

**Perspetivas sobre o CPNPC com *EGFR*
com mutações e do tipo selvagem:
adaptação dos avanços do tratamento
na doença em fase avançada**

Declaração de exoneração de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados podem ser discutidos pelo painel; estas situações podem refletir o estado de aprovação numa ou mais jurisdições*
- *O painel de apresentadores foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que divulgam quaisquer referências feitas a utilizações não rotuladas ou não aprovadas*
- *Não é feita nem está implícita qualquer recomendação pela USF Health ou pela touchIME de quaisquer produtos ou utilizações não aprovados através da menção a estes produtos ou utilizações nas atividades da touchIME*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*



Combinar tudo: novas estratégias, vias de tratamento e gestão dos efeitos secundários

Jackie Fenemore

Christie NHS Foundation Trust,
Manchester, Reino Unido



Os enfermeiros de oncologia estão especialmente qualificados para oferecer um apoio abrangente aos doentes com CPNPC¹



Com os avanços dos tratamentos, os doentes vivem mais tempo, o que coloca uma **ênfase crescente nos cuidados paliativos** que preservam ou melhoram a QdV do doente durante e após os cuidados ativos¹

Cuidados paliativos

- Adotar princípios de pré-habilitação para melhorar ou manter o ED²
- Indicar grupos de apoio e instituições de caridade para ajuda emocional e física¹

Medicamentos de apoio

- Fornecer medicação profilática de apoio,³ por exemplo, antieméticos para náuseas e vômitos; cremes para reações cutâneas; medicamentos para diarreia, dor e fadiga



Educação

- Educação personalizada do doente sobre quando contactar a equipa de tratamento relativamente a um potencial efeito secundário e incentivo à comunicação precoce⁴
- Formação para médicos de clínica geral/cuidados primários e equipas locais⁵

Comunicação eficaz

- Assegurar que a equipa de cuidados do doente é mantida a par de quaisquer desenvolvimentos, por exemplo, entrada em hospital local⁶
- Assegurar boas vias de comunicação, por exemplo, caso ocorram efeitos secundários⁶

CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; ED, estado de desempenho. 1. Ovesen L. *Oncology Nursing News*. 2023;17; 2. Fenimore J, Roberts J. *Nursing Times*. 2021;117:30–3; 3. Canadian Cancer Society. 2024. Disponível em: <https://cancer.ca/en/treatments/treatment-types/supportive-drugs> (acedido a 6 de setembro de 2024); 4. Snively A. ONS. Disponível em: <https://voice.ons.org/news-and-views/12-2023/personalized-patient-education> (acedido a 12 de setembro de 2024); 5. Faculty (Fenimore J) expert perspectives from personal communication 5 de setembro de 2024; 6. Naito T. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2024;11:100370.



Combinar tudo: implicações dos novos tratamentos na mudança do panorama dos biomarcadores



Prof. Dr. Egbert Smit

Centro Médico da Universidade de
Leiden, Leiden, Países Baixos
Instituto do Cancro dos Países Baixos,
Amesterdão, Países Baixos



Recomendações para teste de biomarcadores no CPNPC avançado/metastático não escamoso

DIAGNÓSTICO	ESMO ¹	NCCN ²
Alteração genética		
Mutação do <i>EGFR</i>	✓	✓
Rearranjo do <i>ALK</i>	✓	✓
Rearranjo do <i>ROS1</i>	✓	✓
Mutação do <i>BRAF</i>	✓	✓
Rearranjo/fusão do <i>NTRK</i>	✓	✓
Mutação do <i>KRAS</i>	✓	✓
Skipping do <i>MET</i> ex14	✓	✓
Amplificação do <i>MET</i>	✓	✗
Rearranjo do <i>RET</i>	✓	✓
Mutação do <i>HER2</i>	✓	✓
Fusão do <i>NRG1</i>	✓	✗
Outros biomarcadores		
PD-L1	✓*	✓

*Testado sistematicamente após testes moleculares negativos.

