoración (SG/TRO) al evaluar la eficacia de la inhibición de CTLA-4 en combinación con anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1 en comparación con los SoC¹⁻⁴

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*Cetuximab + platino + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracilo; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; m, mediana; CTLA-4, proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; PE, apto para platino; PR, resistente al platino; SG, supervivencia global; SoC, tratamiento de referencia; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Ferris RL, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:942–50; 2. Psyrri A, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:262–74; 3. Harrington KJ, et al. *JAMA Oncol.* 2023;9:779–89; 4. Haddad RI, et al. *J Clin Oncol.* 2022;41:2166–80.

Inhibidor de LAG3 o TKI en combinación con ICI

Pacientes con CCECC R/M

| | Inhibidor de LAG3 | TKI | | | |
|-------------------------------|--|--|--|--|---|
| Combinación | Eftilagimod alfa + pembrolizumab ¹ | Cabozantinib + atezolizumab ² | Anlotinb + pembrolizumab ³ | Afatinib + pembrolizumab ⁴ | Lenvatinib + pembrolizumab ⁵ |
| Estudio | TACTI-002 Fase II | COSMIC-021 Fase Ib | NCT04999800 Fase II | Estudio ALPHA Fase II | LEAP-010 Fase III |
| Tratamiento | Segunda línea eftilagimod alfa + pembrolizumab (n=37) | Segunda o tercera línea cabozantinib + atezolizumab (N=30) | Primera línea Anlotinb + pembrolizumab (N=15) | Segunda línea Afatinib + pembrolizumab (n=29) | Primera línea Lenvatinib + pembrolizumab (n=256) o placebo + pembrolizumab (n=255) |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 30 % mSLP: 2,1 meses mSG: 8,7 meses | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 17 % mSLP: 2,9 meses mSG: 9,2 meses | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 46,7 % mSLP: NA mSG: NA | <ul style="list-style-type: none"> mSLP: 4,1 meses mSG: 8,9 meses | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 46,1 % frente a 25,4 %* mSLP: 6,2 frente a 2,8 meses* mSG: 15,0 frente a 17,9 meses* |
| Resultados clave de seguridad | AA más habituales: Hipotiroidismo (21 %) Astenia (21 %) Tos (18 %) | AART más habituales: Fatiga (30 %) Estomatitis (30 %) Hipertensión (27 %) | AART más habituales: Hipertensión (25%) | AART más habituales: Erupción cutánea (75,9%) Diarrea (58,9 %) Paroniquia (44,8 %) | AART de grado ≥3 (IA2): 61,4 % frente 17,8 % |

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*De acuerdo con el plan de análisis predefinido, se informa de TRO y SLP desde el primer análisis provisional (IA1) y se informa de SG y DR desde el segundo análisis provisional (IA2). Las fechas límite para la inclusión de datos fueron el 6 de julio de 2022 para IA1 y el 30 de mayo de 2023 para IA2. AA, acontecimiento adverso; AART, AA relacionados con el tratamiento; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; IA2, análisis provisional 2; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; m, mediana; NA, no alcanzado; SG, supervivencia general; SLP, supervivencia libre de progresión; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa; TRO, tasa de respuesta objetiva.


1. Doger de Spéville BD, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):6029; 2. Rottley S, et al. *J Immunother Cancer.* 2022;10(Suppl. 2):A597; 3. Gui L, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 9):S1524; 4. Kao HF, et al. *Clin Cancer Res.* 2022;128:1560–71; 5. Licitra L, et al. Presentado en: Simposio multidisciplinar sobre cáncer de cabeza y cuello 2024, Phoenix, AZ, EE. UU. Del 29 de febrero al 2 de marzo de 2024. Abstr.

