

**Welche Möglichkeiten zeichnen sich ab,  
um ungedeckte Bedürfnisse bei  
rezidivierenden/metastasierten  
Plattenepithelkarzinomen im Kopf-  
Hals-Bereich (SCCHN) zu decken?**

# Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab*

# Ungedeckter Behandlungsbedarf für Patienten mit rezidivierendem/metastasiertem SCCHN

**Dr. Aline Chaves**

Medizinische Onkologin und  
Direktorin der DOM Oncology Group,  
Divinópolis, Brasilien





**Was ist der aktuelle  
Behandlungsstandard für Patienten  
mit R/M SCCHN?**

# Aktueller Behandlungsstandard für Patienten mit R/M SCCHN

## NCCN-Richtlinien<sup>1</sup>

### Bevorzugte Therapien\*

- Pembrolizumab/Platin (Cisplatin oder Carboplatin)/5-FU
- Pembrolizumab (für Tumoren, die PD-L1 mit CPS  $\geq 1$  exprimieren)

### Andere Therapien\*

- Cetuximab/Platin (Cisplatin oder Carboplatin)/5-FU

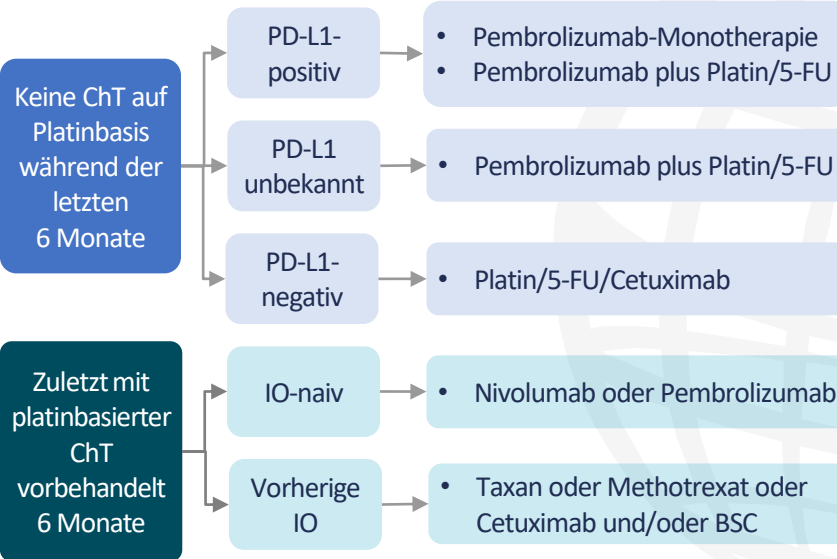
### Nachfolgende Therapien

- Nivolumab oder Pembrolizumab (bei Erkrankung unter oder nach einer Platintherapie und keiner vorheriger Anwendung)

Die Wahl der systemischen Therapie sollte auf der Grundlage von Patientencharakteristika (z. B. PS, Therapieziele) individuell getroffen werden.

## EHNS–ESMO –ESTRO-Richtlinien und panasiatische Anpassung<sup>2,3</sup>

### Standardtherapien\*



\*Richtlinien umfassen alternative Behandlungsmöglichkeiten.

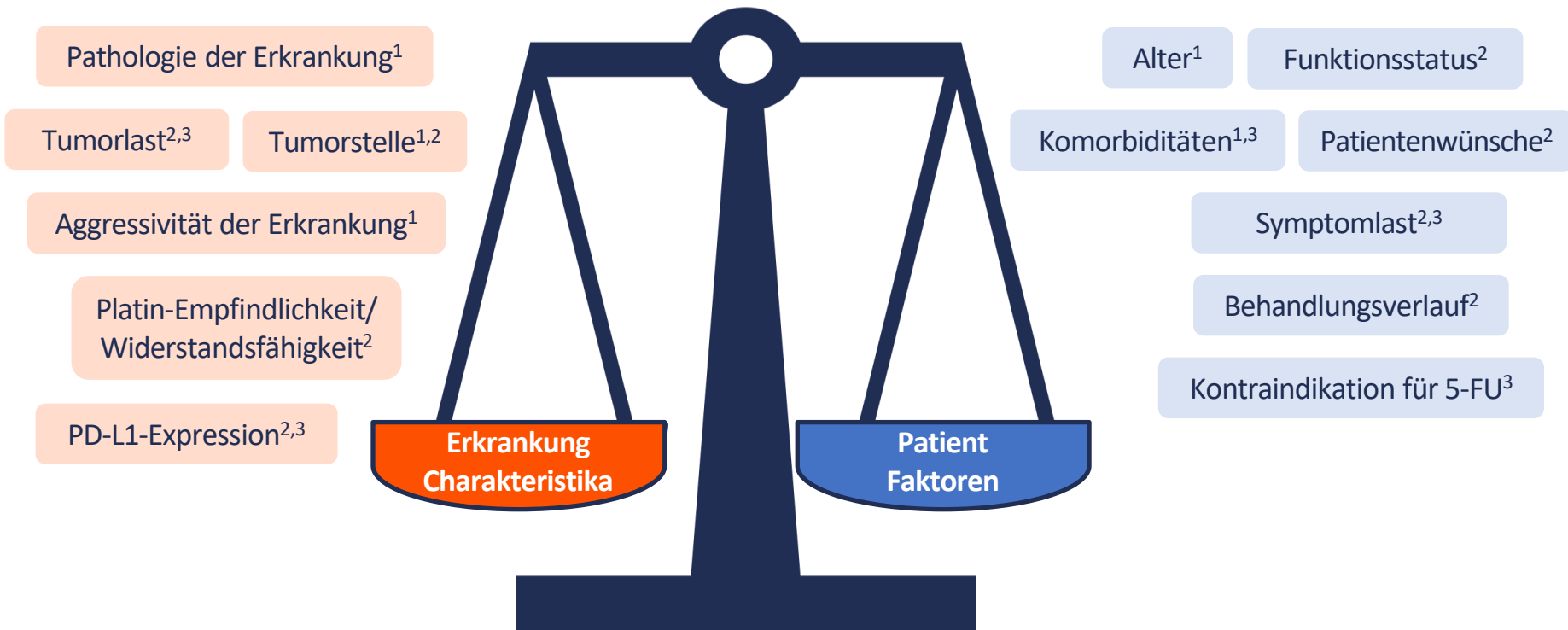
5-FU, 5-Fluorouracil; BSC, beste unterstützende Pflege; ChT, Chemotherapie; CPS, kombinierter Positivitäts-Score; EHNS, European Head and Neck Society; ESMO, European Society for Medical Oncology; ESTRO, European Society for Radiotherapy and Oncology; IO, Immuntherapie; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PS, Leistungsstatus; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; SOC, Behandlungsstandard.

1. NCCN. Head and neck cancers. V2.2024. Verfügbar unter: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (abgerufen im Januar 2024);

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

**Was sind die wichtigsten  
Überlegungen bei der Auswahl einer  
Therapiestrategie für einzelne  
Patienten mit R/M SCCHN?**

# Zu berücksichtigende Faktoren bei Behandlungsentscheidungen



5-FU, 5-Fluorouracil; PD-L1, programmierter Todesligand 1.

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.



**Welche Herausforderungen sind bei  
der Anwendung des EXTREME-  
Behandlungsregimes zu bewältigen?**

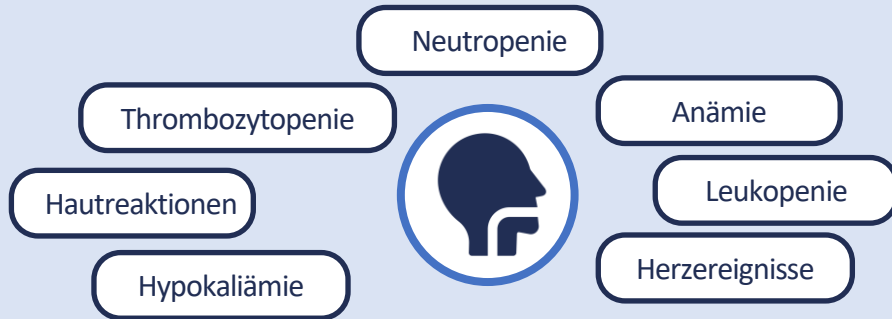


# Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem EXTREME-Behandlungsregime\*



Die Fluorouracil-Komponente des EXTREME-Behandlungsregime ist mit Mukositis und Durchfall verbunden<sup>1,2</sup>

Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 mit dem EXTREME-Behandlungsregime (>5 %)<sup>3</sup>



Real-World-Daten<sup>4</sup>


65 %

der Patienten, die das EXTREME-Behandlungsregime erhielten, gaben an, dass sie „ein wenig“, „ziemlich“ oder „sehr“ von den Nebenwirkungen der Behandlung beeinträchtigt wurden.

\*Cetuximab + Platin + 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.



