

O que está previsto para lidar com as necessidades não satisfeitas em termos de CCEO recorrente/metastático?

Aviso legal

- *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 pela 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*

Necessidades de tratamento não satisfeitas para doentes com CCEO recorrente/metastático

Dra. Aline Chaves

Médica Oncologista e
Diretora do Grupo de Oncologia
DOM, Divinópolis, Brasil





**Qual é o padrão de tratamento atual
para doentes com CCEO R/M?**

PDT atual para doentes com CCEO R/M

Diretrizes da NCCN¹

Tratamentos preferidos*

- Pembrolizumab/platina (cisplatina ou carboplatina)/5-FU
- Pembrolizumab (para tumores que exprimem PD-L1 com PPC ≥ 1)

Tratamentos de primeira linha

- Nivolumab ou pembrolizumab (em caso de progressão da doença durante ou após terapia com platina e não utilizado anteriormente)

Tratamentos subsequentes

Outros tratamentos*

- Cetuximab/platina (cisplatina ou carboplatina)/5-FU

A escolha da técnica sistémica deve ser sinalizada com base nas características do doente (por exemplo, PS, objetivos de terapia)

Diretrizes EHNS-ESMO-ESTRO e adaptação pan-asiática^{2,3}

Tratamentos padrão *

Sem QT à base de platina durante os últimos 6 meses

PD-L1 positivo

- Monoterapia com pembrolizumab
- Pembrolizumab mais platina/5-FU

PD-L1 desconhecido

- Pembrolizumab mais platina/5-FU

PD-L1 negativo

- Platina/5-FU/cetuximab.

Pré-tratamento com QT à base de platina nos últimos 6 meses

IO não eficaz

- Nivolumab ou pembrolizumab

Antes de IO

- Taxano ou metotrexato ou cetuximab e/ou MTA

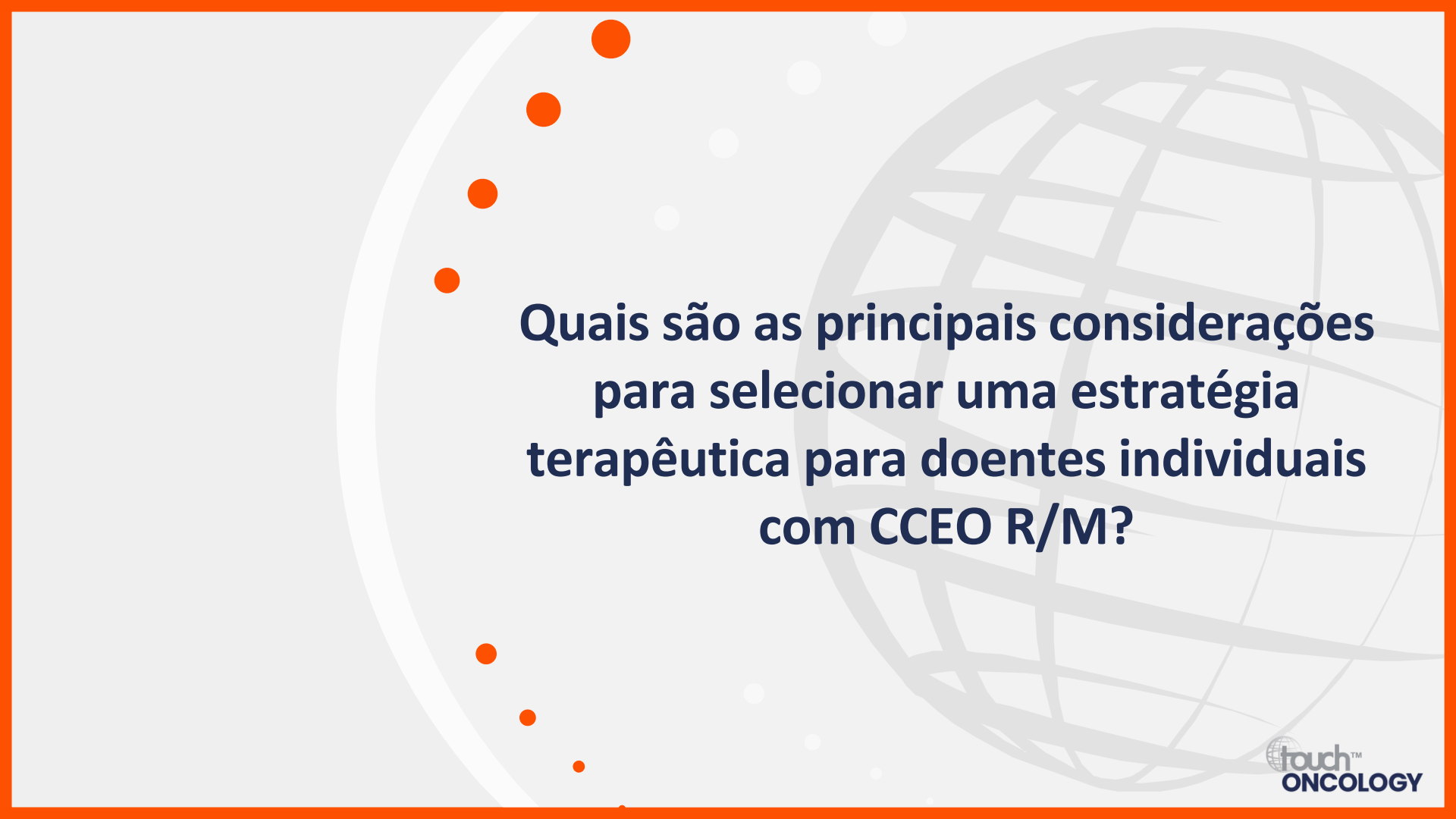
* As diretrizes incluem opções de tratamento alternativas.

5-FU, 5-fluorouracil; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; ED, estado de desempenho; EHNS, Sociedade Europeia de Cabeça e Pescoço;

ESMO, Sociedade Europeia de Oncologia Médica; ESTRO, Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia; IO, imunoterapia; MTA, melhor tratamento de apoio; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PD-L1, ligante de morte programada 1; PDT, padrão de tratamento; PPC, pontuação positiva combinada; QT, quimioterapia.

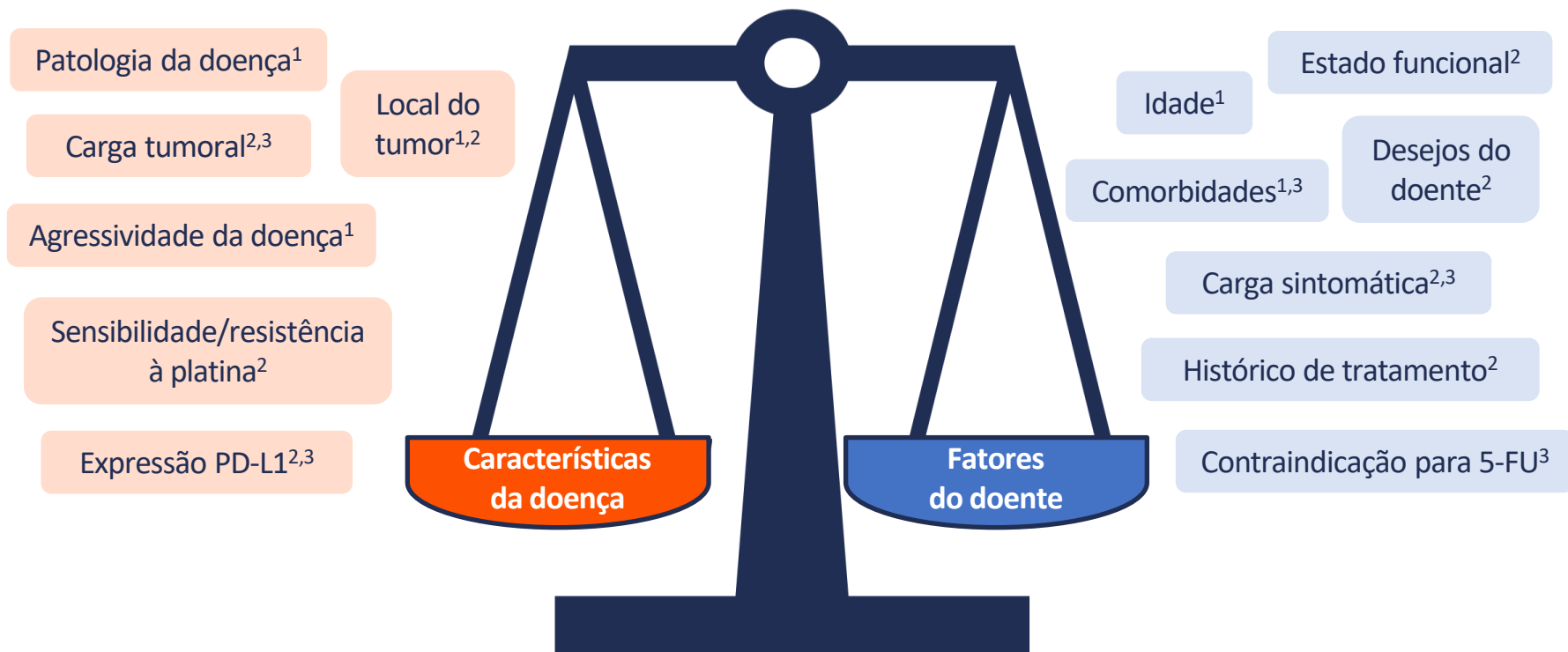
1. NCCN. Head and neck cancers. V2.2024. Disponível em: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (acedido em janeiro de 2024);