Otras combinaciones novedosas, incluidos los ICI

Pacientes con CCECC R/M

Combinación 

Estudio 

Tratamiento 

Resultados clave de eficacia 

Resultados clave de seguridad 

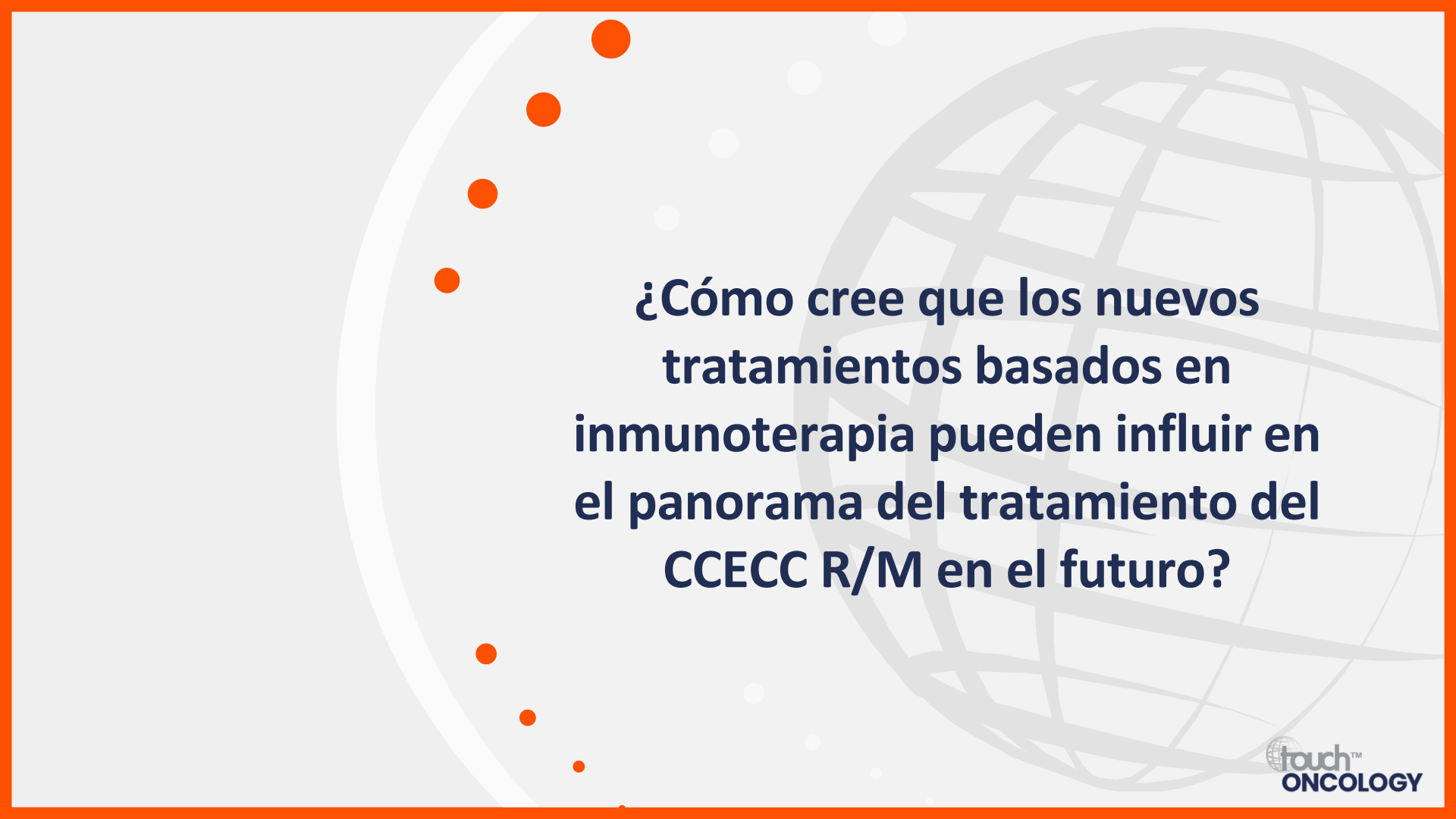
| Combinaciones de triterapia | | Anticuerpo biespecífico |
|---|--|---|
| Durvalumab + monalizumab + cetuximab ¹ | Avelumab + palbociclib + cetuximab ² | BCA101 + pembrolizumab ³ |
| NCT02643550 Fase II | NCT03498378 Fase I | NCT04429542 ⁴ Fase I |
| Primera línea n=40 | Primera línea N=12 | Primera línea N=33 |
| TRO: 33 % mSLP: 6,9 meses SG a 12 meses: 59 % | TRO: 41,7% mSLP: 6,5 meses mSG: NA TCE: 75 % | TRO: 48 % n=31 • TRO (VPH-): 65 % (13/20) • TRO (CPS 1–19): 50 % (5/10) mSLP (VPH-): NA |
| AART de grado 3 o 4: 48 % | AART de cualquier grado: 100 % AART de grado ≥3: 75 % | AART de grado ≥3: 27% |

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

AART, acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico; CPS, puntuación positiva combinada; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; m, mediana; NA, no alcanzado; SG, supervivencia general; SLP, supervivencia libre de progresión; TCE, tasa de control de la enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva; VPH, virus del papiloma humano.

1. Colevas DA, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 7):S1432; 2. Dennis MJ, et al. *Oral Oncol.* 2022;135:106219; 3. Hanna GJ, et al. *Ann of Oncol.* 2023;34:S582–S583;

4. ClinicalTrials.gov. NCT04429542. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/NCT04429542> (último acceso en enero de 2024).



**¿Cómo cree que los nuevos
tratamientos basados en
inmunoterapia pueden influir en
el panorama del tratamiento del
CCECC R/M en el futuro?**

Biomarcadores predictivos para respaldar las decisiones de tratamiento en el CCECC R/M

Los biomarcadores moleculares apoyan el diagnóstico de CCECC, controlan la progresión de la enfermedad y predicen la respuesta al tratamiento¹

Marcadores predictivos actuales^{2,3}



PD-L1
1 < CPS \geq 1



Estado del VPH
y/o P16

Marcadores predictivos en investigación²



Microbioma oral



CTC/ADNtc



Firma genética (TMB/MSI)

Biomarcadores para la respuesta a la IT más probable⁴

| | | Responde a la IT | No responde a la IT |
|------------------------------------|-----------------------|--|--|
| Factores relacionados con el tumor | IFN- γ | Alto | Bajo |
| | PD-L1 | Alto | Bajo |
| | TMB | Alta | Bajo |
| Microentorno del tumor | Expresión genética | Inflamado | No inflamado |
| | Panorama inmunológico | ↑ CD3, CD8, FOXP3, clonalidad de linfocitos T, macrófagos M1, TLS | ↑ CSDM, macrófagos M2, neutrófilos N2 |
| Factores del paciente | VPH | Positivo | Negativo |
| | Microbioma | p. ej., <i>Akkermansia muciniphila</i> | p. ej., <i>Bacteroidales</i> |