**Welche Rolle spielen derzeit  
zugelassene Immuntherapien bei der  
Verbesserung der Ergebnisse bei  
Patienten mit R/M SCCHN?**

# Langfristige Ergebnisse mit ICIs für R/M SCCHN

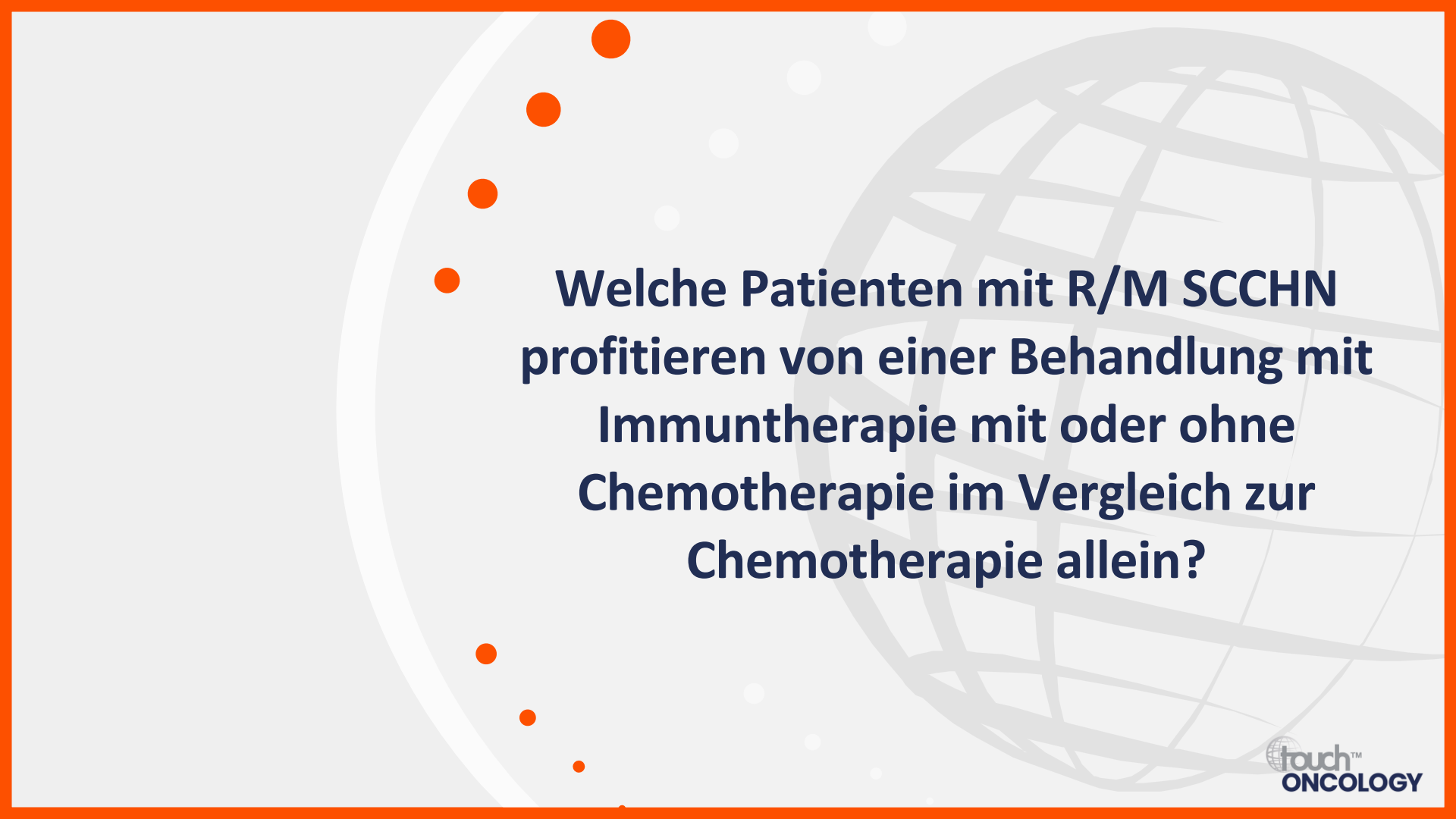
Studie	KEYNOTE-048 <sup>1</sup>	CheckMate 141 <sup>2</sup>	
Studien-Wirkstoffe	Pembrolizumab vs. EXTREME-Behandlungsregime*	Pembrolizumab + ChT vs. EXTREME-Behandlungsregime*	
Wichtige Wirksamkeitsergebnisse	<p>PD-L1 CPS ≥20</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medianes Gesamtüberleben: <b>14,9</b> Monate vs. <b>10,8</b> Monate</li><li>• ORR: <b>23,3 %</b> vs <b>36,1 %</b></li></ul> <p>PD-L1 CPS ≥1</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medianes Gesamtüberleben: <b>12,3</b> Monate vs. <b>10,4</b> Monate</li><li>• ORR: <b>19,1 %</b> vs. <b>34,9 %</b></li></ul> <p>Gesamtbevölkerung</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medianes Gesamtüberleben: <b>11,5</b> Monate vs. <b>10,7</b> Monate</li><li>• ORR: <b>16,9 %</b> vs. <b>36,0 %</b></li></ul>	<p>PD-L1 CPS ≥20</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medianes Gesamtüberleben: <b>14,7</b> Monate vs. <b>11,1</b> Monate</li><li>• ORR: <b>43,7 %</b> vs. <b>38,2 %</b></li></ul> <p>PD-L1 CPS ≥1</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medianes Gesamtüberleben: <b>13,6</b> Monate vs. <b>10,6</b> Monate</li><li>• ORR: <b>37,2 %</b> vs. <b>35,7 %</b></li></ul> <p>Gesamtbevölkerung</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medianes Gesamtüberleben: <b>13,0</b> Monate vs. <b>10,7</b> Monate</li><li>• ORR: <b>36,3 %</b> vs. <b>36,3 %</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 24-Monats-Gesamtüberleben: <b>20,4 %</b> vs. <b>3,8 %</b></li><li>• 24-Monats-PFS (Progressionsfreies Überleben): <b>14,8 %</b> vs. <b>0 %</b></li><li>• ORR: <b>20,0 %</b> vs. <b>11,5 %</b></li><li>• Mediane DoR: NE mit Nivolumab</li></ul>
Zusammenfassung	Bei einem 4-Jahres-Follow-up zeigten 1L <b>Pembrolizumab allein</b> und <b>Pembrolizumab + ChT</b> weiterhin einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Cetuximab ChT bei R/M SCCHN	Bei einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren blieb der Vorteil des Gesamtüberlebens unter <b>Nivolumab</b> im Vergleich zur Wahl des Prüfarztes erhalten.	

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

\*Cetuximab + Platin + 5-FU.

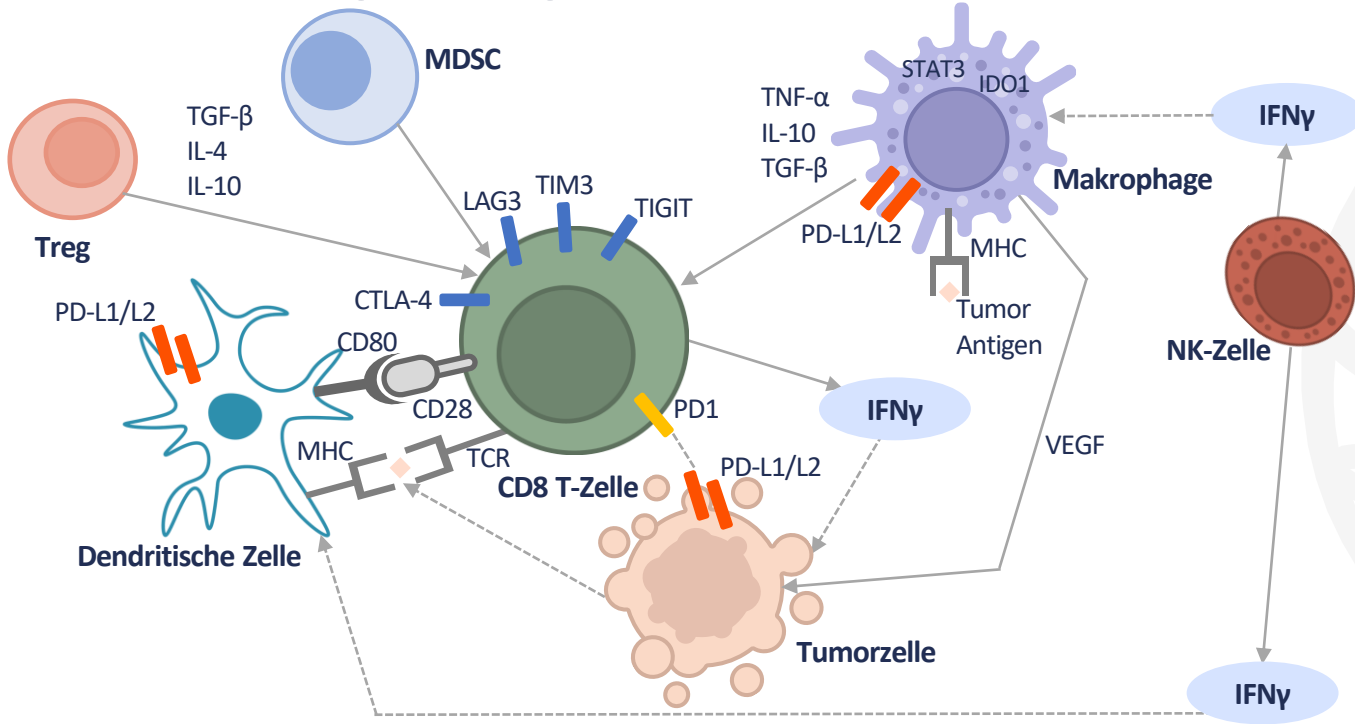
5-FU, 5-Fluorouracil; 1L, Erstlinientherapie; ChT, Chemotherapie; CPS, kombinierter Positivitäts-Score; DoR, Dauer des Ansprechens; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; NE, nicht erreicht; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses.

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



**Welche Patienten mit R/M SCCHN  
profitieren von einer Behandlung mit  
Immuntherapie mit oder ohne  
Chemotherapie im Vergleich zur  
Chemotherapie allein?**

# Tumormikroumgebung von SCCHN



CD, Cluster der Differenzierung; CTLA-4, zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; IDO1, Indolamin 2,3-Dioxygenase-1; IFN $\gamma$ , Interferon-gamma; IL, Interleukin; LAG3, Lymphozytenaktivierungsgen 3; MDSC, Myeloide Suppressorzelle; MHC, Haupthistokompatibilitätskomplex; NK, natürliche Killerzellen; PD1, programmierter Zelltod 1; PD-L1/L2, programmierter Todesligand 1/2; SCCHN, Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; STAT3, Signalwandler und Aktivator der Transkription 3; TCR, T-Zell-Rezeptor; TGF- $\beta$ , transformierender Wachstumsfaktor Beta; TIGIT, T-Zell-Immunglobulin und Immunrezeptor-Tyrosin basierenden inhibitorischen Motivdomänen; TIM3, T-Zell-Immunglobulin Mucin-3; TNF- $\alpha$ , Tumornekrosefaktor Alpha; Treg, regulatorische T-Zelle; VEGF, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor. Chen SMY, et al. *Mol Carcinog.* 2020;59:766–74.