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



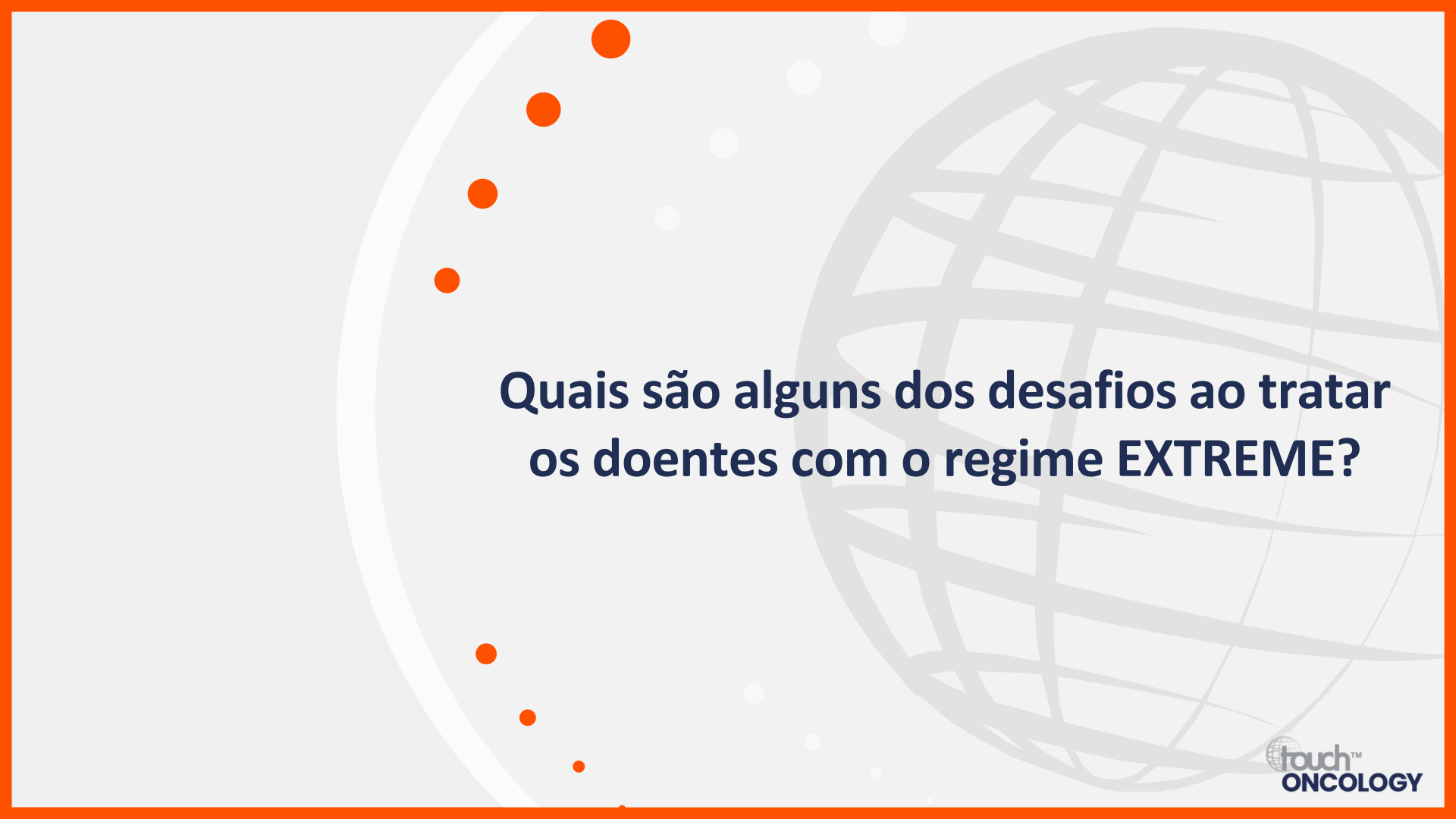
**Quais são as principais considerações
para selecionar uma estratégia
terapêutica para doentes individuais
com CCEO R/M?**

Fatores a considerar ao tomar decisões de tratamento



5-FU, 5-fluorouracil; PD-L1, ligante de morte programada 1.

1. Kaidar-Person O, et al. *Drug Resist Update*. 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.



**Quais são alguns dos desafios ao tratar
os doentes com o regime EXTREME?**

Eventos adversos associados ao regime EXTREME*



O componente do fluorouracil do regime EXTREME está associado a mucosite e diarreia^{1,2}

Eventos adversos de grau 3 ou 4 com o regime EXTREME (>5%)³

Neutropenia

Trombocitopenia

Anemia

Reações cutâneas

Leucopenia

Hipocalcemia

Eventos cardíacos



Dados do mundo real⁴

65%

dos doentes que receberam o regime EXTREME relataram que ficaram “de certa forma”, “bastante” ou “muito” incomodados com os efeitos secundários do tratamento

* Cetuximab + platina + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracil.

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.

**Qual é o papel das imunoterapias
atualmente aprovadas na
melhoria dos resultados dos doentes
com CCEO R/M?**

Resultados de longo prazo com IPI para CCEO R/M

Estudo



KEYNOTE-048¹

Checkmate 141²

Agentes do estudo



Pembrolizumab vs. regime EXTREME*

Pembrolizumab + QT vs. regime EXTREME*

Nivolumab vs. escolha do investigador

Principais resultados de eficácia



PD-L1 PPC ≥ 20

- SG média: **14,9** ms vs. **10,8** ms
- TRO: **23,3%** vs. **36,1%**

PD-L1 PPC ≥ 1

- SG média: **12,3** ms vs. **10,4** ms
- TRO: **19,1%** vs. **34,9%**

Total da população

- SG média: **11,5** ms vs. **10,7** ms
- TRO: **16,9%** vs. **36,0%**

PD-L1 PPC ≥ 20

- SG média: **14,7** ms vs. **11,1** ms
- TRO: **43,7%** vs. **38,2%**

PD-L1 PPC ≥ 1

- SG média: **13,6** ms vs. **10,6** ms
- TRO: **37,2%** vs. **35,7%**

Total da população

- SG média: **13,0** ms vs. **10,7** ms
- TRO: **36,3%** vs. **36,3%**

- SG de 24 meses: **20,4%** vs. **3,8%**
- SLE de 24 meses: **14,8%** vs. **0%**
- TRO: **20,0%** x **11,5%**
- DR média: NA com nivolumab

Resumo



Com um seguimento de 4 anos, 1 l de pembrolizumab apenas e pembrolizumab + QT continuam a mostrar benefício de sobrevida em comparação com a QT com cetuximab no CCEO R/M

Com um seguimento de 2 anos, manteve-se um benefício de SG com nivolumab em comparação com a escolha do investigador

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

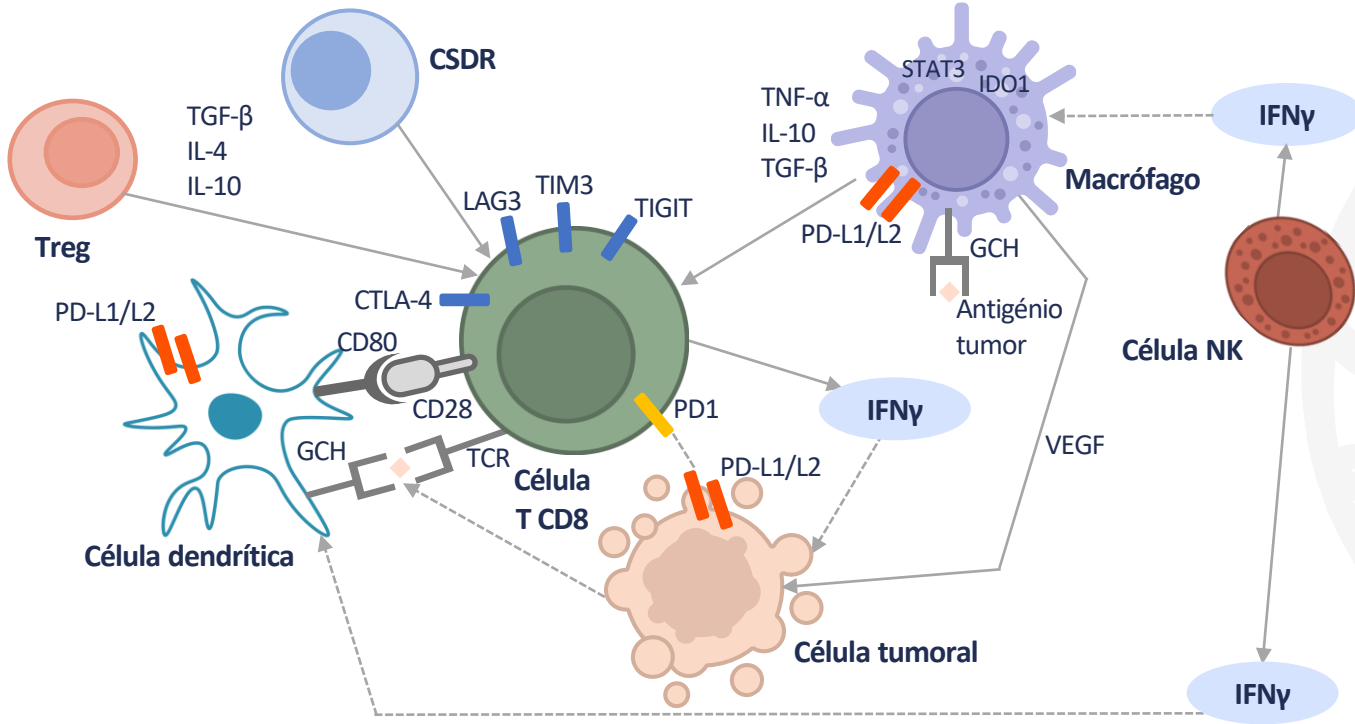
*Cetuximab + platina + 5-FU.