↑, aumentado; +, positivo; -, negativo; ADNtc, ADN tumoral circulante; CCECC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; CD, grupo de diferenciación; CPS, puntuación positiva combinada; CSDM, células supresoras derivadas de mieloides; CTC, células tumorales circulantes; IFN- γ , interferón gamma; IT, inmunoterapia; MSI, inestabilidad de microsatélites; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; R/M, recurrente o metastásico; TLS, estructuras linfoides terciarias; TMB, carga de mutación tumoral; VPH, virus del papiloma humano.

1. Veigas F, et al. *Cancers*. 2021;13:1018; 2. Wang H-C, et al. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7621; 3. De Keukeleire SJ, et al. *Cancers*. 2021;13:1714;

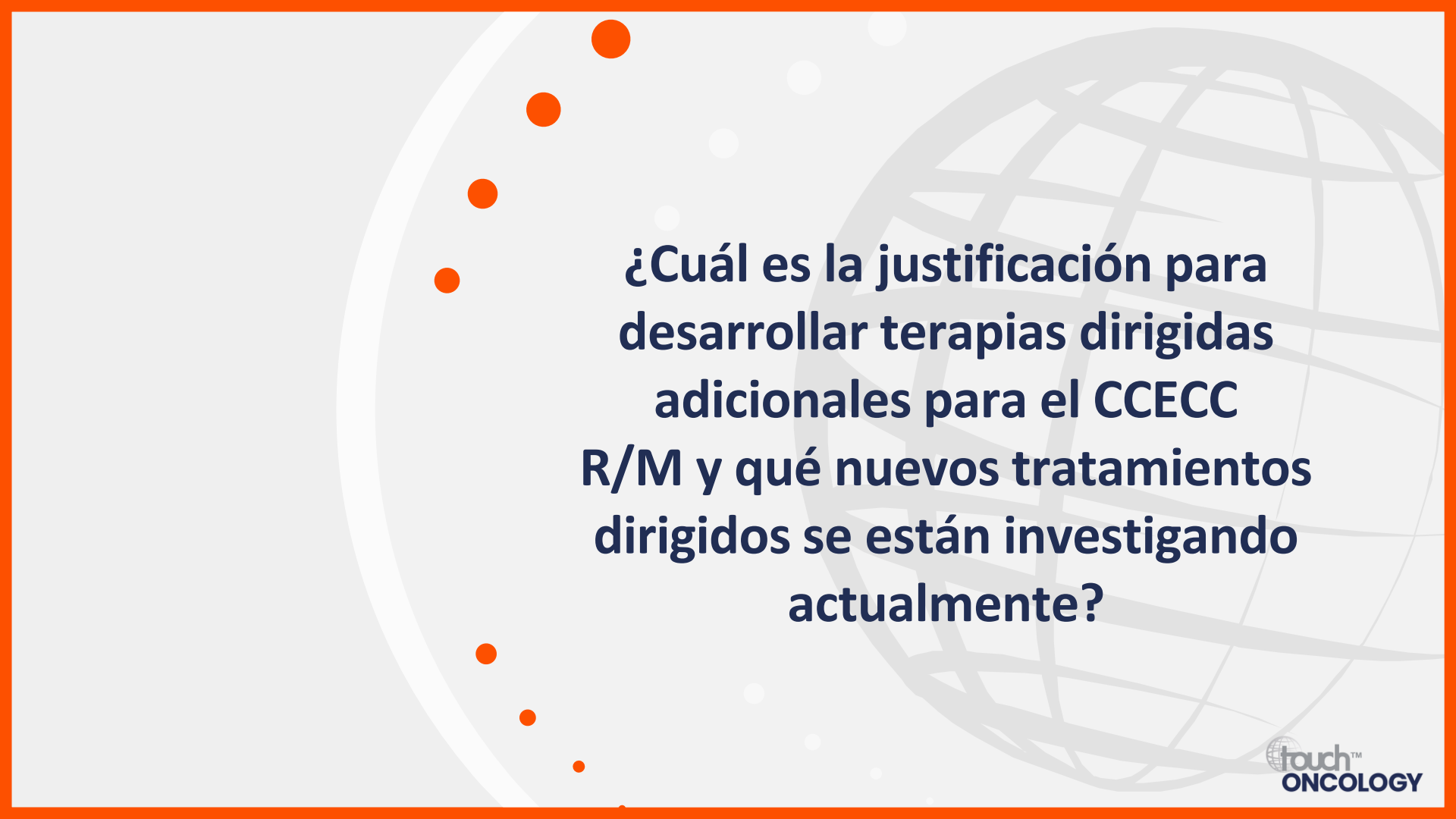
4. Gavrielatou N, et al. *Cancer Treat Rev*. 2020;84:101977.

Indicaciones de tratamiento futuras: terapias dirigidas

Dra. Ranee Mehra

Directora de Oncología
Médica de Cabeza y Cuello,
Marlene and Stewart Greenebaum
Comprehensive Cancer Center,
Baltimore, MD, EE. UU.