# Zukünftige Behandlungsrichtungen: Immuntherapie-basierte Strategien

## Prof. Makoto Tahara

Leiter der Abteilung für medizinische  
Onkologie im Kopf- und Halsbereich,  
National Cancer Center Hospital East,  
Kashiwa, Japan





**Was ist der Grund für zusätzliche  
Immuntherapie-basierte  
Behandlungsoptionen für  
R/M SCCHN?**

# Ergebnisse mit zugelassenen ICIs für R/M SCCHN

	Umgebung der Erstlinientherapie	Umgebung der Zweitlinientherapie	
Studie	KEYNOTE 048 <sup>1</sup>	KEYNOTE 040 <sup>2</sup>	CheckMate 141 <sup>3</sup>
Behandlung	<b>Pembrolizumab</b> vs. <b>Pembrolizumab + Platin + 5-FU</b> vs. EXTREME-Behandlungsregime*	<b>Pembrolizumab</b> vs. Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab	<b>Nivolumab</b> vs. Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab
Wichtige Wirksamkeitsergebnisse	<b>PD-L1 CPS ≥20</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>14,9</b> vs. 10,7 Monate / <b>14,7</b> vs. 11,0 Monate</li> <li>mPFS: <b>3,4</b> vs 5,0 Monate / <b>5,8</b> vs 5,2 Monate</li> <li>ORR: <b>23 %</b> vs. 36 %</li> </ul> <b>PD-L1 CPS ≥1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>12,3</b> vs. 10,3 Monate / <b>13,6</b> vs. 10,4 Monate</li> <li>mPFS: <b>3,2</b> vs. 5,0 Monate / <b>5,0</b> vs. 5,0 Monate</li> <li>ORR: <b>19 %</b> vs. 35 %</li> </ul> <b>Gesamtbevölkerung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>11,6</b> vs. 10,7 Monate / <b>13,0</b> vs. 10,7 Monate</li> <li>mPFS: <b>2,3</b> vs 5,2 / <b>4,9</b> vs 5,1 Monate</li> <li>ORR: <b>17 %</b> vs. 36 %</li> </ul>	<b>Behandlungsabsicht</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>8,4</b> vs. 6,9 Monate</li> </ul> <b>Gesamtbevölkerung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mPFS: <b>2,1</b> vs. 2,3 Monate</li> </ul>	<b>Gesamtbevölkerung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>7,5</b> vs. 5,1 Monate</li> <li>mPFS: <b>2,0</b> vs. 2,3 Monate</li> <li>ORR: <b>13,3 %</b> vs. 5,8 %</li> </ul>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

\*Cetuximab + Platin + 5-FU

5-FU, 5-Fluorouracil; CPS, kombinierter Positivitäts-Score; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; m, Median; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben;

PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses.

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.



**Welche immuntherapiebasierten  
Strategien werden derzeit für  
R/M SCCHN untersucht?**

# Wichtige immuntherapeutische Ansätze in der Entwicklung

## Klinische Entwicklungslandschaft bei Patienten mit R/M SCCHN

### ICI-Kombinationen in der Erforschung

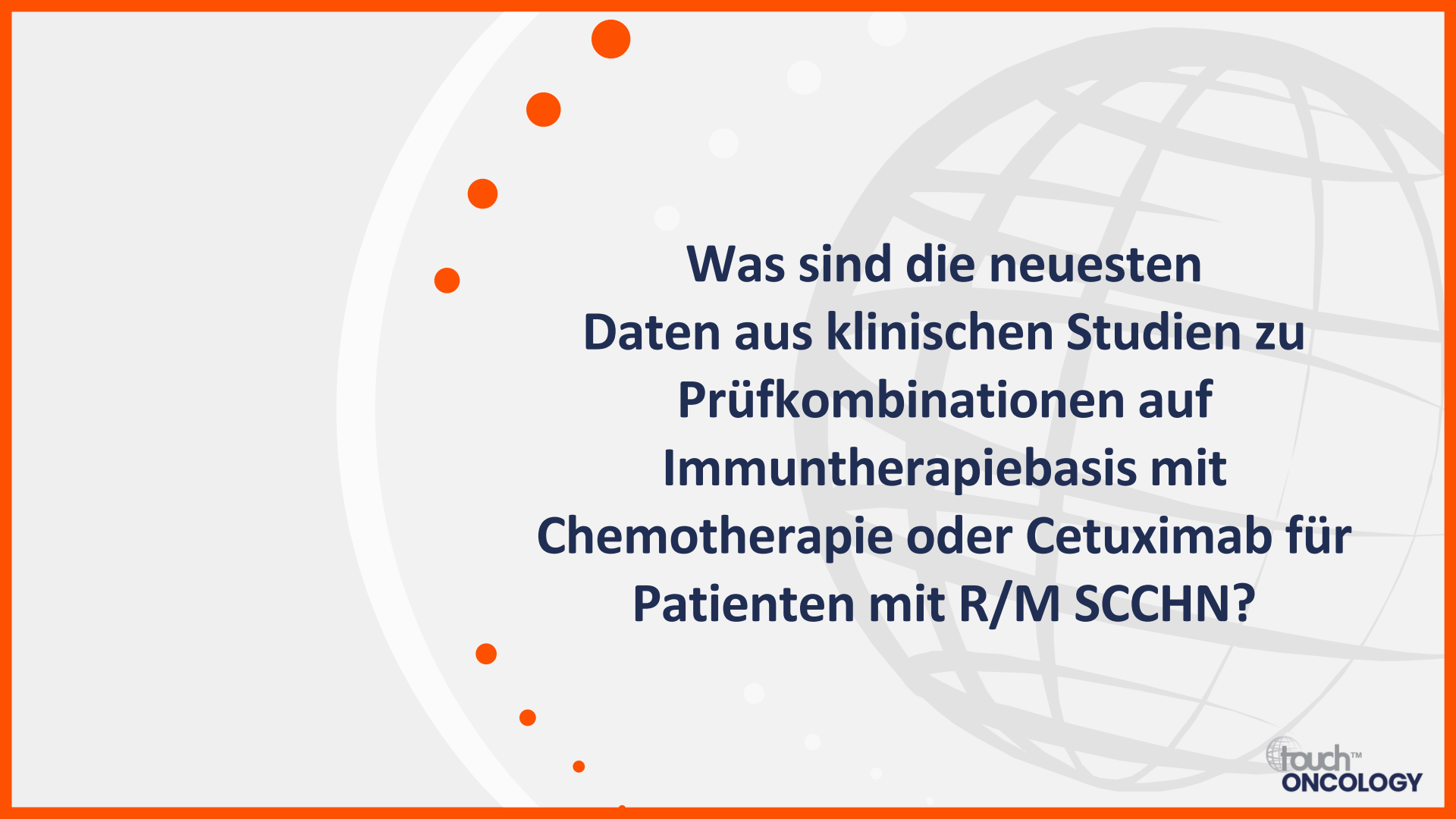
ICI + ChT	ICI + Cetuximab <sup>3</sup>
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>1</sup>	Pembrolizumab + Cetuximab
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>2</sup>	Avelumab + Cetuximab
	Nivolumab + Cetuximab
	Durvalumab + Cetuximab

### Neuartige immuntherapeutische Strategien

ICI + CTLA-4, <sup>4</sup>	ICI + TKI	ICI + LAG3	Dreifach-Therapien	ICI + AWK	ICI + bispezifischer Antikörper
Durvalumab + Tremelimumab	Pembrolizumab + Lenvatinib <sup>4</sup>	Pembrolizumab + Eftilagimod alpha <sup>3</sup>	Durvalumab + Cetuximab + Monalizumab <sup>3</sup>	Pembrolizumab + Enfortumab-Vedotin <sup>9</sup>	Pembrolizumab + Petosemtamab <sup>11</sup>
Nivolumab + Ipilimumab	Pembrolizumab + Anlotinib <sup>4</sup>	Retifanlimab + INCAGN02385 / INCAGN023906 <sup>6</sup>	Avelumab + Palbociclib + Cetuximab <sup>7</sup>	Pembrolizumab + SGN-B6A <sup>10</sup>	Pembrolizumab + BCA101 <sup>12</sup>
	Pembrolizumab + Afatinib <sup>4</sup>		Dostarlimab + Belrestotug + GSK609760 <sup>8</sup>		
	Atezolizumab + Cabozantinib <sup>5</sup>				
Andere Therapien: Zytokinmodulatoren, T-Zelltherapie, Impfstoffe und onkolytische Viren <sup>3,4</sup>					

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ChT, Chemotherapie; CTLA-4, zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; LAG3, Lymphozytenaktivierungsgen 3; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.

- 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 Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062420> (abgerufen im Januar 2024); 9. ClinicalTrials.gov. NCT04225117 Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225117> (abgerufen im Januar 2024); 10. ClinicalTrials.gov. NCT04389632 Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389632> (abgerufen im Januar 2024); 11. Cohen EEW, et al. Präsentiert auf der AACR-Jahrestagung 2023, Orlando, FL, USA. 14. bis 19. April 2023. Abstr. CT012; 12. Hanna GJ, et al. *Ann of Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S582–3.

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 circles of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall color scheme is light gray and white, with orange accents.