1L, primeira linha; 5-FU, 5-fluorouracil; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; DR, duração da reação; IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; ms, mês; NA, não atingido; PD-L1, ligante de morte programada 1; PPC, pontuação positiva combinada; QT, quimioterapia; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TRO, taxa de reação objetiva.

1. Harrington KJ, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:790–802; 2. Gillison ML, et al. *Oncologist.* 2022; 27: E194-8.

**Que doentes com CCEO R/M
irão beneficiar do tratamento
com imunoterapia com ou sem
quimioterapia em comparação com
o tratamento apenas com
quimioterapia?**

Microambiente do tumor do CCEO



CCEO, carcinoma de células escamosas da orofaringe; CD, cluster de diferenciação; CSDR, células supressoras derivadas de mieloides; CTLA-4, antígeno de linfócitos T citotóxico 4; GCH, grande complexo de histocompatibilidade; IDO1, indoleamina 2,3-dioxigenase; IFN γ , interferão-gama; IL, interleucina; LAG3, gene de ativação de linfócitos 3; NK, natural killer; PD1, morte celular programada 1; PD-L1/L2, ligante de morte programada 1/2; STAT3, transdutor de sinal e ativador de transcrição 3; TCR, recetor de células T; $TGF-\beta$, fator beta transformador de crescimento; TIGIT, imunorreceptor de células T com domínios de motivos inibitórios baseados em imunoglobulina e tirosina de imunorreceptor; TIM3, imunoglobulina de células T mucina-3; $TNF-\alpha$, fator alfa de necrose tumoral; Treg, célula T reguladora; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular. Chen SMY, et al. *Mol Carcinog.* 2020;59:766–74.

Instruções de tratamento futuras: estratégias baseadas em imunoterapias

Prof. Makoto Tahara

Chefe do Departamento de Oncologia
Médica da Orofaringe,
National Cancer Center Hospital East,
Kashiwa, Japão



Qual é a fundamentação para opções de tratamento adicionais com base em imunoterapia para CCEO R/M?

Resultados com IPI aprovados para CCEO R/M

	Configuração de primeira linha	Configuração de segunda linha	
Estudo	KEYNOTE 048 ¹	KEYNOTE 040 ²	CheckMate 141 ³
Tratamento	Pembrolizumab vs. pembrolizumab + platina + 5-FU vs. regime EXTREME*	Pembrolizumab vs. metotrexato, docetaxel ou cetuximab	Nivolumab vs. metotrexato, docetaxel ou cetuximab
Principais resultados de eficácia	PD-L1 PPC ≥ 20 <ul style="list-style-type: none">mSG: 14,9 vs. 10,7 ms / 14,7 vs. 11,0 msmSLE: 3,4 vs. 5 ms / 5,8 vs. 5,2 msTRG: 23% vs. 36% PD-L1 PPC ≥ 1 <ul style="list-style-type: none">mSG: 12,3 vs. 10,3 ms / 13,6 vs. 10,4 msmSLE: 3,2 vs. 5,0 ms / 5,0 vs. 5,0 msTRO: 19% vs. 35% Total da população <ul style="list-style-type: none">mSG: 11,6 vs. 10,7 ms / 13,0 vs. 10,7 msmSLE: 2,3 vs. 5,2 / 4,9 vs. 5,1 msTRO: 17% vs. 36%	Intenção de tratar <ul style="list-style-type: none">mSG: 8,4 vs. 6,9 ms Total da população <ul style="list-style-type: none">mSLE: 2,1 vs. 2,3 ms	Total da população <ul style="list-style-type: none">mSG: 7,5 vs. 5,1 msmSLE: 2,0 vs. 2,3 msTRO: 13,3% vs. 5,8%

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

*Cetuximab + platina + 5-FU.

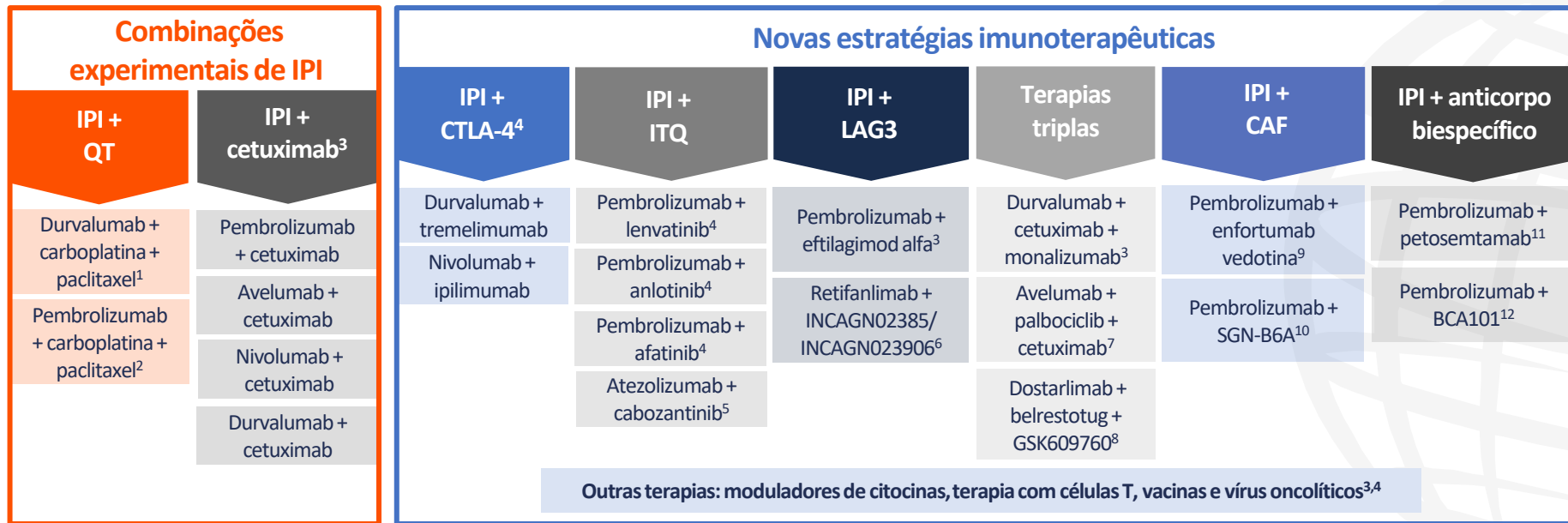
5-FU, 5-fluorouracil; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; m, média; ms, meses; PD-L1, ligante de morte programada 1; PPC, pontuação positiva combinada; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TRO, taxa de reação 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.

Que políticas baseadas em imunoterapias estão atualmente a ser investigadas para o CCEO R/M?

Principais abordagens imunoterapêuticas em desenvolvimento

Panorama do desenvolvimento clínico em doentes com CCEO R/M



CAF, conjugado de anticorpo-fármaco; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; CTLA-4, antígeno de linfócitos T citotóxico 4; IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; ITQ, inibidor da tirosina quinase; LAG3, gene de ativação de linfócitos 3; QT, quimioterapia.

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. Rottley 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 Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062420> (acedido em janeiro de 2024); 9. ClinicalTrials.gov. NCT04225117 Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225117> (acedido em janeiro de 2024); 10. ClinicalTrials.gov. NCT04389632 Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389632> (acedido em janeiro de 2024); 11. Cohen EEW, et al. Apresentado em: Encontro Anual AACR 2023, Orlando, FL, USA. 14-19 de abril de 2023. Abstr. CT012; 12. Hanna GJ, et al. *Ann of Oncol.* 2023; 34 (suppl. 2): S582-3.

**Quais são os
dados mais recentes de ensaios
clínicos para combinações
experimentais baseadas em
imunoterapia com quimioterapia
ou cetuximab para doentes com
CCEO R/M?**

Dados mais recentes para IPI mais QT para CCEO R/M

Combinação	Durvalumab + carboplatina + paclitaxel ¹	Pembrolizumab + carboplatina + paclitaxel ²	Ensaios em curso
Estudo	Fase II FRAIL-IMMUNE	Fase IV: KEYNOTE-B10	Fase II NCT04282109 (NIVOTAX)³ <ul style="list-style-type: none">1L de nivolumab + paclitaxel em doentes com CCEO R/M para QT à base de cisplatina
Configuração	Tratamento de primeira linha em doentes frágeis com CCEO R/M não passíveis de QT à base de cisplatina N = 64	Tratamento de primeira linha de doentes com CCEO R/M previamente não tratado N = 92	Fase II NCT04858269³ <ul style="list-style-type: none">1L pembrolizumab + carboplatina + paclitaxel em doentes com CCEO R/M que não podem tomar 5-FU
Principais resultados de eficácia	<ul style="list-style-type: none">mSG: 18 mesesSG de 24 meses: 45%mSLE: 7 mesesTRO: 71%mDR: 5,9 meses	<ul style="list-style-type: none">mSG: 12,1 meses n = 82SG 12 meses: 58%mSLE: 5,6 mesesTRO: 43%mDR: 5,5 meses	Fase II NCT06052839³ <ul style="list-style-type: none">Carboplatina com dosagem pulsada + paclitaxel + pembrolizumab em 1L CCEO R/M
Principais resultados de segurança	<ul style="list-style-type: none">EA de grau ≥ 3: 20,3%	<ul style="list-style-type: none">EA de grau ≥ 3: 71%	

A combinação de inibidores PD-1/PD-L1 com carboplatina e paclitaxel demonstrou atividade antitumoral e perfis de toxicidade toleráveis em doentes com CCEO R/M^{1,2}

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

5-FU, fluorouracil; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; DR, duração da reação; EA, evento adverso; IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; m, média; PD1, proteína de morte celular programada 1; PD-L1, ligante de morte programada 1; QT, quimioterapia; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TRO, taxa de reação objetiva.