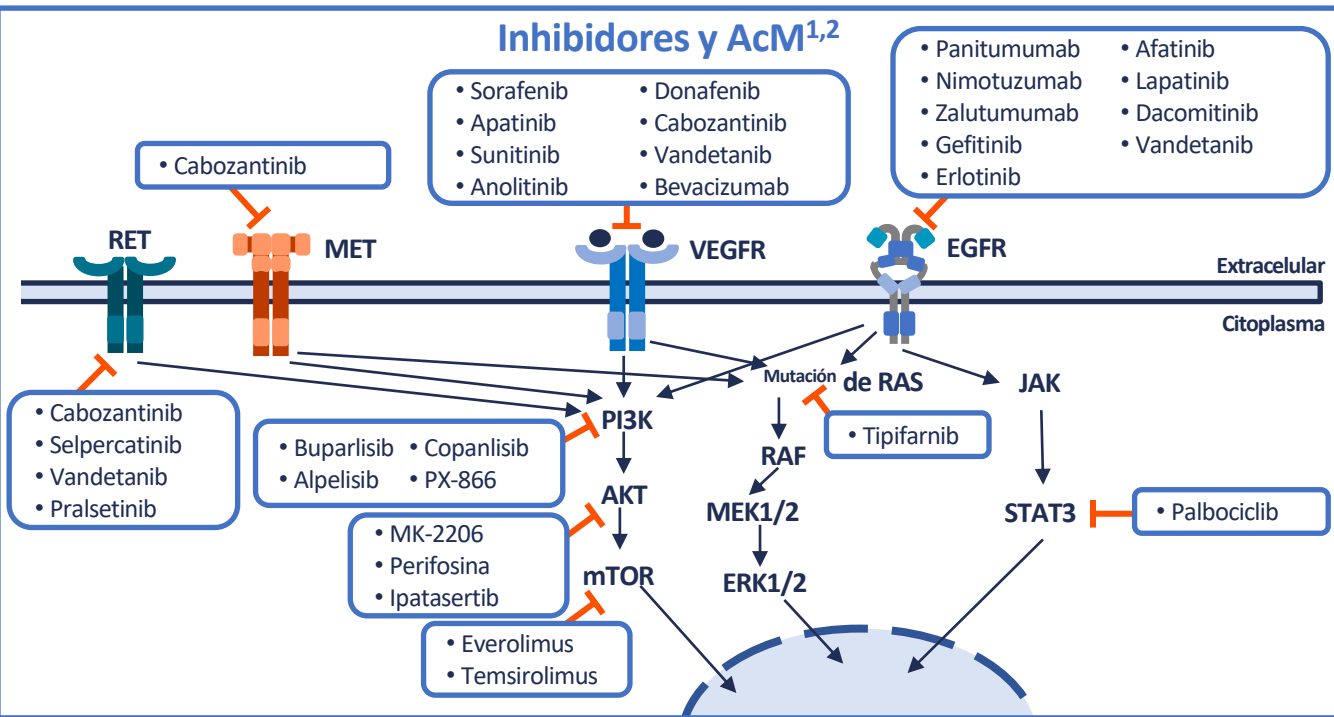


The background of the slide features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

¿Cuál es la justificación para desarrollar terapias dirigidas adicionales para el CCECC R/M y qué nuevos tratamientos dirigidos se están investigando actualmente?

Tratamientos dirigidos en desarrollo para el CCECC R/M

Inhibidores y AcM^{1,2}



Conjugados anticuerpo-fármaco

Componentes clave:³



| ACD | Diana |
|------------------------------------|------------------|
| Tistotumab vedotin ⁴ | Factor tisular |
| Enfortumab vedotin ⁵ | Nectina-4 |
| MRG003 ⁶ | EGFR |
| Disitamab vedotin ^{7,8} | HER2 |
| SGN-B6A ⁹ | Integrina beta-6 |
| Ozurifatumab vedotin ¹⁰ | ROR2 |

AcM, anticuerpo monoclonal; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; AKT, proteína cinasa específica de serina/treonina; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/metastásico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ERK1/2, cinasa 1/2 regulada por señales extracelulares; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; JAK, cinasa Jano; MEK, cinasa regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos; MET, factor de transición epitelial-mesenquimal; mTOR, diana de rapamicina en células de mamífero; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; RAF, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; RAS, sarcoma de rata; RET, reordenado durante la transfección; ROR2, receptor huérfano 2 similar a tirosina cinasa; STAT3, transductor de señales y activador de la transcripción 3; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

1. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:31; 2. Untch BR, et al. *Cancer Res.* 2018;78:4642–57; 3. Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96–106; 4. Cirauqui B, et al. *Cancer Res.* 2023;83(Suppl. 8):CT164; 5. Swiecicki P, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:6017; 6. Xue L, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34(Suppl. 2):S554–93; 7. ClinicalTrials.gov. NCT06003231. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/NCT06003231> (último acceso en enero de 2024). 8. Shi F, et al. *Drug Deliv.* 2022;29:1335–44. 9. Hollebecque A, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:3024; 10. Ho AL, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:TPS6107.