**Was sind die neuesten  
Daten aus klinischen Studien zu  
Prüfkombinationen auf  
Immuntherapiebasis mit  
Chemotherapie oder Cetuximab für  
Patienten mit R/M SCCHN?**

# Aktuelle Daten für ICIs plus ChT für R/M SCCHN

Kombination	Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>1</sup>	Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>2</sup>	Laufende Studien
Studie	Phase II FRAIL-IMMUNE	Phase IV KEYNOTE-B10	
Umgebung	Erstlinienbehandlung bei gebrechlichen Patienten mit R/M SCCHN, die nicht auf Cisplatin-basierte ChT ansprechen N=64	Erstlinienbehandlung von Patienten mit zuvor unbehandeltem R/M SCCHN N=92	
Wichtige Wirksamkeitsergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: 18 Monate</li> <li>24-Monats-Gesamtüberleben: 45 %</li> <li>mPFS: 7,0 Monate</li> <li>ORR: 71 %</li> <li>mDoR: 5,9 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: 12,1 Monate <span style="float: right;">n=82</span></li> <li>12-Monats-Gesamtüberleben: 58 %</li> <li>mPFS: 5,6 Monate</li> <li>ORR: 43 %</li> <li>mDoR: 5,5 Monate</li> </ul>	
Wichtige Sicherheits-ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>UEs, Grad ≥3: 20,3 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UEs, Grad ≥3: 71 %</li> </ul>	

- Phase II NCT04282109 (NIVOTAX)<sup>3</sup>**
- 1L Nivolumab + Paclitaxel bei Patienten mit R/M SCCHN, die für eine Cisplatin-basierte ChT nicht geeignet sind
- Phase II NCT04858269<sup>3</sup>**
- 1L Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel bei Patienten mit R/M SCCHN, die nicht in der Lage sind, 5-FU einzunehmen
- Phase II NCT06052839<sup>3</sup>**
- Gepulste Dosierung von Carboplatin + Paclitaxel + Pembrolizumab in 1L R/M SCCHN

**Die Kombination von PD-1/PD-L1-Hemmern plus Carboplatin und Paclitaxel zeigte Antitumoraktivität und tolerierbare Toxizitätsprofile bei Patienten mit R/M SCCHN<sup>1,2</sup>**

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.  
 1L, Erstlinientherapie; 5-FU, Fluorouracil; ChT, Chemotherapie; DoR, Dauer der Reaktion; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; m, Median; ORR, Gesamtansprechrte; OS, Gesamtüberleben; PD-1, programmiertes Zelltodprotein 1; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; UE, unerwünschtes Ereignis.  
 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. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/>;  
 Klinische Studien nach NCT-Nummer durchsuchbar (abgerufen im Januar 2024).

# Aktuelle Daten für ICIs plus Cetuximab für R/M SCCHN

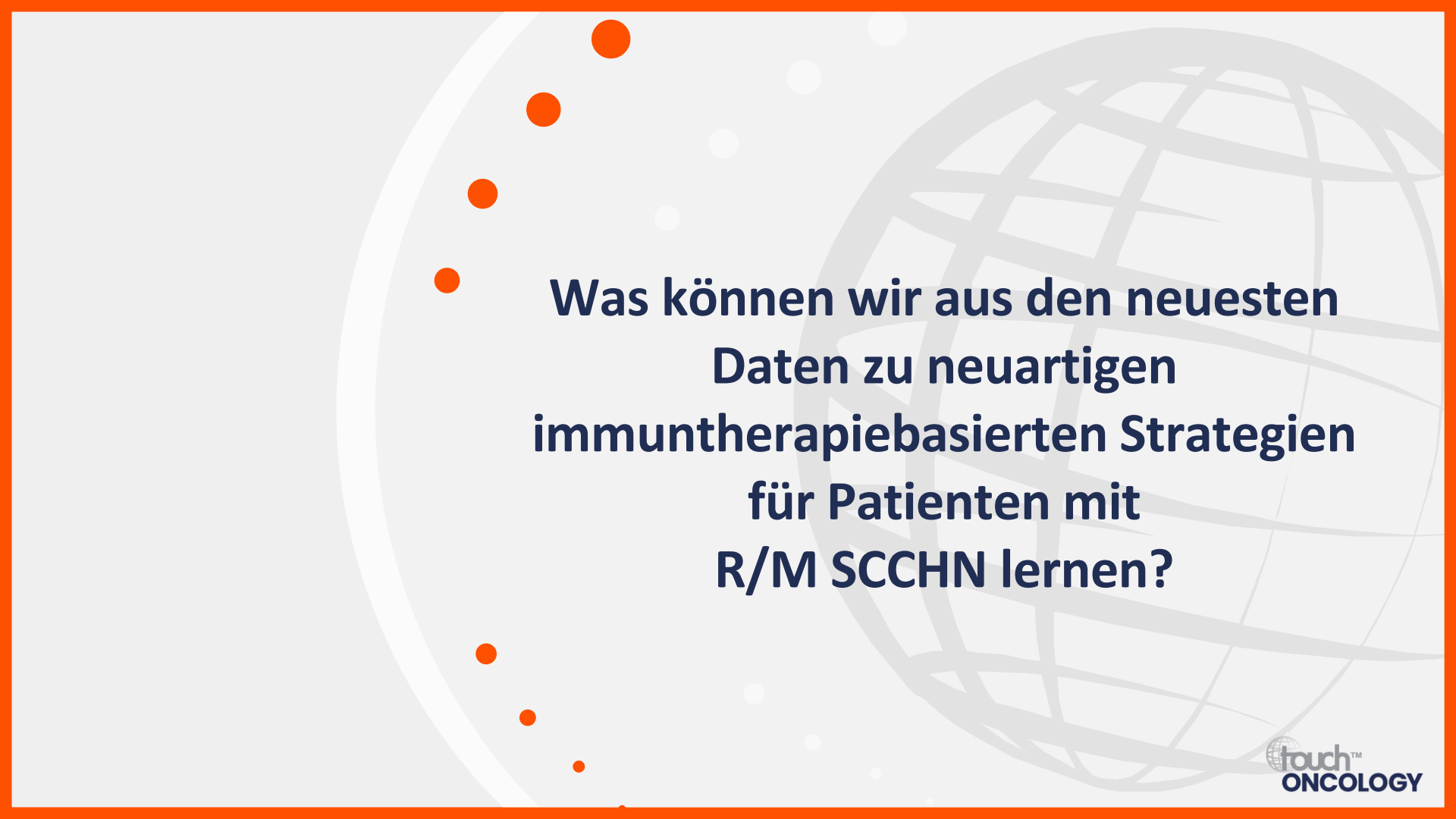
Kombination	Pembrolizumab + Cetuximab <sup>1</sup>	Avelumab + Cetuximab <sup>2</sup>	Nivolumab + Cetuximab <sup>3</sup>	Durvalumab + Cetuximab <sup>4</sup>
Studie	Phase II NCT03082534	Phase II NCT03494322	Phase I/II NCT03370276	Phase II NCT03370276
Umgebung	Platinresistente oder platinungeeignete Patienten mit R/M SCCHN N=33	Patienten mit R/M SCCHN, keine vorherige Behandlung mit Cetuximab N=16	Zweitlinienbehandlung und darüber hinausgehende Behandlung von Patienten mit R/M SCCHN N=45	Patienten mit R/M SCCHN N=35
Wichtige Wirksamkeitsergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 45 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 50 % n=10</li> <li>• CR: 20 %</li> <li>• PR: 30 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-Monats-Gesamtüberleben: 44 %</li> <li>• 12-Monats-PFS: 19 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mPFS: 5,8 Monate</li> <li>• mOS: 9,6 Monate</li> <li>• ORR: 39 % (13/33)</li> <li>• mDoR: 8,6 Monate</li> </ul>
Wichtige Sicherheitsergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende TRAEs: 15 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs, Grad 3: vier Patienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRAE, Grad 4: ein Patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 TRAEs des Grades 3</li> </ul>

Mehrere Studien zeigten konsistente und vielversprechende Ergebnisse mit PD-1/PD-L1 Inhibitoren plus Cetuximab<sup>5</sup>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

DoR, Dauer der Reaktion; CR, vollständige Reaktion; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; m, Median; ORR, objektive Ansprechquote; OS, Gesamtüberleben; PD-1, programmiertes Zelltodprotein 1; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben; PR, teilweise Reaktion; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; TRAE, behandlungsbedingte UE; UE, unerwünschtes Ereignis.





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.



**Was können wir aus den neuesten  
Daten zu neuartigen  
immuntherapiebasierten Strategien  
für Patienten mit  
R/M SCCHN lernen?**

# PD-1/PD-L1-Inhibitoren in Kombination mit CTLA-4-Inhibitoren

Patienten mit R/M SCCHN

<b>Kombination</b> 	Durvalumab (D) ± Tremelimumab (T)		Nivolumab (N) + Ipilimumab (I) <sup>3</sup>	
<b>Studie</b> 	EAGLE <sup>1</sup> Phase III	KESTREL <sup>2</sup> Phase III	CheckMate 714 <sup>3</sup> Phase II	CheckMate 651 <sup>4</sup> Phase III
<b>Therapie</b> 	Zweitlinientherapie mit Durvalumab (N=240) oder Durvalumab + Tremelimumab (N=247) vs. Einzelwirkstoff-SoC (N=249)	Erstlinientherapie mit Durvalumab (N=204) oder Durvalumab + Tremelimumab (N=413) vs. EXTREME* (N=206)	Erstlinientherapie mit Nivolumab + Ipilimumab (PR N=159; PE N=123) vs. Nivolumab + Placebo (PR N=82; PE N=61)	Erstlinientherapie mit Nivolumab + Ipilimumab (N=472) vs. EXTREME* (N=475)
<b>Wichtige Wirksamkeitsergebnisse</b> 	<b>mOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: 7,6 Monate</li> <li>• D + T: 6,5 Monate</li> <li>• SoC: 8,3 Monate</li> </ul>	<b>mOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: 9,9 Monate</li> <li>• D + T: 10,7 Monate</li> <li>• EXTREM: 10,3 Monate</li> </ul>	<b>ORR (PR)</b> <b>ORR (PE)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N + I: 13,2 %      • N + I: 20,3 %</li> <li>• N: 18,3 %          • N: 29,5 %</li> </ul>	<b>mOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N + I: 13,9 Monate</li> <li>• EXTREME: 13,5 Monate</li> </ul>

Bei der Bewertung der Wirksamkeit der CTLA-4-Hemmung in Kombination mit monoklonalen Anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern im Vergleich zum SoC wurde der primäre Endpunkt (OS/ORR) von mehreren Studien nicht erreicht<sup>1-4</sup>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

\*Cetuximab + Platin + 5-FU.

5-FU, 5-Fluorouracil; CTLA-4, zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; m, Median; ORR, Gesamtansprechrare; OS, Gesamtüberleben; PD-1, programmiertes Zelltodprotein 1; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PE, Platin-geeignet; PR, feuerfestes Platin; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; SoC, Behandlungsstandard.

1. Ferris RL, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:942–50; 2. Psyrrri 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.