1. Fayette J, et al. *J Clin Oncol*. 2023; 41(SUPPL. 16):Abstr 6003; 2. Dziennis MR, et al. *Ann Oncol*. 2022; 33(Suppl. 7):S839-40; 3. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>; ensaios clínicos pesquisáveis por número NCT (acedido em janeiro de 2024).

Últimos dados para IPI mais cetuximab para CCEO R/M

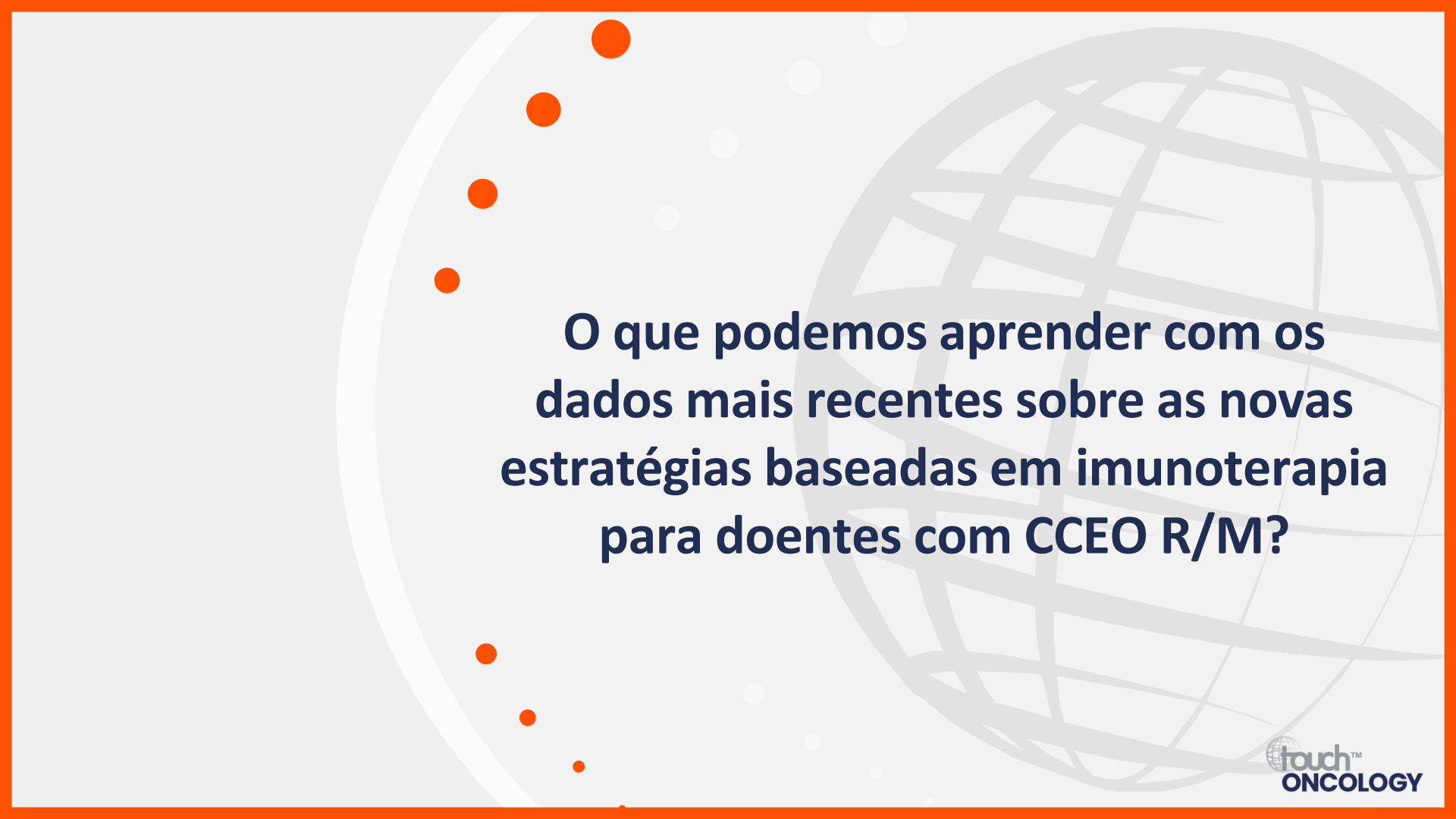
Combinação	Pembrolizumab + cetuximab ¹	Avelumab + cetuximab ²	Nivolumab + cetuximab ³	Durvalumab + cetuximab ⁴
Estudo	Fase II NCT03082534	Fase II NCT03494322	Fase I/II NCT03370276	Fase II NCT03370276
Configuração	Doentes com CCEO R/M resistentes a platina ou doentes não elegíveis para platina N = 33	Doentes com CCEO R/M, sem tratamento anterior com cetuximab N = 16	Tratamento de segunda linha e seguintes de doentes com CCEO R/M N = 45	Doentes com CCEO R/M N = 35
Principais resultados de eficácia	<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 de 12 meses: 44% SLE de 12 meses: 19% 	<ul style="list-style-type: none"> mSLE: 5,8 meses mSG: 9,6 meses TRO: 39% (13/33) mDR: 8,6 meses
Principais resultados de segurança	<ul style="list-style-type: none"> EART graves: 15% 	<ul style="list-style-type: none"> EA de grau 3: quatro doentes 	<ul style="list-style-type: none"> EART de grau 4: um doente 	<ul style="list-style-type: none"> 16 EART de grau 3

Vários estudos têm demonstrado resultados consistentes e promissores com inibidores PD-1/PD-L1 juntamente com cetuximab⁵

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; DR, duração da reação; EA, evento adverso; EART, evento adverso relacionado com o tratamento; IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; m, média; PD-1, proteína de morte celular programada 1; PD-L1, ligante de morte programada 1; RC, reação completa; RP, reação parcial; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TRO, taxa de reação 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.



O que podemos aprender com os dados mais recentes sobre as novas estratégias baseadas em imunoterapia para doentes com CCEO R/M?

Inibidores PD-1/PD-L1 em combinação com inibidores CTLA-4

Doentes com CCEO R/M

Combinação	Durvalumab (D) + tremelimumab (T)		Nivolumab (N) + Ipilimumab (I) ³	
Estudo	EAGLE ¹ Fase III	KESTREL ² Fase III	CheckMate 714 ³ Fase II	CheckMate 651 ⁴ Fase III
Tratamento	Durvalumab de segunda linha (n = 240) ou durvalumab + tremelimumab (n = 247) vs. PDT de agente único (n = 249)	Durvalumab de primeira linha (n = 204) ou durvalumab + tremelimumab (n = 413) vs. EXTREME* (n = 206)	Nivolumab de primeira linha + ipilimumab (RaP n = 159; EP n = 123) vs. nivolumab + placebo (RaP n = 82; EP n = 61)	Nivolumab de primeira linha + ipilimumab (n = 472) vs. EXTREME* (n = 475)
Principais resultados de eficácia	mSG <ul style="list-style-type: none">D: 7,6 mesesD + T: 6,5 mesesPDT: 8,3 meses	mSG <ul style="list-style-type: none">D: 9,9 mesesD + T: 10,7 mesesEXTREME: 10,3 meses	TRO (RaP) <ul style="list-style-type: none">N + I: 13,2%N: 18,3% TRO (EP) <ul style="list-style-type: none">N + I: 20,3%N: 29,5%	mSG <ul style="list-style-type: none">N + I: 13,9 mesesEXTREME: 13,5 meses

Muitos estudos não atingiram o seu objetivo principal (SG/TRO) ao avaliar a eficácia da inibição de CTLA-4 em combinação com anticorpos monoclonais anti-PD-1/PD-L1 em comparação com regimes PDT.¹⁻⁴

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

*Cetuximab + platina + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracil; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; CTLA-4, antigénio de linfócitos T citotóxico 4; EP, elegível para platina; m, média; PD-1, proteína de morte celular programada 1; PD-L1, ligante de morte programada 1; PDT, padrão de tratamento; RaP, refratária a platina; SG, sobrevida global; TRO, taxa de reação 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.