¿Cuáles son los datos de ensayos clínicos más recientes de los conjugados anticuerpo-fármaco para pacientes con CCECC R/M?

Datos más recientes de los ADC para CCECC R/M

| ADC | Tisotumab vedotin ¹ | Enfortumab vedotin ² | MRG003 ³ | Estudios en curso ⁴ |
|-------------------------------|--|--|---|---|
| Estudio | Fase II innovaTV 207 | Fase II EV-202 | Fase II ⁴ NCT04868162 | <ul style="list-style-type: none"> • SGN-B6A, fase I (NCT04389632) • Disitamab vedotin, fase II (NCT06003231) • Ozuriftamab vedotin, fase II (NCT05271604) |
| Tratamiento | Pac. con CCECC R/M que han recibido líneas de tratamiento anteriores, incluido el tratamiento con platino (el 93 % había recibido un ICI) (n = 15) | Pac. con CCC la/m que hayan recibido previamente un tratamiento con platino (n=46) | Pac. con CCECC R/M que habían progresado con al menos una línea de tratamiento estándar (N=67) | |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> • TRO: 40 % | <ul style="list-style-type: none"> • TRO: 23,9 % • mSLP: 3,94 meses • mSG: 5,98 meses | <ul style="list-style-type: none"> • TRO (EGFR+): 30,6 % • TRO:* 43 % • mSLP: 4,2 meses • mSG: 11,3 meses | |
| Resultados clave de seguridad | AART: 13 pacientes <ul style="list-style-type: none"> • Astenia (n=7) • NSP (n=7) • Vómitos (n=5) | AART de especial interés: <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones cutáneas (45,7 %) • Neuropatía periférica (32,6 %) • Hiperglucemia (4,3 %) | AART habituales: <ul style="list-style-type: none"> • Estreñimiento (25,8 %) • Prurito (24,2 %) • Anemia (22,6 %) | |

Los ADC han demostrado una eficacia prometedora y perfiles de seguridad controlables en varios ensayos de fase II para el tratamiento del CCECC R/M

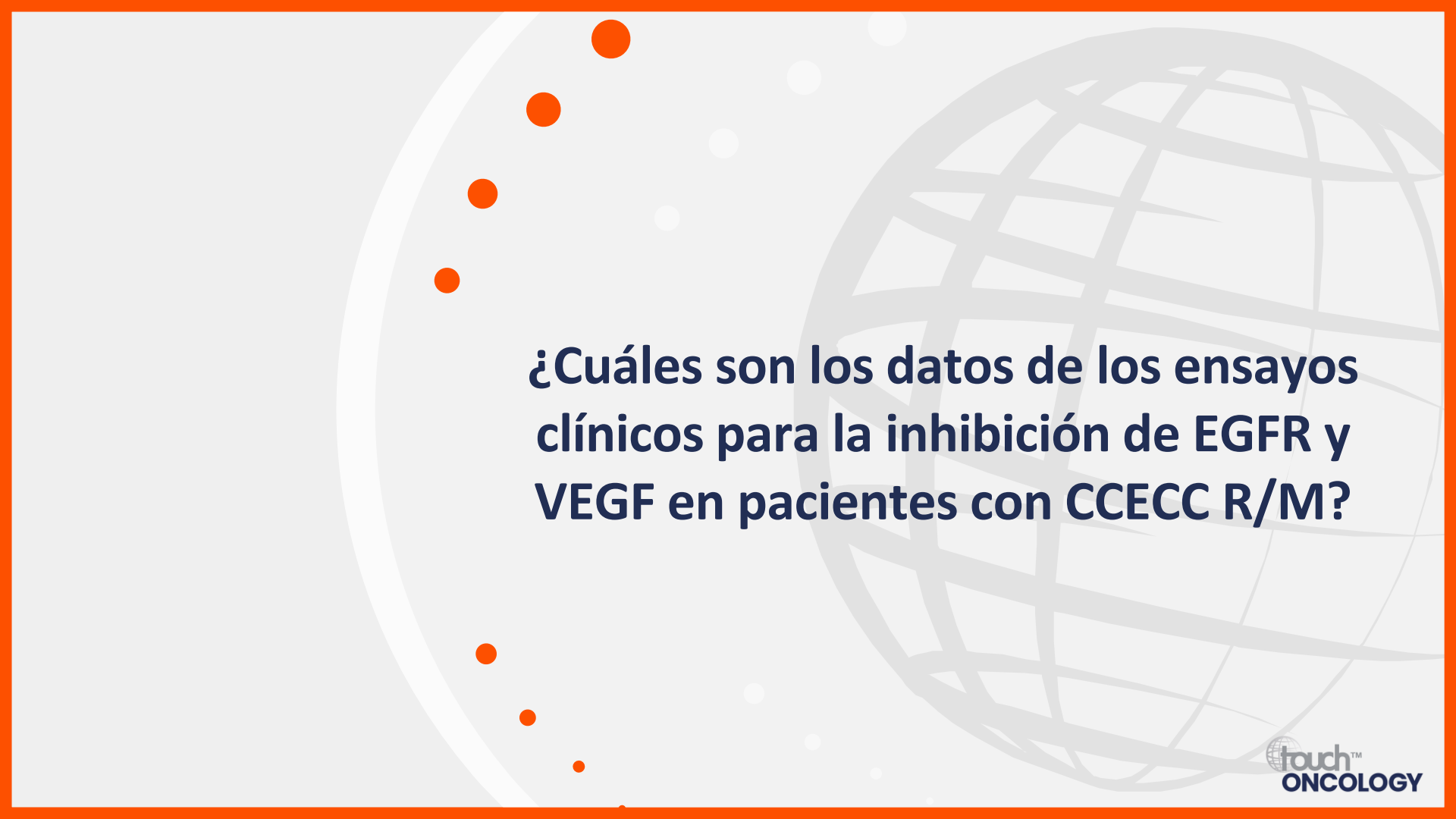
No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*En pacientes de segunda y tercera línea en los que previamente había fallado el platino y el inhibidor de PD-1/PD-L1 y que habían recibido la dosis de 2,3 mg/kg de MRG003.