# LAG3-Inhibitor oder TKIs in Kombination mit ICIs

Patienten mit R/M SCCHN

	LAG3-Inhibitor	TKI			
Kombination	Eftilagimod alpha + Pembrolizumab <sup>1</sup>	Cabozantinib + Atezolizumab <sup>2</sup>	Anlotinb + Pembrolizumab <sup>3</sup>	Afatinib + Pembrolizumab <sup>4</sup>	Lenvatinib + Pembrolizumab <sup>5</sup>
Studie	TACTI-002 Phase II	COSMIC-021 Phase Ib	NCT04999800 Phase II	ALPHA-Studie Phase II	LEAP-010 Phase III
Therapie	Zweitlinientherapie mit Eftilagimod alpha + Pembrolizumab (n=37)	Zweit- oder Drittlinientherapie mit Cabozantinib + Atezolizumab (N=30)	Erstlinientherapie Anlotinb + Pembrolizumab (N=15)	Zweitlinientherapie Afatinib + Pembrolizumab (n=29)	Erstlinientherapie Lenvatinib + Pembrolizumab (n=256) oder Placebo + Pembrolizumab (n=255)
Wichtige Wirksamkeitsergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 30 %</li> <li>• mPFS: 2,1 Monate</li> <li>• mOS: 8,7 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 17 %</li> <li>• mPFS: 2,9 Monate</li> <li>• mOS: 9,2 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 46,7 %</li> <li>• mPFS: NE</li> <li>• mOS: NE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mPFS: 4,1 Monate</li> <li>• mOS: 8,9 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 46,1 % vs. 25,4 %*</li> <li>• mPFS: 6,2 vs. 2,8 Monate*</li> <li>• mOS: 15,0 vs. 17,9 Monate*</li> </ul>
Wichtige Sicherheits-ergebnisse	<p>Die häufigsten UEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypothyreose (21 %)</li> <li>Asthenie (21 %)</li> <li>Husten (18 %)</li> </ul>	<p>Die häufigsten TRAEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Müdigkeit (30 %)</li> <li>Stomatitis (30 %)</li> <li>Bluthochdruck (27 %)</li> </ul>	<p>Die häufigsten TRAEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bluthochdruck (25 %)</li> </ul>	<p>Die häufigsten TRAEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hautausschlag (75,9 %)</li> <li>Durchfall (58,9 %)</li> <li>Paronychie (44,8 %)</li> </ul>	<p>Grad <math>\geq 3</math> TRAEs (IA2):</p> <p>61,4 % vs. 17,8 %</p>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden. \*Gemäß dem vorab festgelegten Analyseplan werden ORR und PFS aus der ersten Zwischenanalyse (IA1) und OS und DOR aus der zweiten Zwischenanalyse (IA2) gemeldet. Datenstichtage waren der 6. Juli 2022 für IA1 und der 30. Mai 2023 für IA2. IA2, Zwischenanalyse 2; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; LAG3, Lymphozytenaktivierungsgen 3; m, Median; NE, nicht erreicht. ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor; TRAE, behandlungsbedingte UE; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Dover 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. Präsentiert auf dem Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium 2024, Phoenix, AZ, USA. 29. Februar bis 2. März 2024. Abstr.



# Andere neuartige Kombinationen einschließlich ICIs

Patienten mit R/M SCCHN

Kombination 

Studie 

Umgebung 

Wichtige  
Wirksam-  
keitsergebnisse 

Wichtige  
Sicherheits-  
ergebnisse 

Dreifach-Kombinationen	
Durvalumab + Monalizumab + Cetuximab <sup>1</sup>	Avelumab + Palbociclib + Cetuximab <sup>2</sup>
NCT02643550 Phase II	NCT03498378 Phase I
Erstlinientherapie N=40	Erstlinientherapie N=12
ORR: 33 % mPFS: 6,9 Monate 12-Monats-Gesamtüberleben: 59 %	ORR: 41,7 % mPFS: 6,5 Monate mOS: NE DCR: 75 %
TRAEs, Grad 3/4: 48 %	TRAEs beliebigen Grades: 100 % TRAEs, Grad ≥3: 75 %

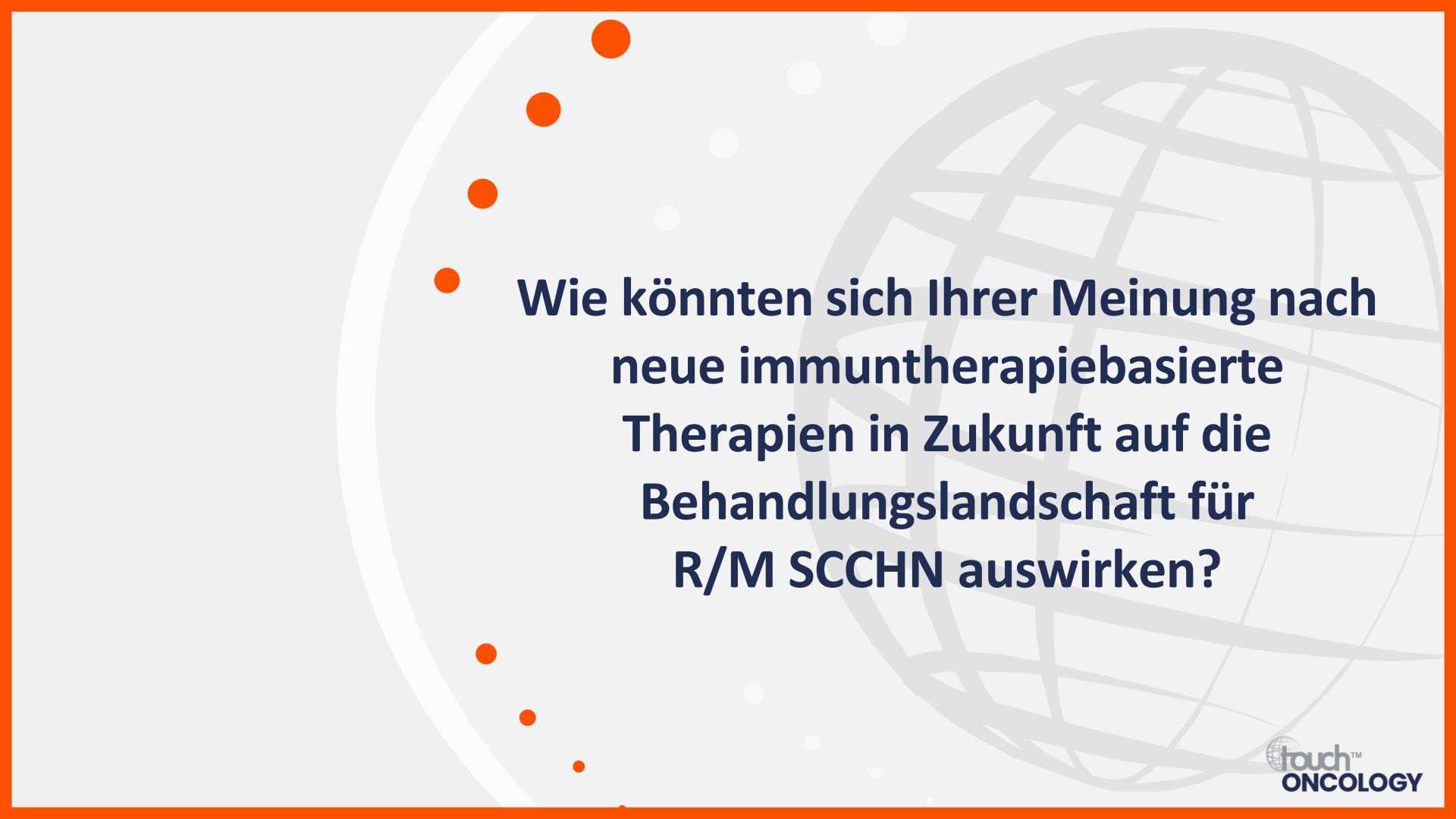
Bispezifischer Antikörper
BCA101 + Pembrolizumab <sup>3</sup>
NCT04429542; <sup>4</sup> Phase I
Erstlinientherapie N=33
ORR: 48 % <span style="float: right;">n=31</span> • ORR (HPV-): 65 % (13/20) • ORR (CPS 1–19): 50 % (5/10) mPFS (HPV-): NE
TRAEs, Grad ≥3: 27 %

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

CPS, kombinierter Positivitäts-Score; DCR, Krankheitskontrollrate; HPV, humanes Papillomavirus; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; m, Median; NE, nicht erreicht; ORR, Gesamtansprechrare; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; R/M SCCHN, rezidivierendes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; TRAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis.

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. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/NCT04429542> (abgerufen im Januar 2024).



**Wie könnten sich Ihrer Meinung nach neue immuntherapiebasierte Therapien in Zukunft auf die Behandlungslandschaft für R/M SCCHN auswirken?**

# Prädiktive Biomarker zur Unterstützung von Behandlungsentscheidungen bei R/M SCCHN

Molekulare Biomarker unterstützen die Diagnose von SCCHN, überwachen die Krankheitsprogression und prognostizieren das Ansprechen auf die Behandlung<sup>1</sup>

## Aktuelle Vorhersagemarker<sup>2,3</sup>



PD-L1  
1 < CPS  $\geq$  1



HPV-Status  
und/oder P16

## Ermittlungsprädiktive Marker<sup>2</sup>



Orales Mikrobiom



CTC/ctDNA



Genetische Signatur (TMB/MSI)

## Biomarker für die wahrscheinlichste IO-Reaktion<sup>4</sup>

		IO-Responder	IO-Non-Responder
Tumorbedingte Faktoren	IFN- $\gamma$	Hoch	Niedrig
	PD-L1	Hoch	Niedrig
	TMB	Hoch	Niedrig
Tumor Mikroumgebung	Genexpression	Entzündet	Nicht entzündet
	Immunlandschaft	↑ CD3, CD8, FOXP3, T-Zell-Klonalität, M1-Makrophagen, TLS	↑ MDSCs, M2-Makrophagen, N2-Neutrophile
Patientenfaktoren	HPV	Positiv	Negativ
	Mikrobiom	z. B. <i>Akkermansia muciniphila</i>	z. B. <i>Bacteroidales</i>

↑, erhöht; +, positiv; -, negativ; CD, Differenzierungscluster; CPS, kombinierter Positivitäts-Score; CTC, zirkulierende Tumorzellen; ctDNA, zirkulierende Tumor-DNA; HPV, humanes Papillomavirus; IFN- $\gamma$ , Interferon-Gamma; IO, Immuntherapie; MDSC, Myeloide Suppressorzellen; MSI, Mikrosatelliteninstabilität; PD-L1, programmierter Todesligand 1;

R/M, rezidivierend oder metastasierend; SCCHN, Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; TMB, Tumormutationslast; TLS, tertiäre lymphatische Strukturen.