Inibidor LAG3 ou ITQ em combinação com IPI

Doentes com CCEO R/M

	Inibidor LAG3	ITQ			
Combinação	Eftilagimod alfa + pembrolizuma ¹	Cabozantinib + atezolizumab ²	Anlotinib + pembrolizumab ³	Afatinib + pembrolizumab ⁴	Lenvatinib + pembrolizumab ⁵
Estudo	TACTI-002 Fase II	COSMIC-021 Fase Ib	NCT04999800 Fase II	Estudo ALPHA Fase II	LEAP-010 Fase III
Tratamento	Eftilagimod alfa de segunda linha + pembrolizumab (n = 37)	Cabozantinib de segunda ou terceira linha + atezolizumab (N = 30)	Anlotinib + pembrolizumab de primeira linha (N = 15)	Afatinib + pembrolizumab de segunda linha (n = 29)	Lenvatinib + pembrolizumab de primeira linha (n = 256) ou placebo + pembrolizumab (n = 255)
Principais resultados de eficácia	<ul style="list-style-type: none"> TRO: 30% mSLE: 2,1 meses mSG: 8,7 meses 	<ul style="list-style-type: none"> TRO: 17% mSLE: 2,9 meses mSG: 9,2 meses 	<ul style="list-style-type: none"> TRO: 46,7% mSLE: NA mSG: NA 	<ul style="list-style-type: none"> mSLE: 4,1 meses mSG: 8,9 meses 	<ul style="list-style-type: none"> TRO: 46,1% vs. 25,4%* mSLE: 6,2 vs. 2,8 meses* mSG: 15,0 vs. 17,9 meses*
Principais resultados de segurança	EA mais comuns: Hipotiroidismo (21%) Astenia (21%) Tosse (18%)	EART mais comuns: Fadiga (30%) Estomatite (30%) Hipertensão (27%)	EART mais comuns: Hipertensão (25%)	EART mais comuns: Erupção cutânea (75,9%) Diarreia (58,9%) Paroníquia (44,8%)	EART de grau ≥ 3 (IA2): 61,4% vs. 17,8%

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

* De acordo com o plano de análise pré-especificado, a TRO e SLE são reportadas a partir da primeira análise intercalar (IA1) e SG e DR são reportadas a partir da segunda análise intercalar (IA2).

As datas limites dos dados foram: 6 de julho de 2022 para a IA1 e 30 de maio de 2023 para a IA2.

CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; EA, evento adverso; EART, evento adverso relacionado com o tratamento; IA2, análise intercalar 2;

IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; ITQ, inibidor da tirosina quinase; LAG3, gene de ativação de linfócitos 3; m, média; NA, não atingido; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TRO, taxa de reação objetiva.

1. Doger de Spéville BD, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):6029; 2. Rottey 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. Apresentado em: Simpósio Multidisciplinar de Carcinomas Orofaríngeos de 2024, Phoenix, AZ, EUA. 29 de fevereiro a 2 de março de 2024. Resumo.

Outras combinações novas, incluindo IPI

Doentes com CCEO R/M

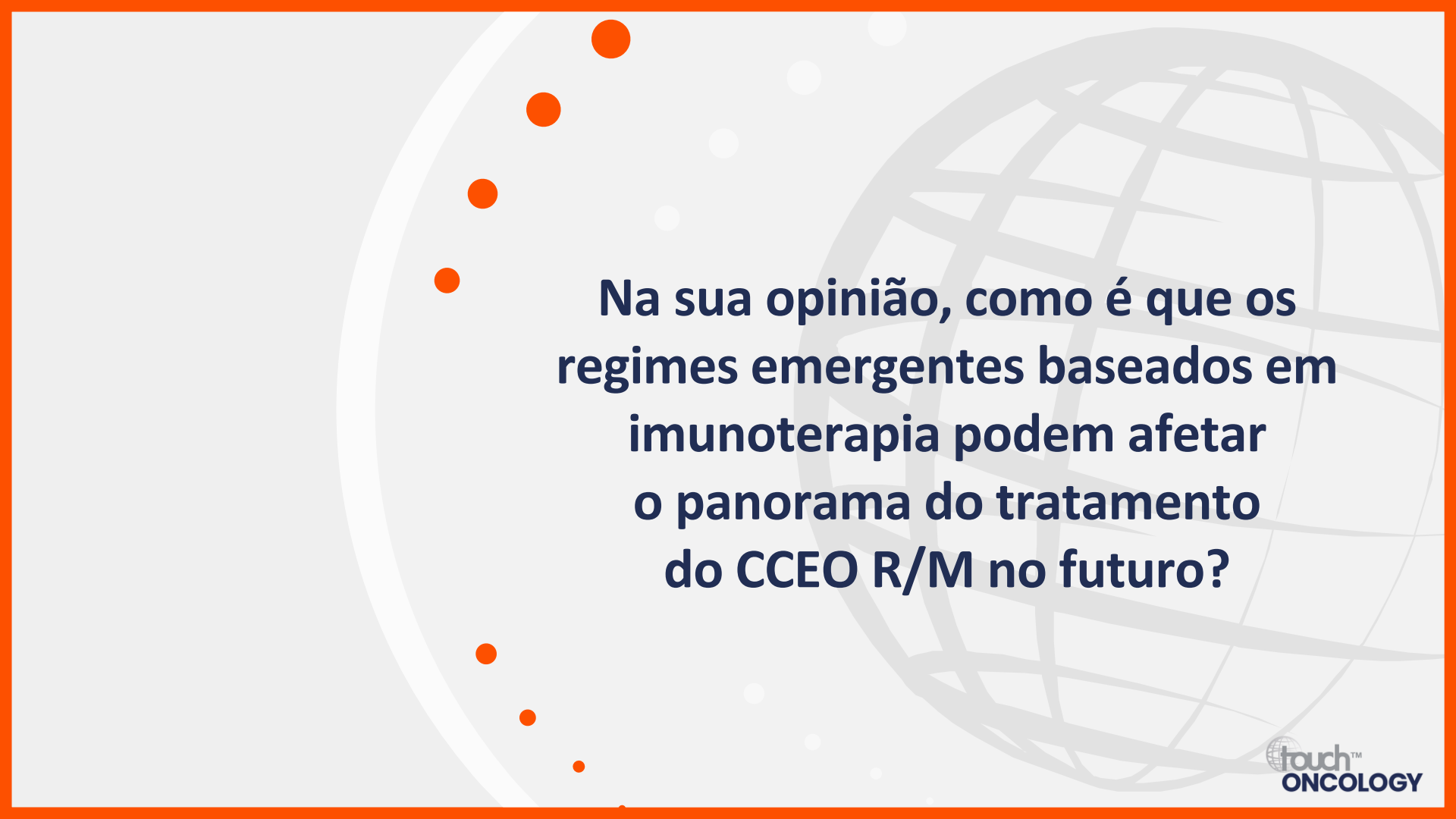
Combinações triplas		Anticorpo biespecífico	
Combinação	Durvalumab + monalizumab + cetuximab ¹	Avelumab + palbociclib + cetuximab ²	BCA101 + pembrolizumab ³
Estudo	NCT02643550 Fase II	NCT03498378 Fase I	NCT04429542 ⁴ Fase I
Configuração	Primeira linha n = 40	Primeira linha N = 12	Primeira linha N = 33
Principais resultados de eficácia	TRO: 33% mSLE: 6,9 meses SG de 12 meses: 59%	TRO: 41.7% mSLE: 6,5 meses mSG: NA TCD: 75%	TRO: 48% n = 31 • TRO (HPV-): 65% (13/20) • TRO (PPC 1-19): 50% (5/10) mSLE (HPV-): NA
Principais resultados de segurança	EART de grau 3 ou 4: 48%	EART de qualquer grau: 100% EART de grau ≥ 3: 75%	EART de grau ≥ 3: 27%

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; EART, eventos adversos relacionados com o tratamento; HPV, vírus do papiloma humano; IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; m, média; NA, não atingido; PPC, pontuação positiva combinada; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TCD, taxa de controlo da doença; TRO, taxa de reação objetiva.

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. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/NCT04429542> (acedido em janeiro de 2024).



Na sua opinião, como é que os regimes emergentes baseados em imunoterapia podem afetar o panorama do tratamento do CCEO R/M no futuro?

Biomarcadores preditivos para apoiar decisões de tratamento de CCEO R/M

Os biomarcadores lineares apoiam o diagnóstico de CCEO, monitorizando a evolução da doença e prevendo a reação ao tratamento¹

Marcadores preditivos atuais^{2,3}



PD-L1
1 < PPC ≥ 1



Estado HPV
e/ou P16

Marcadores preditivos de investigação²



Microbioma oral



CTC/ADNtc



Assinatura genética (CMT/IMS)

Biomarcadores para a reação IO mais provável:⁴

		Com reação a IO	Sem reação a IO
Factores relacionados com o tumor	IFN-γ	Alto	Baixo
	PD-L1	Alto	Baixo
	CMT	Alto	Baixo
Microambiente do tumor	Expressão genética	Inflamado	Não inflamado
	Panorama imunológico	↑ CD3, CD8, FOXP3, clonagem de células T, macrófagos M1, ELT	↑ CSDR, macrófagos M2, neutrófilos N2
Factores do doente	HPV	Positivo	Negativo
	Microbioma	Por exemplo, <i>Akkermansia mucinifila</i>	Por exemplo, <i>Bacteroidales</i>

↑, aumento; +, positivo; -, negativo; CD, cluster de diferenciação; PPC, pontuação positiva combinada; CTC, células tumorais circulantes; ADNtc, ADN tumoral circulante; HPV, vírus do papiloma humano; IFN-γ, interferão-gama; IO, imunoterapia; CSDR, células supressoras derivadas de mieloides; IMS, instabilidade dos microsatélites; PD-L1, ligante de morte programada 1; R/M, recorrente ou metastático; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; CMT, carga mutacional tumoral; ELT, estruturas linfóides terciárias.