AART, acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CCC la/m, cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado o metastásico; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/metastásico; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; m, mediana; NSP, neuropatía sensorial periférica; pac., pacientes; PD-1, proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Cirauqui B, et al. *Cancer res.* 2023;83 (Suppl. 8):CT164; 2. Swiecicki P, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:6017; 3. Xue L, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34(Suppl. 2):S554-93;

4. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>; los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT (último acceso en enero de 2024).



¿Cuáles son los datos de los ensayos clínicos para la inhibición de EGFR y VEGF en pacientes con CCECC R/M?

Datos de ensayos clínicos para la inhibición de EGFR en el CCECC R/M

Inhibición de EGFR

Cetuximab

- La única terapia dirigida a EGFR aprobada actualmente en Europa, EE. UU. y Japón para el CCECC¹⁻³

Panitumumab

- **SPECTRUM de fase III:** Panitumumab + QT no mejoró la mSG; sin embargo, la mSLP mejoró (5,8 frente a 4,6 meses) en comparación con el grupo de control⁴
- **PARTNER de fase II:** Panitumumab + docetaxel/cisplatino mejoró la mSLP en comparación con solo quimioterapia (6,9 frente a 5,5 meses)⁵

Dacomitinib

- **Ensayos de fase II:** la monoterapia con dacomitinib ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con CCECC R/M^{6,7}

Gefitinib

- **Ensayos de fase III:** la monoterapia con gefitinib o gefitinib más docetaxel no logró mejorar la eficacia frente a metotrexato o docetaxel más placebo, respectivamente^{8,9}

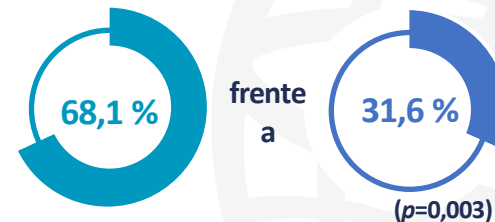
Afatinib

- **LUX-Head & Neck 1 de fase III:** la monoterapia con afatinib produjo una SLP significativamente prolongada (2,6 frente a 1,7 meses; $p=0,030$) frente a metotrexato para el CCECC R/M¹⁰

Otros AcM/inhibidores de EGFR de interés en el CCECC: nimotuzumab, lapatinib, poziotinib¹¹

Expresión de EGFR y estado del VPH

- La sobreexpresión de EGFR se observó con más frecuencia en tumores VPH negativos que en tumores VPH positivos¹²



- Los estudios recientes han demostrado **resultados inferiores** en pacientes con CCECC VPH + que recibieron cetuximab en combinación con RT o cisplatino¹³

Solo el 5 % de los pacientes con CCC tienen alteraciones de EGFR, lo que puede contribuir a la eficacia limitada de los TKI de EGFR¹¹

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

AcM, anticuerpo monoclonal; CCC, cáncer de cabeza y cuello; CCECC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; m, mediana; QT, quimioterapia; R/M, recurrente/metastásico; RT, radioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa; VPH, virus del papiloma humano.