PROGRESSÃO

ESMO

Biopsia de tecido/líquido em doentes com progressão que necessitam de uma mudança na terapêutica sistémica, para avaliar todos os mecanismos de resistência acionáveis³

Sequenciação de nova geração (tecido ou ADNtc seguido de tecido se não for encontrado nenhum alvo com ADNtc) para todos os doentes que desenvolvam resistência ao osimertinib¹

NCCN

Deve ser considerada a biopsia de tecido de uma lesão com progressão, para avaliar a morfologia e a análise de biomarcadores²

Repetir a análise de uma amostra de um tumor que está a progredir ativamente enquanto é exposto a uma terapêutica direcionada pode esclarecer os próximos passos terapêuticos adequados²

O perfil genómico alargado pode ser a abordagem mais informativa para examinar os potenciais mecanismos de resistência²

ADNtc, ADN livre de células; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células;

PD-L1, ligando de morte programada 1.

1. ESMO. Lung & Chest Cancers Pocket Guideline 2023. Disponível em: <https://bit.ly/3pRPTDp>

(acedido a 30 de agosto de 2024); 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 – 9 setembro de 2024. Disponível em: [NCCN.org](https://www.nccn.org) (acedido a 12 de setembro de 2024);

3. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57.

Principais CAF no desenvolvimento de fase avançada para o tratamento de CPNPC

Guiados por biomarcadores

Trastuzumab deruxtecano*¹

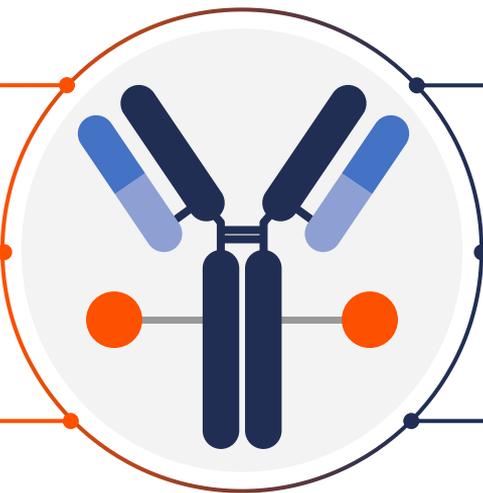
Seleção dos doentes:
ativação da mutação do *HER2*

Trastuzumab emtansine^{†2}

Seleção dos doentes:
ativação da mutação do *HER2*

Telisotuzumab vedotina³

Seleção dos doentes:
Sobreexpressão de c-Met



Agnósticos quanto aos biomarcadores

Sacituzumab govitecano⁴

Alvo dos CAF:
TROP2

Datopotamab deruxtecano⁵

Alvo dos CAF:
TROP2

Patritumab deruxtecano⁶

Alvo dos CAF:
HER3

CAF, conjugado anticorpo-fármaco. *Aprovado pela FDA e pela EMA.^{7,8} †Não aprovado, mas recomendado pela NCCN.⁹

1. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 2. Li BT, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36:2532–7; 3. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):103; 4. Patel JD, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8592; 5. Girard N, et al. Apresentado em: ELCC 2024, Prague, Czechia. 20–23 de março de 2024. 59P; 6. ClinicalTrials.gov. NCT03260491. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03260491> (acedido a 5 de setembro de 2024); 7. FDA. IM do trastuzumab deruxtecano. Atualizado em abril de 2024. Disponível em: <https://bit.ly/4d4PiWd> (acedido a 4 de setembro de 2024); 8. EMA. RCM do trastuzumab deruxtecano. Atualizado em março de 2024. Disponível em: <https://bit.ly/4bhmhRtk> (acedido em 4 de setembro de 2024); 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 – 9 setembro de 2024. Disponível em: [NCCN.org](https://www.nccn.org) (acedido a 12 de setembro de 2024).