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;

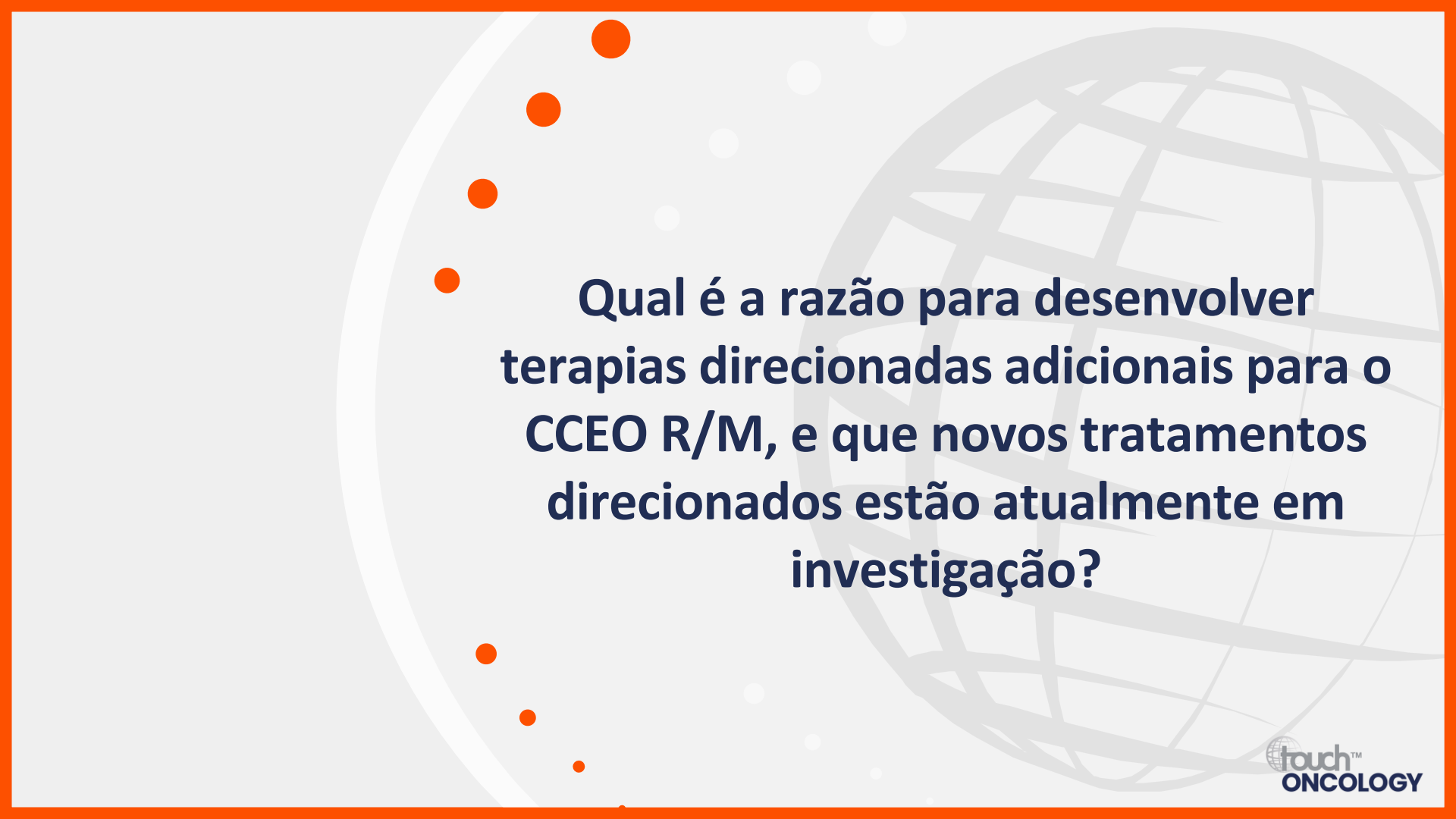
4. Gavrielatou N, et al. *Cancer Treat Rev*. 2020;84:101977.

Instruções de tratamento futuras: Terapias direcionadas

Dra. Ranee Mehra

Diretora de Oncologia
Médica Orofaringea,
Marlene and Stewart Greenebaum
Comprehensive Cancer Center,
Baltimore, MD, EUA

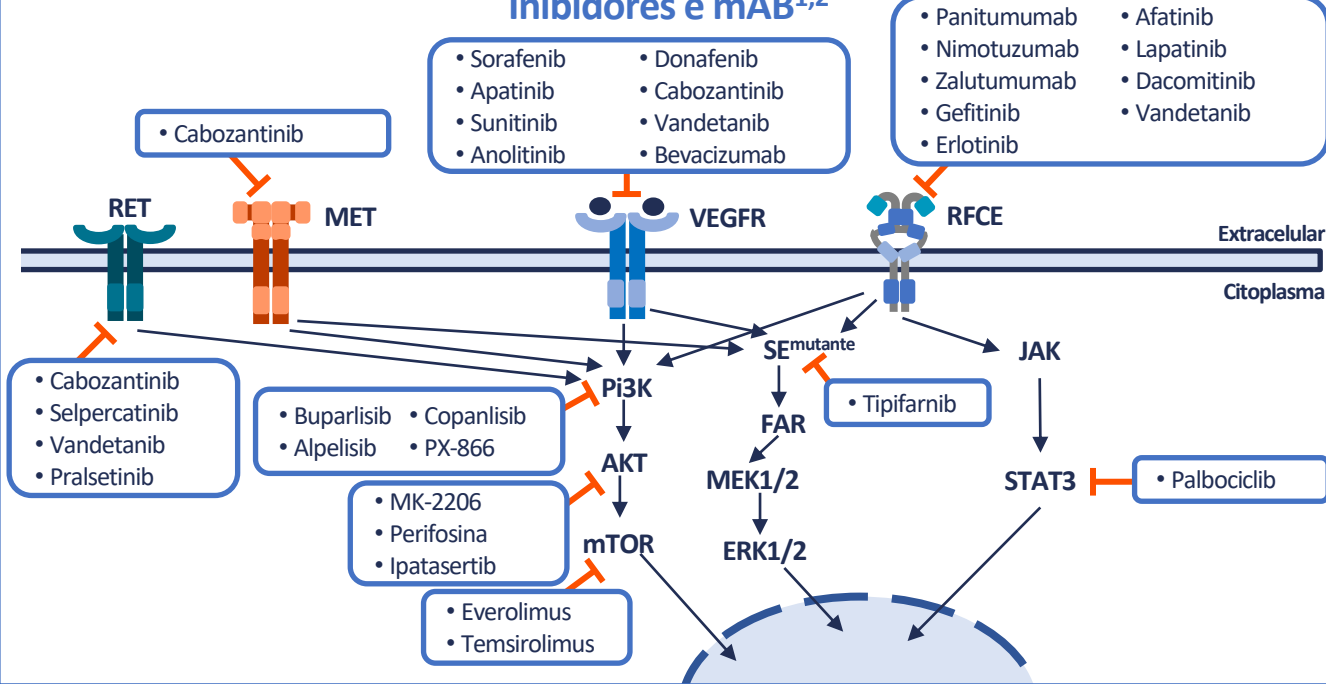




Qual é a razão para desenvolver terapias direcionadas adicionais para o CCEO R/M, e que novos tratamentos direcionados estão atualmente em investigação?

Tratamentos direcionados em desenvolvimento para CCEO R/M

Inibidores e mAB^{1,2}



Conjugados anticorpo-fármaco

Principais componentes:³



CAF	Alvo
Tisotumabe-vedotina ⁴	Fator de tecido
Enfortumabe-vedotina ⁵	Nectina-4
MRG003 ⁶	RFCE
Disitamabe-vedotina ^{7,8}	HER2
SGN-B6A ⁹	Integrina beta-6
Ozurifatamabe-vedotina ¹⁰	ROR2

AKT, proteína quinase específica da serina/treonina; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; ERK1/2, quinase 1/2 regulada por sinal extracelular; FAR, fibrossarcoma de aceleração rápida; HER2, receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; JAK, quinase ativada por Janus; mAB, anticorpo monoclonal; MEK, quinase regulada por sinal extracelular ativado por mitogênico; MET, fator de transição mesenquimal-epitelial; mTOR, alvo de rapamicina nos mamíferos; PI3K, fosfatidilinositol3-quinase; RET, reorganizado durante a transfeção; RFCE, receptor do fator de crescimento epidérmico; ROR2, receptor órfão do tipo tirosina quinase 2; SR, sarcoma de rato; STAT3, transdutor de sinal e ativador de transcrição 3; VEGFR, receptor do fator de crescimento 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(Sup. 8.):CT164; 5. Swiecicki P, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:6017; 6. Xue L, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34 (Sup. 2): S554-93; 7. ClinicalTrials.gov. NCT06003231. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/NCT06003231> (acedido em janeiro 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.