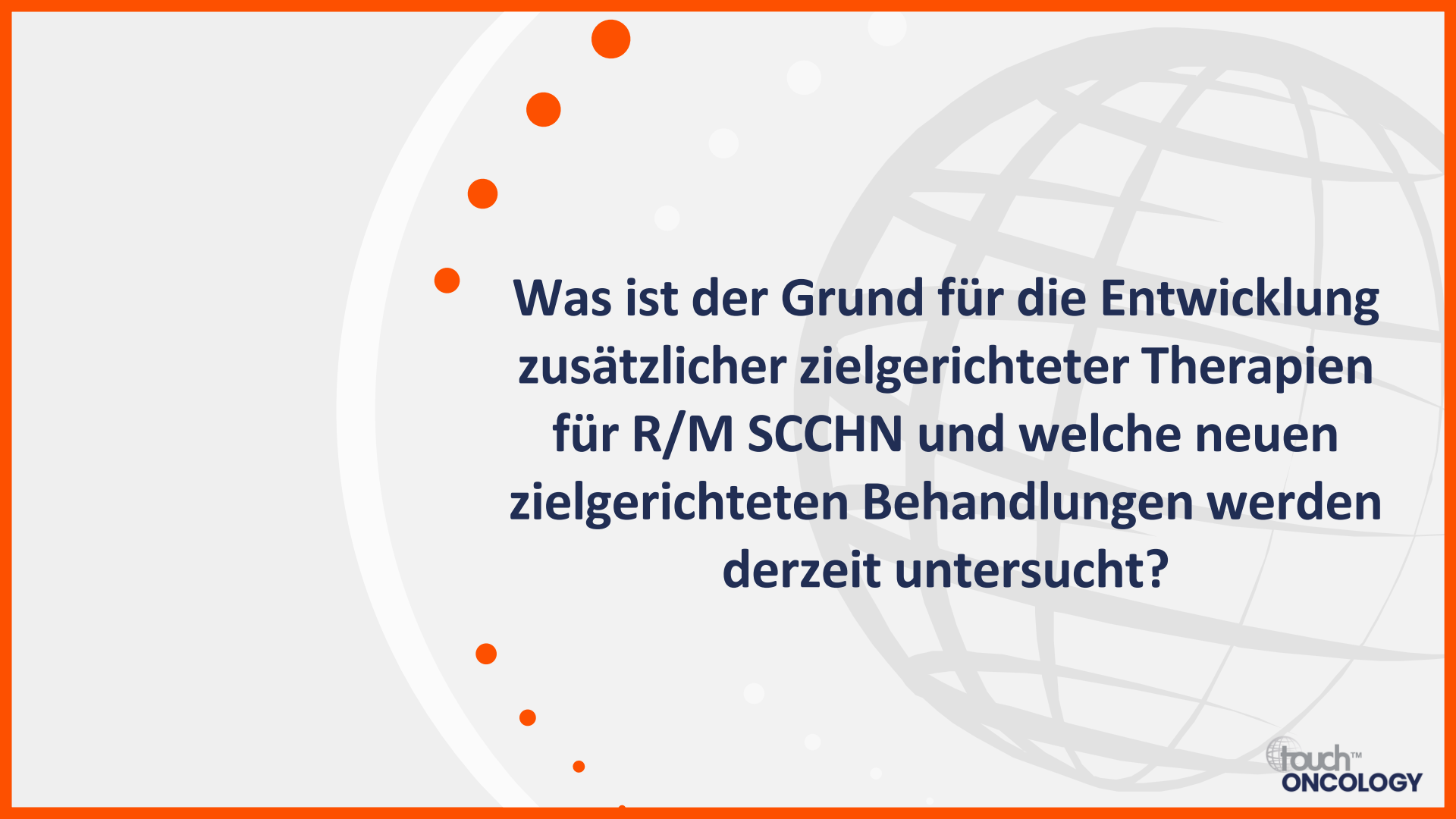
1. Veigas F, et al. *Cancers*. 2021;13:1018; 2. Wang H-C, et al. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7621; 3. De Keukeleire SJ, et al. *Cancers*. 2021;13:1714; 4. Gavrielatou N, et al. *Cancer Treat Rev*. 2020;84:101977.

# Zukünftige Behandlungsmöglichkeiten: zielgerichtete Therapien

## Dr. Ranee Mehra

Direktor der medizinischen Onkologie  
im Kopf- und Halsbereich,  
Marlene und Stewart Greenebaum  
Comprehensive Cancer Center,  
Baltimore, MD, USA

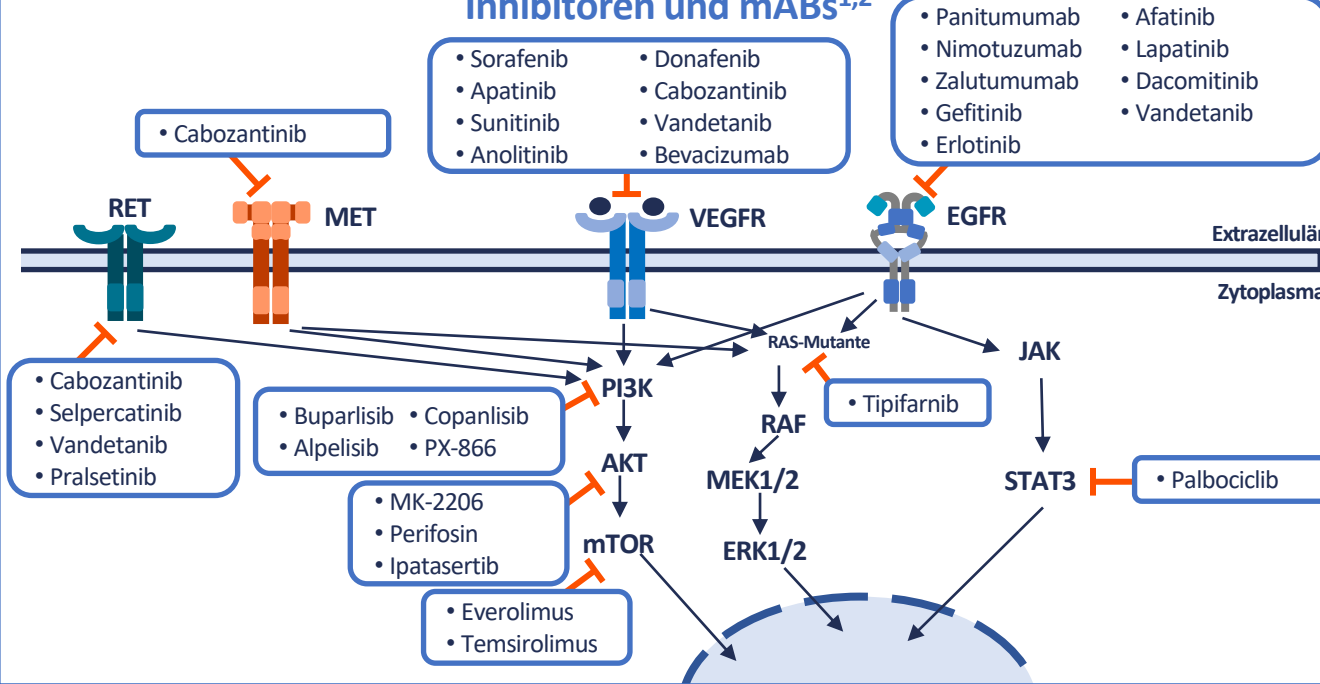




**Was ist der Grund für die Entwicklung zusätzlicher zielgerichteter Therapien für R/M SCCHN und welche neuen zielgerichteten Behandlungen werden derzeit untersucht?**