Combinar tudo: Otimização dos resultados no CPNPC em fase avançada: Principais aprendizagens



Dra. Helena Yu

Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
Nova Iorque, NY, EUA



Resumo do conteúdo do curso

1



CPNPC com mutações no *EGFR*

- Necessidades não satisfeitas
- Avanços mais recentes
- Conhecimentos práticos

2



CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem

- Necessidades não satisfeitas
- Avanços mais recentes
- Conhecimentos práticos

Módulo atual

3



Combinar tudo para obter cuidados ótimos

- Gestão de doentes
- Panorama de biomarcadores
- Principais aprendizagens

Atualizações de dados: CPNPC com mutações no *EGFR*



MARIPOSA

População do ensaio¹

- CPNPC localmente avançado/metastático
- Mutações do *EGFR* (Ex19del ou L858R)
- Sem terapêutica sistêmica prévia para doença avançada
- Doença do SNC assintomática ou estável permitida
- ECOG PS 0 ou 1

Dados do MARIPOSA publicados anteriormente¹

Num seguimento mediano de 22,0 meses, **amivantamab + lazertinib** melhorou significativamente a SLP vs. **osimertinib** na configuração de primeira linha (RR 0,70; IC de 95% 0,58–0,85; $p < 0,001$)

Dados de seguimento mais longos apresentados na WCLC 2024²

Amivantamab + lazertinib de primeira linha vs. osimertinib

	Ami + Laz n = 429	Osimertinib n = 429
Seguimento mediano: 31,1 meses		
SGm	NE	37,3 meses
SLP intracraniana	24,9 meses	22,2 meses
mTTD	26,3 meses	22,6 meses
SLP2	NE	32,4 meses

Amivantamab + lazertinib continuou a demonstrar uma **tendência para melhorar a SG vs. osimertinib**

CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; IC, intervalo de confiança; mTTD, tempo mediano até à descontinuação do tratamento; NE, não estimável; RR, relação de risco; SGm, sobrevivência global mediana; SLP, sobrevivência livre de progressão; SLP2, SLP após a primeira terapêutica subsequente; WCLC, World Conference on Lung Cancer.

1. Cho BC, et al. *N Engl J Med*. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403614; 2. Gadgeel S, et al. Apresentado em: WCLC 2024. San Diego, CA, EUA. 7–10 de setembro de 2024. OA02.03.

Atualizações de dados: CPNPC com mutações no *EGFR*



MARIPOSA-2

População do ensaio¹

- CPNPC localmente avançado/metastático
- Mutações do *EGFR* (Ex19del ou L858R)
- Progressão da doença durante ou após monoterapia com osimertinib
- Doença cerebral assintomática ou estável permitida
- ECOG PS 0 ou 1

Dados do MARIPOSA-2 publicados anteriormente¹

Num seguimento mediano de 8,7 meses, a SLP foi significativamente maior com **amivantamab + QT** vs. apenas **QT** (RR para progressão da doença ou morte 0,48; IC de 95% 0,36–0,64; $p < 0,001$)

Segunda análise provisória da SG apresentada na ESMO 2024²

Amivantamab + QT vs. QT
após progressão da doença com osimertinib

	Ami + QT n = 131	QT n = 263
Seguimento mediano: 18,1 meses		
SGm	17,7 meses	15,3 meses
mTTD	10,4 meses	4,5 meses
SLP2	16,0 meses	11,6 meses

A SG não atingiu o limiar de significância pré-especificado

Amivantamab + QT prolongou significativamente os resultados pós-progressão vs. **QT**

CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); *EGFR*, recetor do fator de crescimento epidérmico; ESMO, European Society for Medical Oncology (Sociedade Europeia de Oncologia Médica); IC, intervalo de confiança; mTTD, tempo mediano até à descontinuação do tratamento; QT, quimioterapia; RR, relação de risco; SGm, sobrevivência global mediana; SLP, sobrevivência livre de progressão; SLP2, SLP após a primeira terapêutica subsequente.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:77–90; 2. Popat S, et al. Apresentado em: ESMO 2024. Barcelona, Spain. 13–17 de setembro de 2024. LBA54.