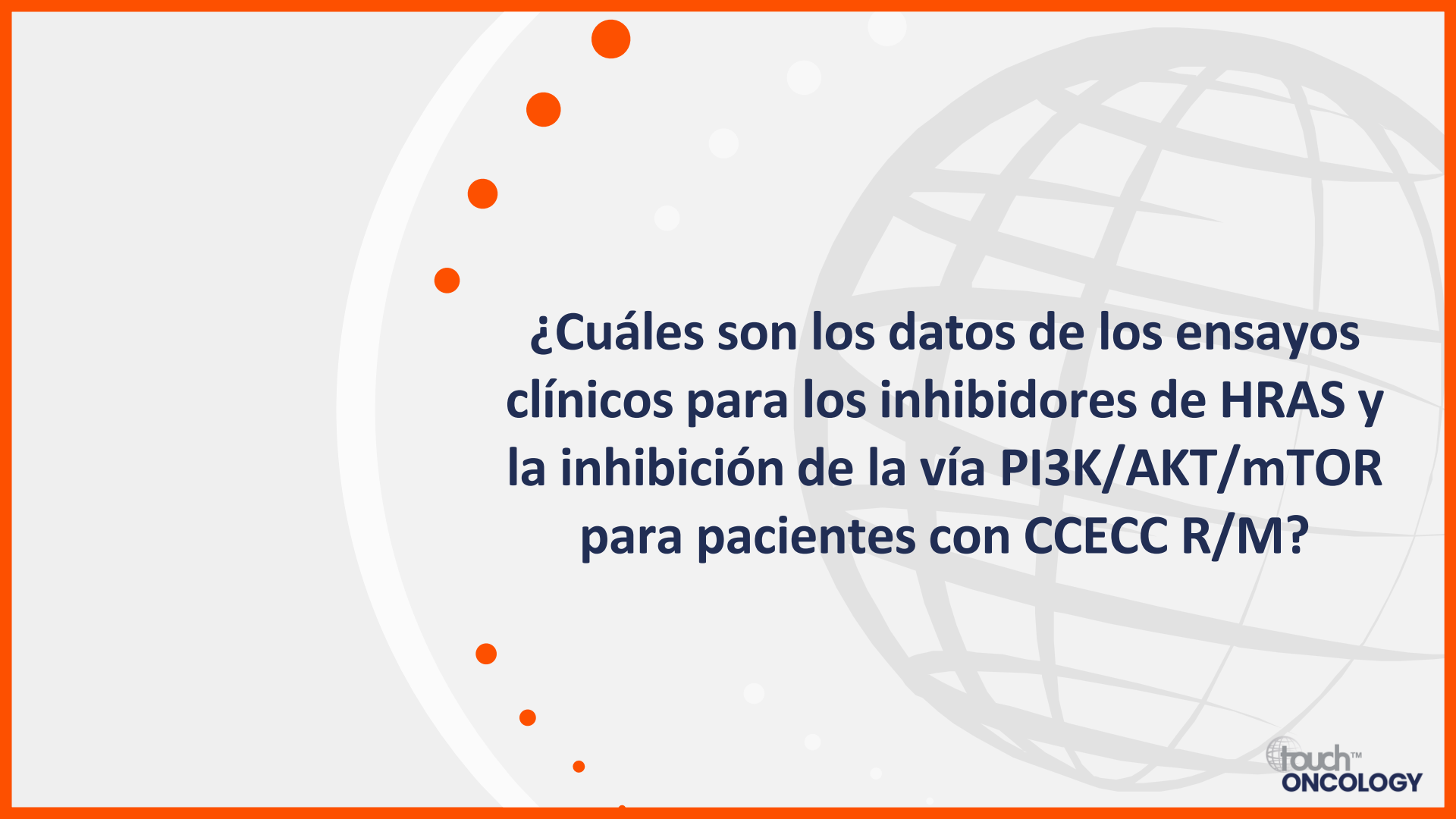
1. EMA. RCP de Cetuximab. Disponible en: <https://bit.ly/4b14A9Q> (último acceso en enero de 2024); 2. FDA. FT de Cetuximab. Disponible en: <https://bit.ly/47Oulrq> (último acceso en enero de 2024); 3. Szturz P, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2229-31; 4. Vermorken JB, et al. *Lancet Oncol.* 2013;14:697-710; 5. Wirth LJ, et al. *Oral Oncol.* 2016;61:31-40; 6. Abdul Razak AR, et al. *Ann Oncol.* 2013;24:761-9; 7. Kim HS, et al. *Clin Cancer Res.* 2015;21:544-52; 8. Stewart JSW, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:1864-71; 9. Argiris A, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:1405-14; 10. Machiels JPH, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:583-94; 11. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:31; 12. Chen Y, et al. *Int Immunopharmacol.* 2023;120:110329; 13. Alshafi EN, et al. *Cancer Lett.* 2021;498:80-97.

Datos más recientes sobre la inhibición de VEGF en el CCECC R/M

| Inhibición de VEGF | Bevacizumab | | | |
|-------------------------------|--|---|--|--|
| Diseño del estudio | Fase II ¹ CCECC R/M no tratado previamente N=40 | Fase III (E1305) ² CCECC R/M sin tratamiento previo con quimioterapia N=403 | Fase II ³ CCECC R/M con no más de un tratamiento previo N=46 | Fase II ⁴ n=48 |
| Tratamiento | Pemetrexed + bevacizumab | QT doble de platino + bevacizumab frente QT doble de platino | Cetuximab + bevacizumab | Erlotinib + bevacizumab |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> mSG: 11,3 meses TRO: 30 % | <ul style="list-style-type: none"> mSG: 12,6 frente a 11,0 meses mSLP: 6,0 frente a 4,3 meses TRO: 35,5 % frente a 24,5 % | <ul style="list-style-type: none"> mSG: 7,5 meses mSLP: 2,8 meses TRO: 16 % | <ul style="list-style-type: none"> mSG: 7,1 meses mSLP: 4,1 meses |
| Resultados clave de seguridad | Acontecimientos hemorrágicos de grado 3 a 5: 15 % | Acontecimientos hemorrágicos de grado 3 a 5 relacionados con el tratamiento: 6,7 % frente a 0,5 % | AA de grado 3 o 4: <10 % | AA más habituales de cualquier grado: <ul style="list-style-type: none"> Exantema y diarrea |

La vía VEGF es una diana terapéutica prometedora en el CCECC; sin embargo, los estudios posteriores deberían centrarse en minimizar los efectos adversos no deseados, especialmente los acontecimientos hemorrágicos⁵

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño. AA, acontecimiento adverso; CCECC R/M, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/metastásico; m, mediana; QT, quimioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. 1. Argiris A, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:1140–5; 2. Argiris A, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37:3266–74; 3. Argiris A, et al. *Ann Oncol.* 2013;24:220–5; 4. Cohen E, et al. *Lancet Oncol.* 2009;10:247–57; 5. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:31.