# Zielgerichtete Behandlungen für R/M SCCHN in Entwicklung

## Inhibitoren und mABs<sup>1,2</sup>



## Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

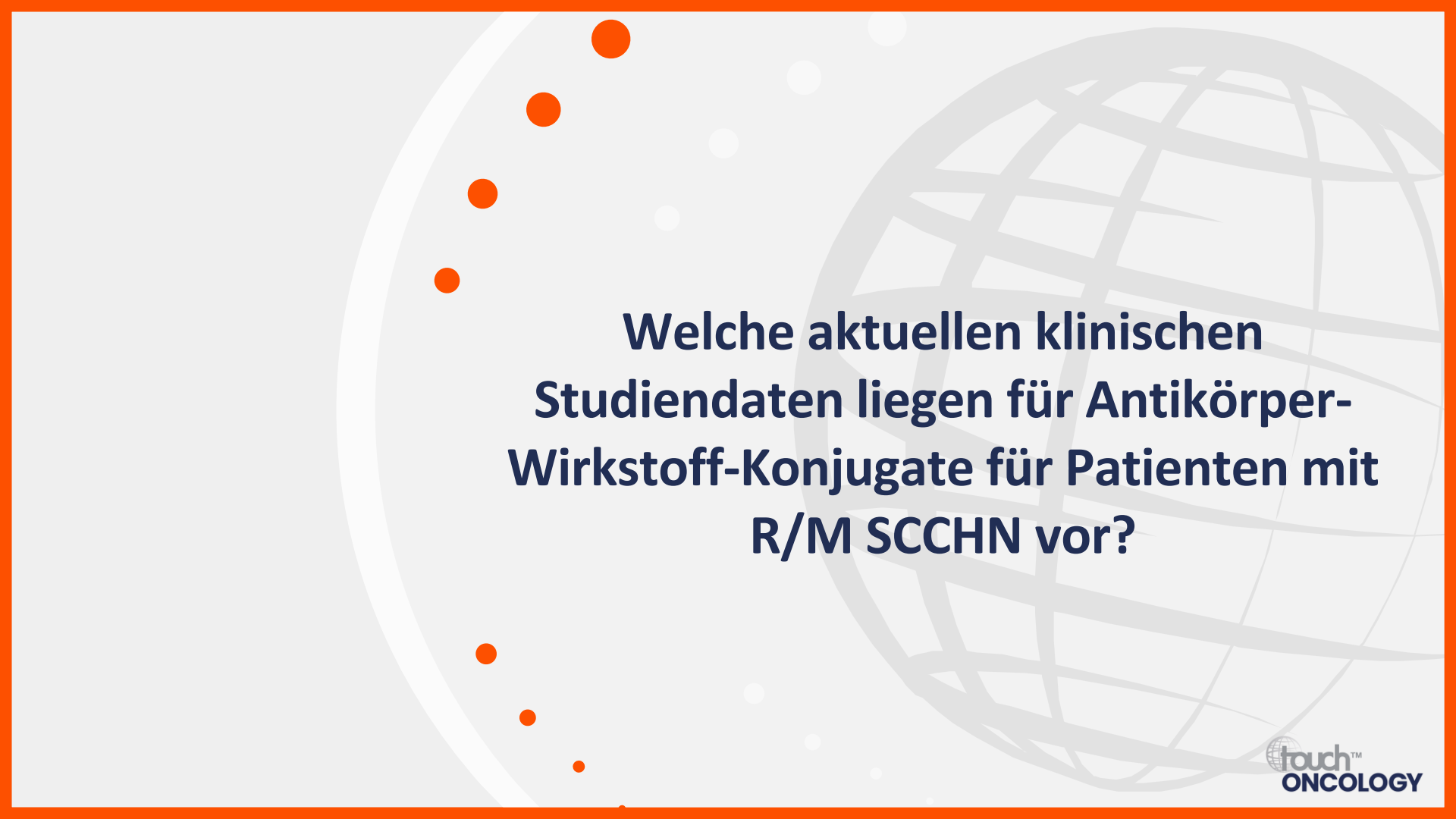
Schlüsselkomponenten:<sup>3</sup>



ADC	Ziel
Tistotumab-Vedotin <sup>4</sup>	Gewebefaktor
Enfortumab-Vedotin <sup>5</sup>	Nectin-4
MRG003 <sup>6</sup>	EGFR
Disitamab-Vedotin <sup>7,8</sup>	HER2
SGN-B6A <sup>9</sup>	Integrin beta-6
Ozurifatamab-Vedotin <sup>10</sup>	ROR2

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; AKT, Serin/Threonin-spezifische Proteinkinase; EGFR, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ERK1/2, extrazelluläre signalregulierte Kinase 1/2; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; JAK, Janus-aktivierte Kinase; mAB, monoklonaler Antikörper; MEK, Mitogen-aktivierte extrazelluläre signalregulierte Kinase MET, mesenchymal-epithelialer Übergangszell von Rapamycin; PI3K, Phosphatidylinositol 3-Kinase; RAF, schnell fortschreitendes Fibrosarkom; RAS, Rattensarkom; RET, während der Transfektion neu angeordnet; R/M SCCHN, rezidivierendes/metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; ROR2, Rezeptor-Tyrosinkinase-ähnlicher Orphan-Rezeptor 2; STAT3, zytoplasmatischer Transkriptionsfaktor 3; VEGFR, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor.

1. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;3:31; 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. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/NCT06003231> (abgerufen im Januar 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.



**Welche aktuellen klinischen  
Studiendaten liegen für Antikörper-  
Wirkstoff-Konjugate für Patienten mit  
R/M SCCHN vor?**

# Aktuelle Daten für ADCs für R/M SCCHN

AWK	Tisotumab-Vedotin <sup>1</sup>	Enfortumab-Vedotin <sup>2</sup>	MRG003 <sup>3</sup>	Laufende Studien <sup>4</sup>
Studie	Phase II innovaTV 207	Phase II EV-202	Phase II <sup>4</sup> NCT04868162	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SGN-B6A, Phase I (NCT04389632)</li> <li>• Disitamab-Vedotin, Phase II (NCT06003231)</li> <li>• Ozuriftamab-Vedotin, Phase II (NCT05271604)</li> </ul>
Umgebung	Patienten mit R/M SCCHN, die zuvor eine Therapie einschließlich einer Platinbehandlung erhalten haben (93 % hatte ein ICI erhalten) (N=15)	Pat. mit la/m HNC, die zuvor eine platinbasierte Therapie erhalten haben (N=46)	Patienten mit R/M SCCHN, die unter mindestens einer Standardtherapielinie Fortschritte gemacht hatten (N=67)	
Wichtige Wirksamkeitsergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 40 %</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 23,9 %</b></li> <li>• <b>mPFS: 3,94 Monate</b></li> <li>• <b>mOS: 5,98 Monate</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR (EGFR+): 30,6 %</b></li> <li>• <b>ORR*: 43 %</b></li> <li>• <b>mPFS: 4,2 Monate</b></li> <li>• <b>mOS: 11,3 Monate</b></li> </ul>	
Wichtige Sicherheitsergebnisse	<b>TRAEs: 13 Patienten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asthenie (n=7)</b></li> <li>• <b>PSN (n=7)</b></li> <li>• <b>Erbrechen (n=5)</b></li> </ul>	<b>TRAEs von besonderem Interesse:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hautreaktionen (45,7 %)</b></li> <li>• <b>Periphere Neuropathie (32,6 %)</b></li> <li>• <b>Hyperglykämie (4,3 %)</b></li> </ul>	<b>Häufige TRAEs:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Verstopfung (25,8 %)</b></li> <li>• <b>Pruritus (24,2 %)</b></li> <li>• <b>Anämie (22,6 %)</b></li> </ul>	

**AWKs haben in verschiedenen Phase-II-Studien zur Behandlung von R/M SCCHN eine vielversprechende Wirksamkeit und ein überschaubares Sicherheitsprofil gezeigt.**

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.


\*Bei Zweit- und Drittlinienpatienten, bei denen zuvor eine Behandlung mit Platin und PD-1/PD-L1-Inhibitor versagt hatte und die 2,3 mg/kg Dosis von MRG003 erhalten hatten.

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; la/m HNC, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Kopf- und Halskrebs; m, Median; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PD-1, programmiertes Zelltodprotein 1; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben; PSN, periphere sensorische Neuropathie; Pat, Patienten; R/M SCCHN, rezidivierendes/metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; TRAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis.

1. Cirauqui B, et al. *Cancer res.* 2023;83 (Suppl. 8):CT164; 2. Swieicki 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. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/>; Klinische Studien nach NCT-Nummer durchsuchbar (abgerufen im Januar 2024).





**Welche klinischen Studiendaten zur  
EGFR- und VEGF-Hemmung bei  
Patienten mit R/M SCCHN  
sind verfügbar?**

# Daten aus klinischen Studien zur EGFR-Hemmung bei R/M SCCHN

## EGFR-Hemmung

### Cetuximab

- Die einzige auf EGFR zielende Therapie, die derzeit in Europa, den USA und Japan für SCCHN zugelassen ist<sup>1-3</sup>

### Panitumumab

- **Phase-III-SPEKTRUM:** Panitumumab + ChT verbesserte das mOS nicht. Allerdings war das mPFS im Vergleich zur Kontrollgruppe verbessert (5,8 vs. 4,6 Monate).<sup>4</sup>
- **Phase-II-PARTNER:** Panitumumab + Docetaxel/Cisplatin verbesserte mPFS im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie (6,9 vs. 5,5 Monate)<sup>5</sup>

### Dacomitinib

- **Phase-II-Studien:** Dacomitinib-Monotherapie hat Antitumoraktivität bei Patienten mit R/M SCCHN gezeigt<sup>6,7</sup>

### Gefitinib

- **Phase-III-Studien:** Gefitinib-Monotherapie oder Gefitinib plus Docetaxel führten nicht zu einer Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber Methotrexat oder Docetaxel plus Placebo<sup>8,9</sup>

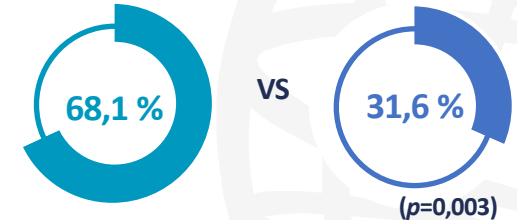
### Afatinib

- **Phase III LUX-Head & Neck 1:** Afatinib-Monotherapie induzierte ein signifikant verlängertes PFS (2,6 vs. 1,7 Monate;  $p=0,030$ ) vs. Methotrexat für R/M SCCHN<sup>10</sup>

Andere EGFR-mAbs/Inhibitoren von Interesse bei SCCHN: Nimotuzumab, Lapatinib, Poziotinib<sup>11</sup>

## EGFR-Expression und HPV-Status

- Eine Überexpression von EGFR wurde bei HPV-Tumoren häufiger beobachtet als bei HPV+ -Tumoren<sup>12</sup>



- Aktuelle Studien haben schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit HPV+ SCCHN gezeigt, die Cetuximab in Kombination mit RT oder Cisplatin erhielten<sup>13</sup>

Nur 5 % der HNC-Patienten weisen EGFR-Veränderungen auf, was zur begrenzten Wirksamkeit von EGFR-TKIs beitragen kann<sup>11</sup>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

ChT, Chemotherapie; EGFR, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HNC, Kopf- und Halskrebs; HPV, humanes Papillomavirus; m, Median; mAb, monoklonaler Antikörper; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; R/M, rezidivierend/metastasierend; RT, Strahlentherapie; SCCHN, Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.






1. EMA Cetuximab SmPC. Verfügbar unter: <https://bit.ly/4b14A9Q> (abgerufen im Januar 2024); 2. FDA. Cetuximab PI. Verfügbar unter: <https://bit.ly/47Oulrq> (abgerufen im Januar 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. Alshafiq EN, et al. *Krebs Lett.* 2021;498:80–97.