**Quais são os dados mais recentes
dos ensaios clínicos de conjugados
anticorpo-fármaco para doentes
com CCEO R/M?**

Dados mais recentes para CAF para CCEO R/M

CAF	Tisotumab vedotina ¹	Enfortumab vedotina ²	MRG003 ³	Estudos em curso ⁴
Estudo	Fase II innovaTV 207	Fase II EV-202	Fase II ⁴ NCT04868162	<ul style="list-style-type: none"> • SGN-B6A, fase I (NCT04389632) • Disitamab vedotina, fase II (NCT06003231) • Ozuriftamab vedotina, fase II (NCT05271604)
Configuração	Dts com CCEO R/M que receberam linhas de tratamento anteriormente, incluindo terapia de platina (93% receberam um IPI) (n = 15)	Dts com CAF la/m que receberam anteriormente uma terapia à base de platina (n = 46)	Dts com CCEO R/M que progrediram com, pelo menos, uma linha de terapia padrão (N = 67)	
Principais resultados de eficácia	<ul style="list-style-type: none"> • TRO: 40% 	<ul style="list-style-type: none"> • TRO: 23,9% • mSLE: 3,94 meses • mSG: 5,98 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • TRO (RFCE+): 30,6% • TRO:* 43% • mSLE: 4,2 meses • mSG: 11,3 meses 	
Principais resultados de segurança	<p>EART: 13 doentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Astenia (n = 7) • NSP (n = 7) • Vômito (n = 5) 	<p>EART de interesse especial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reações cutâneas (45,7%) • Neuropatia periférica (32,6%) • Hiperglicemia (4,3%) 	<p>EART comuns:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstipação (25,8%) • Prurido (24,2%) • Anemia (22,6%) 	

Os CAF demonstraram uma eficácia promissora e perfis de segurança controláveis em vários ensaios de fase II para o tratamento do CCEO R/M

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

* Em doentes de segunda e terceira linha que tinham falhado uma terapêutica prévia com platina e inibidor PD-1/PD-L1 e que tinham recebido uma dose de 2,3 mg/kg de MRG003.

CAF la/m, cancro orofaríngeo localmente avançado ou metastático; CAF, conjugado anticorpo-fármaco; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; dts, doentes; EART, evento adverso relacionado com o tratamento; IPI, inibidor do ponto de controlo imunitário; m, média; NSP, neuropatia sensorial periférica; PD-1, proteína de morte celular programada 1; PD-L1, ligante de morte programada 1; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TRO, taxa de reação objetiva.

1. Cirauqui B, et al. *Cancer Res.* 2023; 83 (Sup. 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. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>; ensaios médicos pesquisáveis pelo número de NCT (acedido em janeiro de 2024).

Quais são os dados dos ensaios clínicos relativamente à inibição de RFCE e VEGF em doentes com CCEO R/M?

Dados de ensaios clínicos relativamente à inibição de RFCE e VEGF no CCEO R/M

Inibição de RFCE

Cetuximab

- A única terapia direcionada para o RFCE atualmente aprovada na Europa, nos EUA e no Japão para o CCEO¹⁻³

Panitumumab

- **Fase III SPECTRUM:** Panitumumab + QT não melhorou a mSG; no entanto, a mSLE melhorou (5,8 vs. 4,6 meses) em comparação com o grupo de controlo⁴
- **Fase II PARTNER:** Panitumumab + docetaxel/cisplatina melhorou a mSLE em comparação com apenas quimioterapia (6,9 vs. 5,5 meses)⁵

Dacomitinib

- **Ensaio de fase II:** A monoterapia com dacomitinib demonstrou atividade antitumoral em doentes com CCEO R/M^{6,7}

Gefitinib

- **Ensaio de fase III:** A monoterapia com gefitinib ou gefitinib mais docetaxel não conseguiu melhorar a eficácia vs. metotrexato ou docetaxel mais placebo, respetivamente^{8,9}

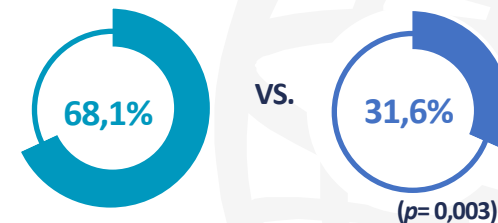
Afatinib

- **FASE III LUX-Head & Neck 1:** A monoterapia de afatinib prolongou significativamente a SLE (2,6 vs. 1,7 meses; P = 0,030) vs. metotrexato para CCEO R/M¹⁰

Outros mAb/inibidores de RFCE de interesse em CCEO: nimotuzumab, lapatinib, pozotinib¹¹

Expressão de RFCE e estado do HPV

- O excesso de expressão do RFCE foi observado mais frequentemente nos tumores HPV- do que nos tumores HPV+¹²



- Estudos recentes mostraram resultados inferiores em doentes com CCEO HPV+ que receberam cetuximab em combinação com RT ou cisplatina¹³

Apenas 5% dos doentes COF têm alterações do RFCE, o que pode contribuir para a eficácia limitada de TKI do RFCE¹¹

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; COF, cancro orofaríngeo; HPV, vírus do papiloma humano; m, média; mAb, anticorpo monoclonal; QT, quimioterapia; R/M, recorrente/metastático; RFCE, recetor do fator de crescimento epidérmico; RT, radioterapia; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TKI, inibidor da tirosina quinase.

1. EMA. Cetuximab SmPC. Disponível em: <https://bit.ly/4b14A9Q> (acedido em janeiro de 2024); 2. FDA. Cetuximab PI. Disponível em: <https://bit.ly/47Oulrq> (acedido em janeiro 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. Alsahafi EN, et al. *Cancer Lett.* 2021;498:80–97.

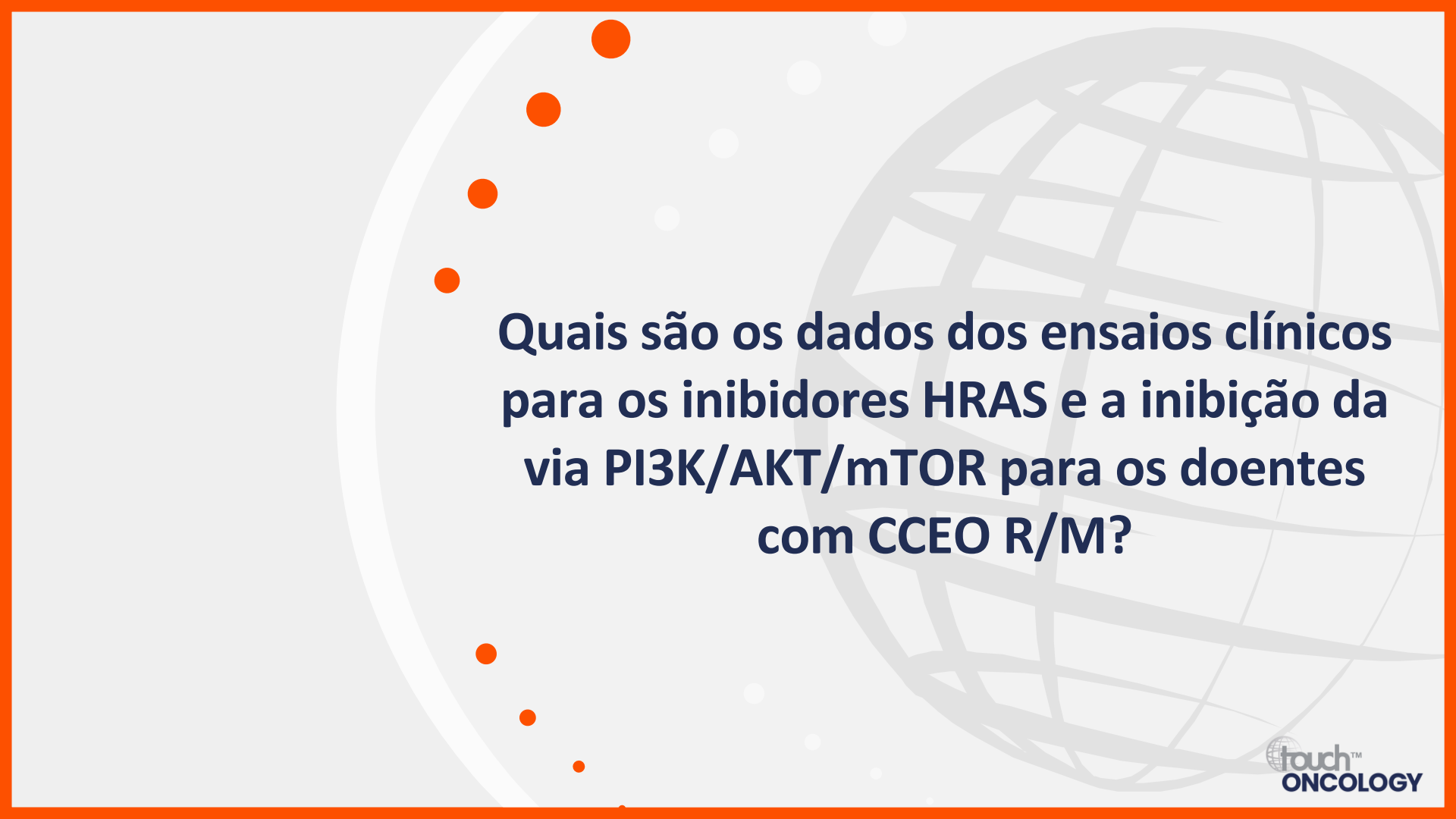
Dados mais recentes para a eliminação de VEGF em CCEO R/M