¿Cuáles son los datos de los ensayos clínicos para los inhibidores de HRAS y la inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR para pacientes con CCECC R/M?

Datos más recientes para la inhibición de HRAS y PI3K en el CCECC R/M

Tratamiento 

Estudio 

Resultados clave de eficacia 

Resultados clave de seguridad 

| Inhibidor de HRAS | |
|-------------------------------|---|
| Tratamiento | Tipifarnib ¹ |
| Estudio | Fase II NCT03719690 N=59 |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 30 % (n=50; evaluación de los investigadores) mSG: 7,0 meses |
| Resultados clave de seguridad | AART de grado ≥3: 56 % <ul style="list-style-type: none"> Neutrocitopenia (24 %) Anemia (20 %) Leucocitopenia (14 %) Neutrocitopenia febril (7 %) |

Tipifarnib mostró actividad antitumoral en pacientes con CCECC con mutación de HRAS después de IT y como tratamiento de línea posterior

| Inhibición de PI3K | |
|-------------------------------|--|
| Tratamiento | Buparlisib + cetuximab ² |
| Estudio | Fase Ib NCT01816984 (N=12) |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> RP: 1 paciente n=10 EE: 4 pacientes |
| Resultados clave de seguridad | AA de grado ≥3: 10 pacientes |


| Inhibición de PI3K | |
|-------------------------------|--|
| Tratamiento | Buparlisib + paclitaxel frente a placebo + paclitaxel ³ |
| Estudio | Fase II BERIL-1 (n=158) |
| Resultados clave de eficacia | <ul style="list-style-type: none"> TRO: 39 % frente a 14 % mSG: 10,0 frente a 6,5 meses |
| Resultados clave de seguridad | AA de grado 3 o 4: <ul style="list-style-type: none"> Hiperglucemia (22 % frente a 3 %) Anemia (18 % frente a 12 %) Neutrocitopenia (17 % frente a 5 %) Fatiga (8 % frente a 10 %) |

La evaluación clínica de los inhibidores de PI3K en el CCECC se encuentra principalmente en ensayos clínicos de fase inicial⁴

Otros estudios que investigan los inhibidores de PI3K

- Copanlisib y PX-866 demostraron toxicidad desfavorable o ninguna mejora en los resultados clínicos cuando se combinaron con cetuximab en pacientes con CCECC R/M⁴
- Estudio BURAN de fase III de buparlisib en pacientes con CCECC R/M⁵

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño. AA, acontecimiento adverso; AART, AA relacionado con el tratamiento; CCECC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; EE, enfermedad estable; HRAS, homólogo del oncogén viral del sarcoma de rata Harvey; IT, inmunoterapia; m; mediana; PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; R/M, recurrente/metastásico; RP, respuesta parcial; SG, supervivencia global; TRO, tasa de respuesta objetiva. 1. Ho AL, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:S1286–87; 2. Brisson RJ, et al. *Head Neck.* 2019;41:3842–49; 3. Soulières D, et al. *J Clin Oncol.* 2016;34:6008; 4. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;16:31; 5. ClinicalTrials.gov. NCT04338399. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338399> (último acceso en enero de 2024).



¿Cómo cree que las nuevas opciones de tratamiento dirigido pueden afectar al panorama del tratamiento para el CCECC R/M en el futuro?

Futuro de los tratamientos dirigidos para el CCECC R/M



Numerosos tratamientos dirigidos en el horizonte

- En el CCECC se activan varias vías de señalización. Dirigirse a esas vías anómalas ha llevado al estudio de numerosos fármacos en ensayos clínicos para pacientes con CCECC R/M¹



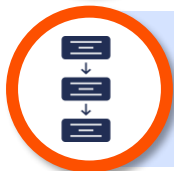
Tratamiento personalizado y factores pronósticos de respuesta

- Detección de variaciones genómicas aprovechables y adaptación del tratamiento dirigido en consecuencia²
- Identificar pacientes con resultados favorables mediante biomarcadores predictivos³



Gestión de los acontecimientos adversos

- La respuesta a los tratamientos dirigidos depende de su diana específica en el tejido tumoral. Sin embargo, los efectos secundarios no deseados pueden provocar el fracaso del tratamiento y acontecimientos adversos graves³



Integración de nuevos tratamientos dirigidos en la práctica clínica

- Orientación sobre cómo seleccionar el tratamiento más adecuado (por ejemplo, monoterapia o estrategia combinada) para cada paciente y la secuencia de tratamiento óptima⁴

CCECC, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; R/M, recurrente/metastásico.

1. Wise-Draper TM, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1–14; 2. Kordbacheh F, Farah CS. *Cancers (Basel)*. 2021;13:5471;

3. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:31; 4. Szturz p, Vermorken JB. *Critical Issues in Head and Neck Oncology*. 2023;199–215.