Atualizações de dados: CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem



HARMONI-2

Desenho do ensaio

- Ensaio de Fase III aleatorizado (1:1), em dupla ocultação
- Os doentes receberam tratamento até não haver benefício clínico, ocorrer toxicidade inaceitável ou até 24 meses

População do ensaio

- CPNPC (estádio IIIB, IIIC ou IV)
- Sem mutações do *EGFR* nem rearranjo do *ALK*
- Sem terapêutica sistémica prévia para doença avançada
- TPS de PD-L1 $\geq 1\%$
- ECOG PS 0 ou 1

Análise provisória pré-programada apresentada na WCLC 2024

Ivonescimab de primeira linha vs. pembrolizumab

	Ivonescimab n = 198	Pembrolizumab n = 200
Seguimento mediano: 8,7 meses		
SLPm	11,1 meses	5,8 meses
TRO	50,0%	38,5%
TCD	89,9%	70,5%
	n = 197	n = 199
AART	89,8%	81,9%
AART de grau ≥ 3	29,4%	15,6%

Benefício da SLP consistente em todos os grupos pré-especificados:

Histologia escamosa, histologia não escamosa, TPS 1–49%, TPS $\geq 50\%$, com metástases hepáticas, com metástases cerebrais

Atualizações de dados: CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem



EVOKE-02

Resultados iniciais apresentados na WCLC 2024

Sacituzumab govitecano + pembro + carboplatina de primeira linha

Histologia	Não escamoso (n = 51)	Escamoso (n = 41)	
Seguimento mediano	14,5 meses	14,2 meses	
SLPm	8,1 meses	8,3 meses	
TRO	45,1%	39,0%	
TPS de PD-L1	<1% (n = 44)	1–49% (n = 36)	≥50% (n = 12)
SLPm	8,3 meses	6,8 meses	NA
TRO	43,2%	33,3%	66,7%
Segurança	10 mg/kg (n = 29)	7,5 mg/kg (n = 66)	
AAET de qualquer grau/grau ≥3	100%/93,1%	100%/86,4%	
Levando à descontinuação do SG	31,0%	13,6%	
Levando à redução da dose de SG	65,5%	28,8%	

Desenho do ensaio

- Ensaio de Fase II global, aberto

População do ensaio

- CPNPC avançado/metastático
- Sem alterações genómicas acionáveis conhecidas
- Sem terapêutica sistémica prévia para doença avançada
- Qualquer TPS de PD-L1
- ECOG PS 0 ou 1

Eficácia observada em todos os subgrupos de histologia e PD-L1

Dose recomendada para sacituzumab govitecano: 7,5 mg/kg

Atualizações de dados: CPNPC com *EGFR* do tipo selvagem



TROPION-Lung01

População do ensaio¹

- CPNPC (estádio IIIB, IIIC ou IV)
- ECOG PS 0 ou 1
- Sem docetaxel prévio
- **Sem AGA:** 1 ou 2 linhas anteriores, incluindo QT-Pt e terapêutica anti-PD-1/PD-L1
- **Com AGA:** 1 ou 2 terapêuticas direcionadas aprovadas anteriormente + QT-Pt e ≤1 terapêutica anti-PD-1/PD-L1

Dados do TROPION-Lung01 publicados anteriormente^{1,2}

O parâmetro de avaliação primário duplo de SLP foi cumprido: melhoria estatisticamente significativa com **Dato-DXd** vs. **docetaxel**

Dados finais da SG apresentados na WCLC 2024¹

Datopotamab deruxtecano vs. **docetaxel** em doentes pré-tratados

	Dato-DXd	Docetaxel
Seguimento mediano: 23,1 meses		
SGm: Intenção de tratar	n = 299 12,9 meses	n = 305 11,8 meses
SGm: Não escamoso	n = 234 14,6 meses	n = 234 12,3 meses
SGm: Escamoso	n = 65 7,6 meses	n = 71 9,4 meses

O parâmetro de avaliação primário duplo de SG demonstrou uma **melhoria numérica** com **Dato-DXd** vs. **docetaxel** mas **não foi estatisticamente significativo**¹

AGA, alteração genómica acionável; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; Dato-DXd, datopotamab deruxtecano; ECOG PS, European Cooperative Oncology Group Performance Status (Estado de desempenho do European Cooperative Oncology Group); EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; PD-1, proteína 1 de morte celular programada; PD-L1, ligando de morte programada 1; QT-Pt, quimioterapia à base de platina; SG(m), sobrevivência global (mediana); SLP, sobrevivência livre de progressão; WCLC, World Conference on Lung Cancer.

1. Sands J, et al. Apresentado em: WCLC 2024. San Diego, CA, EUA. 7–10 de setembro de 2024. OA08.03; 2. Ahn M-J, et al. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S1305–6.