Inibição de VEGF	Bevacizumab			
Conceção do estudo	Fase II ¹ CCEO R/M não tratado anteriormente N = 40	Fase III (E1305) ² CCEO R/M sem tratamento anterior de quimioterapia N=403	Fase II ³ CCEO R/M só com um tratamento anterior N=46	Fase II ⁴ n=48
Tratamento	Pemetrexed + bevacizumab	Dupla QT baseada em platina + bevacizumab vs. dupla QT baseada em platina	Cetuximab + bevacizumab	Erlotinib + bevacizumab
Principais resultados de eficácia	<ul style="list-style-type: none"> mSG: 11,3 meses TRO: 30% 	<ul style="list-style-type: none"> mSG: 12,6 vs. 11,0 meses mSLE: 6,0 vs. 4,3 meses TRO: 35,5% vs. 24,5% 	<ul style="list-style-type: none"> mSG: 7,5 meses mSLE: 2,8 meses TRO: 16% 	<ul style="list-style-type: none"> mSG: 7,1 meses mSLE: 4,1 meses
Principais resultados de segurança	Eventos hemorrágicos de grau 3 a 5: 15%	Eventos hemorrágicos de grau 3 a 5 relacionados com o tratamento: 6,7% vs. 0,5%	EA de grau 3 ou 4: <10%	EA mais comuns de qualquer grau <ul style="list-style-type: none"> Erupção cutânea e diarreia

A via do VEGF é um alvo terapêutico promissor no CCEO. No entanto, estudos adicionais devem centrar-se em minimizar os efeitos indesejados, especialmente os eventos hemorrágicos⁵

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

AE, evento adverso; CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; m, média; QT, quimioterapia; SG, sobrevida global; SLE, sobrevida livre de evolução; TRO, taxa de reação objetiva; VEGF, fator de crescimento 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.



**Quais são os dados dos ensaios clínicos
para os inibidores HRAS e a inibição da
via PI3K/AKT/mTOR para os doentes
com CCEO R/M?**

Dados mais recentes para a inibição de HRAS e PI3K em CCEO R/M

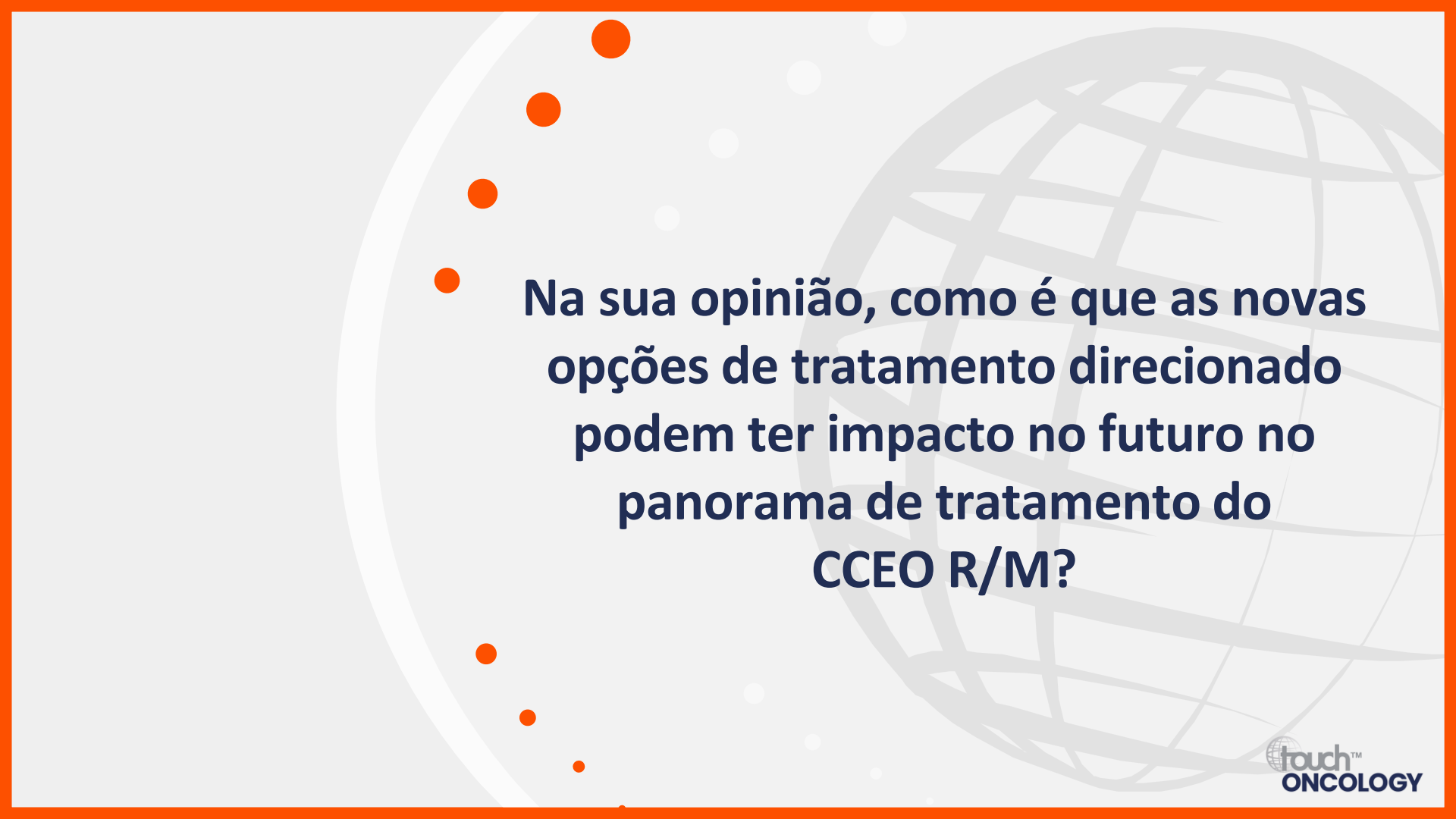
	Inibidor HRAS	Inibição PI3K	
Tratamento	Tipifarnib ¹	Buparlisib + cetuximab ²	Buparlisib + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel ³
Estudo	Fase II NCT03719690 N=59	Fase Ib NCT01816984 (N = 12)	Fase II BERIL-1 (n = 158)
Principais resultados de eficácia	<ul style="list-style-type: none">TRO: 30% (n = 50; avaliação do investigador)mSG: 7 meses	<ul style="list-style-type: none">RP: 1 doente n = 10DE: 4 doentes	<ul style="list-style-type: none">TRO: 39% vs. 14%mSG: 10 vs. 6,5 meses
Principais resultados de segurança	EART de grau ≥ 3: 56% <ul style="list-style-type: none">Neutropenia (24%)Anemia (20%)Leucopenia (14%)Neutropenia febril (7%)	EA de grau ≥ 3: 10 doentes	EA de grau 3 ou 4: <ul style="list-style-type: none">Hiperglicemia (22% vs. 3%)Anemia (18% vs. 12%)Neutropenia (17% vs. 5%)Fadiga (8% vs. 10%)
	O tipifarnib mostrou atividade antitumoral para doentes com CCEO e mutação de HRAS pós-IO e como tratamento posterior	A avaliação clínica dos inibidores de PI3K no CCEO está principalmente a ser efetuada em ensaios clínicos de fase inicial⁴	

Outros estudos que investigaram os inibidores de PI3K

- Copanlisib e PX-866 demonstraram toxicidade desfavorável ou nenhuma melhoria nos resultados clínicos quando combinados com cetuximab em doentes com CCEO R/M⁴
- Estudo BURAN de fase III do buparlisib em doentes com CCEO R/M⁵

Não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferenças na conceção dos mesmos.

CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; DE, doença estável; EA, evento adverso; EART, evento adverso relacionado com o tratamento; HRAS, oncogene homólogo viral do sarcoma do rato Harvey; IO, imunoterapia; m; média; PI3K, fosfatidilinositol3-quinase; RP, reação parcial; R/M, recorrente/metastático; SG, sobrevida global; TRO, taxa de reação objetiva. 1. Ho AL, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34: S1286-87; 2. Brisson RJ, et al. *Head Neck.* 2019;41:3842-49; 3. Soulieres 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 Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338399> (acedido em janeiro de 2024).



Na sua opinião, como é que as novas opções de tratamento direcionado podem ter impacto no futuro no panorama de tratamento do CCEO R/M?

Futuro de tratamentos direcionados para CCEO R/M



Numerosas terapias direcionadas em vista

- Várias vias de sinalização são ativadas no CCEO; o direcionamento para estas vias anormais levou a que numerosos agentes fossem estudados em ensaios clínicos para doentes com CCEO R/M¹



Tratamento personalizado e fatores de previsão de reação

- Rastreio de variações genómicas acionáveis e adaptação da terapêutica orientada em conformidade²
- Identificar doentes com resultados favoráveis através de biomarcadores preditivos³



Gerir eventos adversos

- A reação às terapias dirigidas depende do seu alvo específico no tecido tumoral. No entanto, os efeitos secundários fora do alvo podem levar ao fracasso do tratamento e a eventos adversos graves³



Integração de novas terapêuticas direcionadas na prática clínica

- Orientações sobre como selecionar o tratamento mais adequado (por exemplo, monoterapia ou estratégia combinada) para cada doentes e a sequência de tratamento ideal⁴

CCEO R/M, carcinoma das células escamosas da orofaringe recorrente ou metastático; R/M, recorrente/metastático.

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.