# Neueste Daten zur VEGF-Hemmung bei R/M SCCHN

VEGF Hemmung 	Bevacizumab			
Studiendesign 	Phase II <sup>1</sup> Zuvor unbehandeltes R/M SCCHN N=40	Phase III (E1305) <sup>2</sup> Chemotherapie-naives R/M SCCHN N=403	Phase II <sup>3</sup> R/M SCCHN mit nicht mehr als einer vorherigen Behandlung N=46	Phase II <sup>4</sup> n=48
Behandlung 	Pemetrexed + Bevacizumab	<b>Platin-Dublett ChT + Bevacizumab</b> vs Platin-Dublett ChT	Cetuximab + Bevacizumab	Erlotinib + Bevacizumab
Wichtige Wirksamkeitsergebnisse 	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>11,3</b> Monate</li> <li>ORR: <b>30 %</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>12,6</b> vs. 11,0 Monate</li> <li>mPFS: <b>6,0</b> vs. 4,3 Monate</li> <li>ORR: <b>35.5 %</b> vs 24.5 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>7,5</b> Monate</li> <li>mPFS: <b>2,8</b> Monate</li> <li>ORR: <b>16 %</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>7,1</b> Monate</li> <li>mPFS: <b>4,1</b> Monate</li> </ul>
Wichtige Sicherheitsergebnisse 	Blutungsereignisse, Grad 3 bis 5: <b>15 %</b>	Behandlungsbedingte Blutungsereignisse der Grade 3 bis 5: <b>6,7 %</b> vs. 0,5 %	UE, Grad 3 oder 4: <b>&lt;10 %</b>	Die häufigsten UEs aller Grade: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hautausschlag und Durchfall</li> </ul>

**Der VEGF-Signalweg ist ein vielversprechendes therapeutisches Ziel bei SCCHN. Weitere Studien sollten sich jedoch darauf konzentrieren, unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere Blutungen, zu minimieren<sup>5</sup>**

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

UE, unerwünschtes Ereignis; ChT, Chemotherapie; m, Median; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; R/M SCCHN, rezidivierendes/metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; VEGF, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor.

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.

**Welche klinischen Studiendaten  
liegen für HRAS-Inhibitoren und die  
Hemmung des PI3K/AKT/mTOR  
Signalwegs bei Patienten  
mit R/M SCCHN vor?**

# Neueste Daten zur HRAS- und PI3K-Hemmung bei R/M SCCHN

**Behandlung** 

**Studie** 

**Wichtige Wirksamkeitsergebnisse** 

**Wichtige Sicherheitsergebnisse** 

HRAS-Inhibitor	
Tipifarnib <sup>1</sup>	
Phase II NCT03719690 N=59	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 30 %</b> (n=50; Bewertung durch den Prüfarzt)</li> <li>• <b>mOS: 7,0 Monate</b></li> </ul>	
<b>TRAEs, Grad ≥3: 56 %</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenie (24 %)</b></li> <li>• <b>Anämie (20 %)</b></li> <li>• <b>Leukopenie (14 %)</b></li> <li>• <b>Febrile Neutropenie (7 %)</b></li> </ul>	

PI3K-Hemmung	
Buparlisib + Cetuximab <sup>2</sup>	Buparlisib + Paclitaxel vs. Placebo + Paclitaxel <sup>3</sup>
Phase Ib NCT01816984 (N=12)	Phase II BERIL-1 (n=158)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PR: 1 Patient</b> n=10</li> <li>• <b>SD: 4 Patienten</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 39 % vs. 14 %</b></li> <li>• <b>mOS: 10,0 vs. 6,5 Monate</b></li> </ul>
<b>UEs, Grad ≥3: 10 Patienten</b>	<b>UEs, Grad 3 oder 4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hyperglykämie (22 % vs. 3 %)</b></li> <li>• <b>Anämie (18 % vs. 12 %)</b></li> <li>• <b>Neutropenie (17 % vs. 5 %)</b></li> <li>• <b>Müdigkeit (8 % vs. 10 %)</b></li> </ul>

**Tipifarnib zeigte eine Antitumoraktivität bei Patienten mit mutiertem HRAS SCCHN nach IO und als Spätlinientherapie**

**Die klinische Bewertung von PI3K-Hemmern bei SCCHN erfolgt hauptsächlich in frühen klinischen Studien<sup>4</sup>**

**Weitere Studien zur Untersuchung von PI3K-Hemmern**

- Copanlisib und PX-866 zeigten in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit R/M SCCHN eine ungünstige Toxizität oder keine Verbesserung der klinischen Ergebnisse<sup>4</sup>
- Phase-III-BURAN-Studie zu Buparlisib bei Patienten mit R/M SCCHN<sup>5</sup>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

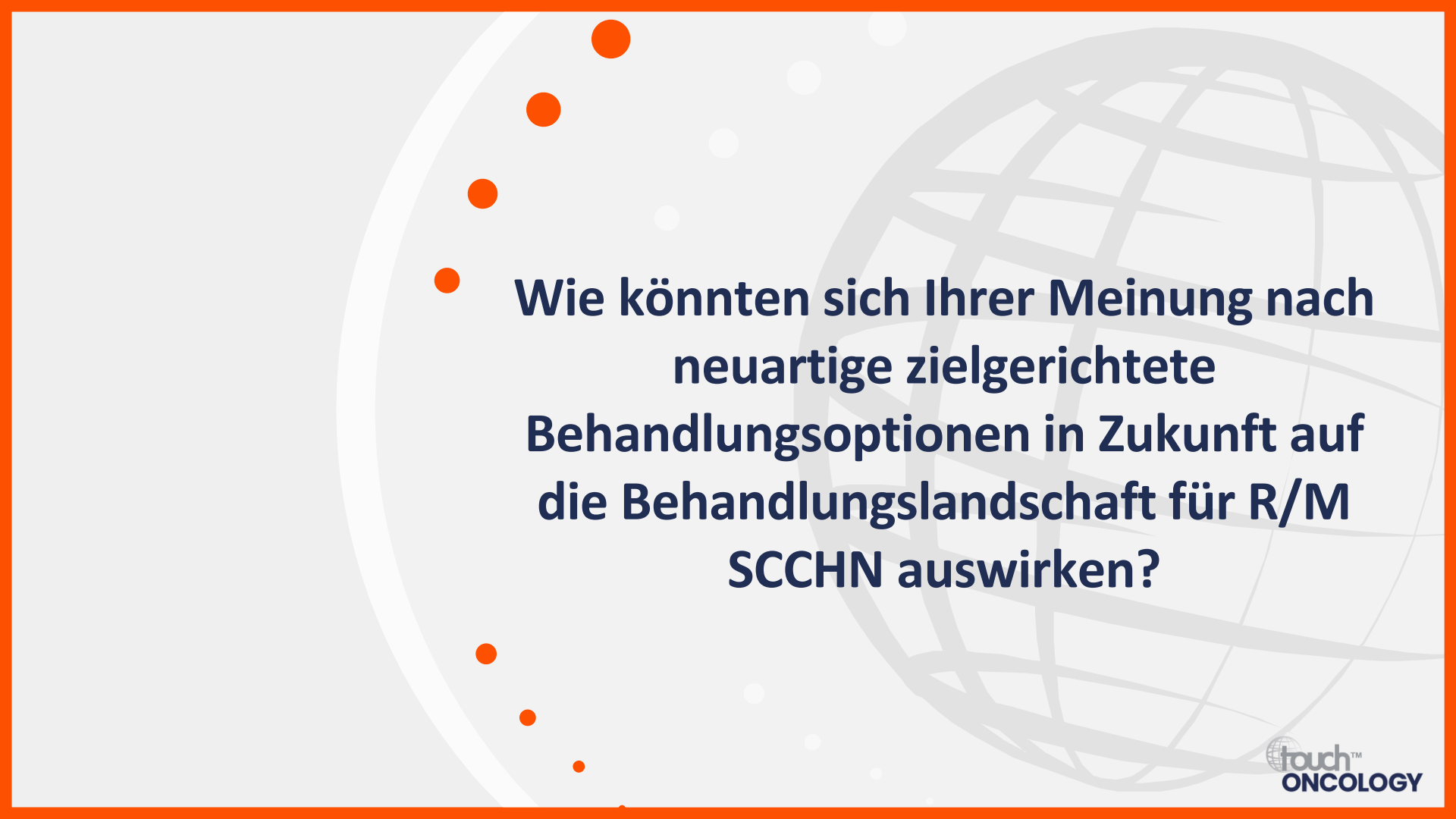
HRAS, Harvey-Rat-Sarkom-Virus-Onkogen-Homolog; IO, Immuntherapie; M; Median; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben;

PI3K, Phosphatidylinositol 3-Kinase; PR, teilweises Ansprechen; R/M, rezidivierend/metastasierend; SCCHN, Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses; SD, stabile Erkrankung;

TRAE, behandlungsbedingte UE; UE, unerwünschtes Ereignis.

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. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338399> (abgerufen im Januar 2024).



**Wie könnten sich Ihrer Meinung nach  
neuartige zielgerichtete  
Behandlungsoptionen in Zukunft auf  
die Behandlungslandschaft für R/M  
SCCHN auswirken?**

# Zukunft zielgerichteter Behandlungen für R/M SCCHN



## Zahlreiche zielgerichtete Therapien am Horizont

- Bei SCCHN werden mehrere Signalwege aktiviert. Die gezielte Bekämpfung dieser abnormalen Signalwege hat dazu geführt, dass zahlreiche Wirkstoffe in klinischen Studien für Patienten mit R/M SCCHN untersucht wurden<sup>1</sup>



## Personalisierte Behandlung und Prädiktoren für das Ansprechen

- Screening auf verwertbare genomische Veränderungen und entsprechende Anpassung der gezielten Therapie<sup>2</sup>
- Identifizierung von Patienten mit günstigen Ergebnissen mithilfe prädiktiver Biomarker<sup>3</sup>



## Umgang mit unerwünschten Ereignissen

- Die Reaktion auf gezielte Therapien hängt von ihrem spezifischen Ziel im Tumorgewebe ab. Allerdings können unerwünschte Nebenwirkungen zu einem Behandlungsversagen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen führen<sup>3</sup>



## Integration neuartiger zielgerichteter Therapien in die klinische Praxis

- Anleitung zur Auswahl der am besten geeigneten Behandlung (z. B. Monotherapie oder Kombinationsstrategie) für jeden Patienten und der optimalen Behandlungssequenz<sup>4</sup>

R/M, rezidivierend/metastasierend; SCCHN, Plattenepithelkarzinom des Kopfes und Halses.

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.